

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293189 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.20

(51) Int. Cl. C07D 498/16 (2006.01)
C07D 498/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.05.05

(54) НОВЫЕ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ LRRK2 КИНАЗЫ

(31) 20315236.8; 21305112.1

(32) 2020.05.06; 2021.01.28

(33) EP

(86) PCT/EP2021/061827

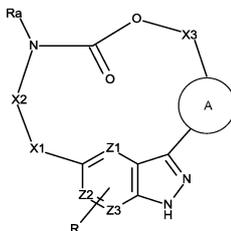
(87) WO 2021/224320 2021.11.11

(71) Заявитель:
ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ;
ОНКОДИЗАЙН ПРЕСИЖН
МЕДИСИН (ОПМ) (FR)

(72) Изобретатель:
Блом Петра Марселла (BE), Хуссеман
Кристофер Гаэтан, Доган Ален,
Дюмулен Одри, Ложуа Максим,
Дени Алексис, Фоше Николя, Ботез
Юлиана, Ле Тиран Арно (FR),
Кристенсен Кеннет (DK), Ламотт Янн
(FR)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Соединения формулы (I)



где R, X1, X2, X3, Z1, Z2, Z3, A и Ra являются такими, как определено в описании. Лекарственные средства.

A1

202293189

202293189

A1

НОВЫЕ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ LRRK2 КИНАЗЫ

5 **Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к новым макроциклическим соединениям и композициям, содержащим указанные соединения, которые действуют в качестве ингибиторов киназ, в частности, в качестве ингибиторов LRRK2 (богатая лейцином повторная киназа 2). Более того, настоящее изобретение обеспечивает способы получения раскрытых соединений, фармацевтические композиции, содержащие их, а также способы их применения, например, в качестве лекарственного препарата или диагностического средства, в частности, для лечения и/или диагностики заболеваний, на которые оказывает влияние или которые модулирует LRRK2 киназная активность, таких как неврологические нарушения, включая болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера, а также болезни сердца или воспалительные нарушения, такие как болезнь Крона.

15 **Предпосылки создания изобретения**

Болезнь Паркинсона является наиболее распространенным двигательным нарушением и вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера. Болезнь Паркинсона поражает приблизительно 1% населения старше 65 лет и характеризуется четырьмя классическими основными двигательными осложнениями: тремором покоя, брадикинезией, постуральной неустойчивостью и мышечной ригидностью. Пациенты с болезнью Паркинсона также страдают от множества немоторных симптомов, таких как запор, гипосмия, ортостатическая гипотензия, нарушения сна, включая расстройство поведения в фазе быстрого сна, деменция, расстройства зрения, депрессия, чувство тревоги, галлюцинации и перепады настроения.

30 Стандартом лечения болезни Паркинсона является облегчение симптомов двигательных осложнений с использованием заместительной дофаминовой терапии, такой как лечение предшественником дофамина L-дофа, агонистами дофамина или соединениями, которые влияют на период полувыведения дофамина, такими как ингибиторы MAO-B. На сегодняшний день не существует

одобренной терапии для предотвращения, лечения или задержки прогрессирования болезни Паркинсона.

Патологическими признаками болезни Паркинсона являются гибель дофаминергических нейронов в компактной части черного вещества, а также посмертные признаки белковых включений, также известных как тельца Леви и нейриты Леви. В посмертных тканях пациентов с болезнью Паркинсона тельца и нейриты Леви видны по всех тканях центральной нервной системы, а также в периферических тканях. Основным компонентом включений является агрегированный и неправильно свернутый белок α -синуклеин, фосфорилированный по серину в аминокислотном положении 129 (*Nature* 388, 839–840, 1997; *Nat Cell Biol* 4, 160–64, 2002). Тельца и нейриты Леви также содержат белки, вовлеченные в другие нейродегенеративные заболевания, например, гиперфосфорилированный тау-белок, который является патологическим признаком таупатий, таких как болезнь Альцгеймера (AD), лобно-височная деменция (FTD), прогрессирующий надъядерный паралич (PSP) и кортикобазальная дегенерация (CBD) (*Biochem Soc Trans* 26(3), 463–71, 1998; *Am J Hum Genet* 64(2), 414–21, 1999; *J Neuropathol Exp Neurol* 62(4), 389–97, 2003). Патологический процесс при болезни Паркинсона не ограничивается гибелью дофаминергических нейронов в системе базальных ганглиев. Отдельные популяции нейронов в других областях мозга, таких как неокортекс, ядра сна или ядра шва, а также периферические органы и ткани, такие как сердце и желудочно-кишечная система, также подвержены дегенеративным процессам у пациентов с болезнью Паркинсона.

Богатая лейцином повторная киназа 2 (LRRK2) представляет собой белок из 2527 аминокислот с молекулярной массой 286 кДа, который кодируется геном LRRK2. Он состоит из следующих функциональных и структурных доменов белков: армадиллоподобный (ARM) домен, анкириноподобный (ANK) домен, домен с лейцин-обогащенными повторами (LRR), Ras-подобный комплексный (Roc) домен, с-концевой Roc (COR) домен, тар-киназный (MAPK) домен и домен с повтором триптофан-аспартат (WD40). LRRK2 существует в основном в виде димерного белка, либо связанного с мембранными структурами, либо локализованного в цитоплазме. Армадиллоподобный, анкириноподобный, LRR и WD40 домены белок-белкового взаимодействия позволяют взаимодействию киназы LRRK2 с множеством различных белков-партнеров, влияя как на ее

собственную субклеточную локализацию, так и на субклеточную локализацию ее белков-партнеров. Центральное ферментативное ядро белка LRRK2, содержащее домены Roc-COR и MAPK, обладает четко выраженной ГТФазной и АТФазной ферментативной активностью, которая позволяет фосфорилирование LRRK2 и осуществление контроля за функционированием внутриклеточных субстратов. LRRK2 посредством своей ферментативной активности и взаимодействия с субстратами оказывает влияние на различные субклеточные процессы и биологические механизмы, важные для транспорта внутриклеточных везикулярных структур и органелл, таких как лизосомы, эндосомы, аутофагосомы, комплекс Гольджи и митохондрии. Структурная работа, а также моделирование четко показывают, как природные миссенс-вариации в функциональных и структурных доменах LRRK2 оказывают влияние на ферментативную активность (*bioRxiv 2020.01.06.895367*). В неактивной (открытой) конформации LRRK2 происходят значительные взаимодействия между ферментативными доменами ГТФазы (Roc-COR) и АТФазы (MAPK). Кроме того, последний С-концевой остаток, идущий от домена WD40, связывается по всему домену киназы (MAPK). В активной (закрытой) конформации LRRK2 домен LRR позиционирует сайт аутофосфорилирования Ser1292 вблизи активного центра киназы. Фосфорилирование LRRK2 в кластере серинов, непосредственно предшествующих домену LRR, позволяет домену LRR киназы LRRK2 связываться с белками 14-3-3. Среди этих сайтов фосфорилирования находятся серины (Ser) в следующих аминокислотных положениях: Ser910, Ser935, Ser955 и Ser973. Патогенные мутации LRRK2, возникающие в домене ГТФазы, уменьшают фосфорилирования по этим сайтам и, следовательно, снижают связывание 14-3-3, что приводит к увеличению рекрутирования сети микротрубочек. Все АТФ-конкурентные ингибиторы LRRK2 индуцируют дефосфорилирования по сайтах Ser910, Ser935, Ser955 и Ser973, что делает эти сайты полезными в качестве суррогатных маркеров связывания с мишенью (*Biochem J 430(3), 405-13, 2010; J Neurochem 120(1), 37-45, 2012*). Истинные субстраты LRRK2 состоят из подмножества небольших Rab ГТФаз, включая Rab10 и Rab29. Резидентный белок Гольджи Rab29, также известных как Rab7L1, представляет собой ген предрасположенности к болезни Паркинсона, расположенный в локусе PARK16 (*Nat Genet 41(12), 1308-12, 2009*).

Редко встречающиеся в гене LRRK2 варианты, кодирующие белок, вызывают болезнь Паркинсона. Наиболее распространенным патогенным вариантом, вызывающим аутосомно-доминантную семейную болезнь Паркинсона, является замена p.G2019S, при которой глицин заменяется на серин в петле активации LRRK2 киназного домена, делая вариант p.G2019S более активным, чем белок LRRK2 дикого типа (*Lancet* 365(9457), 412-5, 2005). Это приводит к аутофосфорилированию по серину в аминокислотном положении 1292 (*Sci Transl Med*, 4(164), 164ra161, 2012). По оценкам, во всем мире распространенность мутации p.G2019S у пациенты с БП составляет 1-2%; тогда как в популяциях евреев-ашкенази и арабо-берберов Северной Африки, распространенность p.G2019S у пациентов с БП, достигает 30% и 40%, соответственно (*Lancet Neurol* 7, 583-90, 2008; *N Engl J Med* 354(4), 424-5, 2006; *Lancet Neurol* 7, 591-4, 2008). Клинические проявления болезни Паркинсона у пациентов, несущих мутацию p.G2019S, неотличимы от таковых у пациентов со спорадической болезнью Паркинсона (*Ann Neurol* 57(5), 762-5, 2005). Помимо p.G2019S, семь дополнительных редко встречающихся экзонных вариантов LRRK2, имеющих несинонимичные аминокислотные замены в центральном ферментативном ядре (p.N1437H; p.R1441C/G/H; p.Y1699C; p.S1761R; p.I2020T), также вызывают аутосомно-доминантную болезнь Паркинсона (*Parkinsonism Relat Disord* 15(6), 466-7, 2009; *Mov Disord* 25(14), 2340-5, 2010; *Neuron* 44(4), 601-7, 2004; *Parkinsonism Relat Disord* 18(4), 332-8, 2012; *Ann Neurol* 57(6), 918-21, 2005; *Mov Disord* 27(1), 146-51, 2012). Как и в случае с p.G2019S, клинические проявления неотличимы от идиопатической БП (*Neurology* 70, 1456-60, 2008). Миссенс-варианты LRRK2 демонстрируют повышенное фосфорилирование Ser1292, усиленное рекрутирование транс-Гольджи посредством Rab29 и усиленное фосфорилирование Rab10 в аминокислотном положении 73 (Rab10-Thr73), что может быть обращено вспять ингибированием LRRK2 (*Sci Transl Med* 4(164), 164ra161, 2012; *EMBO J* 37(1), 1-18, 2018; *Proc Natl Acad Sci USA* 111, 2626-31, 2014). Обычные варианты в гене LRRK2, кодирующие белки, также связаны с риском болезни Паркинсона. Такие варианты, как p.A419V, p.M1646T, p.R1628P и p.G2385R, повышают риск болезни Паркинсона и обладают повышенной киназной активностью (*bioRxiv* 447946, 2018) (*Proc Natl Acad Sci USA* 116(5), 1579-1584, 2019), тогда как вариант p.N551K связан со сниженным риском болезни Паркинсона (*Lancet*

Neurol 10(10), 898-908, 2011) и обладает пониженной киназной активностью (*bioRxiv 447946, 2018*). Доказательства того, что LRRK2 также играет роль в спорадической болезни Паркинсона, получены как в генетических исследованиях, так и в посмертных анализах головного мозга при БП.

5 Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в генетическом локусе LRRK2 связан с риском болезни Паркинсона по всему геному (*Nat Genet 46(9), 989-93, 2014*). Этот конкретный вариант SNP связан с повышенной экспрессией LRRK2 (*Sci Transl Med 9 (421), 2017*), что согласуется с повышенной LRRK2 киназной активностью, наблюдаемой в выживших дофаминовых нейронах посмертного

10 мозга пациентов со спорадической БП (*Sci Transl Med 10 (451), 2018*).

Таким образом, ингибиторы киназной активности LRRK2 можно применять в качестве терапии как пациентов со спорадической БП, так с пациентов с БП с LRRK2 мутациями или Rab29/Rab7L1 полиморфизмами.

Локусы риска болезни Паркинсона, содержащие несколько генов, кодирующих белки, вовлеченные в эндосомально-лизосомальные процессы, такие как GBA, SCARB2, GALC, VPS35, LAMP1, VPS13C, VPS35, TMEM175, ATP6V0A1 и CTSB, были идентифицированы в рамках общегеномного исследования ассоциаций (Genome Wide Association Study, GWAS) и анализа групп сцепления. LRRK2 также играет ключевую роль в эндосомально-лизосомной системе и в процессах, связанных с эндосомальной функцией, таких как аутофагия и митофагия. LRRK2 взаимодействует с вакуолярной α -субъединицей H^+ -АТФазы, регулируя pH лизосом, и путем ингибирования LRRK2 можно облегчить эндосомально-лизосомальную дисфункцию, вызванную ротеноном, токсином, как известно, связанным с повышенным риском болезни

15 Паркинсона (*Neurobiol Dis 134, 104626, 2020*). Мутации LRRK2, вызывающие заболевание, индуцируют лизосомальный стресс за счет увеличения лизосом

20 (*Hum Mol Genet 24(21), 6013-28, 2015*). Подобным образом, миссенс-мутация аспартата на аспарагин в ретромерном комплексном белке VPS35 в аминокислотном положении 620 (VPS35-D620N) вызывает позднее начало

25 аутосомно-доминантной семейной болезни Паркинсона. В патологическом состоянии VPS35-D620N миссенс-мутация нарушает транспорт катепсина D, протеазы, ответственной за деградацию α -синуклеина (*Traffic 15(2), 230-44, 2014*), и активирует LRRK2, что приводит к усилению аутофосфорилирования по

30 сайту LRRK2-Ser1292 и усилению фосфорилирования Rab10-Thr73 (*Biochem J*

475(11), 1861-1883, 2018). В лизосомах LRRK2 взаимодействует с GBA, который причинно связан с лизосомальным нарушением накопления - болезнью Гоше, и геном риска болезни Паркинсона. Миссенс-мутации LRRK2 снижают активность GBA, чему можно противодействовать путем ингибирования LRRK2 (*Nat Commun* 10(1), 5570, 2019). Наоборот, значимый для заболеваний в лизосомальных биологических процессах дефицит GBA в астроцитах также можно уменьшить путем ингибирования LRRK2 (*Mov Disord* Feb 8, 2020, doi: 10.1002/mds.27994). Миссенс-мутации в митохондриальной киназе PINK1 и E3 лигазе PARKIN, обе, вызывают аутосомно-рецессивную болезнь Паркинсона с ранним началом, что связано с митохондриальной дисфункцией (*Science* 304(5674), 1158-60, 2004; *Nature* 392(6676), 605-8, 1998). LRRK2-зависимое фосфорилирование Rab8a по треонину в аминокислотном положении 72 модулируется путем PINK1 фосфорилирования серина по аминокислотному положению 111 в Rab8a (*Biochem J*. Mar 30, 2020, doi: 10.1042/BCJ20190664). Кроме того, такая активность LRRK2 ухудшает митофагию, которая в нормальных условиях регулируется PINK1/PARKIN путем. Это нарушение можно обратить вспять путем ингибирования LRRK2 (*Hum Mol Genet* 28(10), 1645-1660, 2019). Миссенс-мутации LRRK2 вызывают повреждение митохондриальной ДНК, что может быть обращено вспять коррекцией генов (*Neurobiol Dis* 62, 381-6, 2014), а также с помощью ингибиторов LRRK2 (*Hum Mol Genet*. 26(22), 4340-4351, 2017).

На основании этого можно сделать вывод о том, что ингибиторы LRRK2 являются полезными для лечения лизосомальных нарушений накопления, таких как болезнь Гоше, болезнь Краббе, болезнь Ниманна-Пика и болезнь Фабри, нарушений, связанных с митохондриальной недостаточностью, включая болезнь Паркинсона с ранним началом, связанную с PINK1 и PARKIN миссенс-мутациями, а также болезнь Паркинсона у пациентов с полиморфизмами в генах, кодирующих белки, вовлеченные в эндосомально-лизосомальную систему, такие как GBA, GALC, VPS35, VPS13C, ATP6V0A1, LAMP1, SCARB2, TMEM175 и CTSB.

Посмертный анализ головного мозга пациента с болезнью Паркинсона, несущего мутации LRRK2, показывает наличие патологии α -синуклеина (*JAMA Neurol*. 72(1), 100-5, 2015). В доклинических моделях болезнь Паркинсона (БП), p.G2019S усугубляет связанную с БП патологию, что может быть обращено

вспять ингибированием LRRK2. LRRK2 была идентифицирована в тельцах Леви в областях черной субстанции и ствола головного мозга (*Neuropathol Appl Neurobiol* 34(3), 272-83, 2008), а также было показано, что она фосфорилирует α-синуклеин по Ser129 (*Biochem Biophys Res Commun* 387(1), 149-52, 2009).

5 Экзонная вариация LRRK2 связана с риском множественной системной атрофии (*Neurology* 83(24), 2256-61, 2014), а также сообщалось о миссенс-мутациях LRRK2 у пациентов с множественной системной атрофией (*J Parkinsons Dis*;8(1), 93-100, 2018). Однонуклеотидные полиморфизмы в локусе MAPP (tau) связаны с повышенным риском болезни Паркинсона и множественной системной атрофией (*Hum Genet* 124(6), 593-605, 2009; *Parkinsonism Relat Disord* 30, 40-5, 2016). Тау-патология также является характерным признаком, наблюдаемым у пациентов с болезнью Паркинсона с миссенс-мутациями LRRK2 (*Acta Neuropathol Commun* 7(1), 183, 2019). Сверхэкспрессия патогенного LRRK2 в животных моделях усиливает тау-патологию (*Neurobiol Dis* 40(3), 503-17, 2010).

15 Сообщалось о миссенс-мутациях LRRK2 у пациентов, страдающих таупатиями, такими как прогрессирующий надъядерный паралич и кортикобазальная дегенерация (*Mov Disord.* 32(1), 115-123, 2017). Обычная вариация в локусе LRRK2 связана с выживаемостью при прогрессирующей первичной таупатии - надъядерном параличе (*bioRxiv* 2020.02.04.932335), причем исследования GWAS выявили риск лобно-височной деменции по локусу LRRK2 (*PLoS Med* 15(1), e1002487, 2018).

20

На основании этого можно сделать вывод, о том что ингибиторы LRRK2 являются полезными для лечения синуклеинопатий и таупатий, включая лобно-височную деменцию, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальную дегенерацию и болезнь Альцгеймера.

25

mPINK и белок LRRK2 широко экспрессируются в организме, но особенно ими богаты ткани головного мозга, а также периферические органы, в частности, почки, легкие, кишечник и селезенка. Кроме того, экспрессия LRRK2 сильно повышена в иммунных клетках в головном мозге и в нейтрофилах, В-клетках, макрофагах и моноцитах в периферических отделах. Экспрессия mPINK и белка LRRK2 индуцируется после провоспалительных стимулов или патогенов, тем самым повышая LRRK2 киназную активность. В мононуклеарных клетках периферической крови человека, LRRK2 субстраты Rab10 и Rab12 фосфорилируются после стимуляции агентами, имитирующими вирусные

30

инфекции (*Sci Rep* 7(1), 10300, 2017). С учетом того, что биология LRRK2 играет роль в ответе на воспалительные стимулы, миссенс-мутации LRRK2 связаны с риском воспалительного нарушения кишечника - болезнью Крона, и с помощью исследований GWAS был идентифицирован однонуклеотидный полиморфизм в локусе LRRK2, связанным с полногеномным значительным риском болезни Крона (*Inflamm Bowel Dis* 17(12), 2407-15, 2011). В популяциях евреев-ашкенази наблюдается увеличение распространенности болезни Крона в два-четыре раза, и в той же популяции LRRK2 варианты связаны с повышенным риском болезни Крона (*PLoS Genet* 14(5), e1007329, 2018). Экзонные варианты LRRK2, такие как p.N2081D и p.M2397T, повышают риск болезни Крона и, как было замечено для болезни Паркинсона, вариант защитного гаплотипа p.N551K/p.R1348H снижает риск болезни Крона. В клеточных исследованиях вариант p.N2081D обладает повышенной киназной активностью, которая приводит к усиленному Rab10 фосфорилированию (*bioRxiv* 447946, 2018; *Sci Transl Med* 10(423), 2018). Биологическая связь между болезнью Паркинсона и аутоиммунными нарушениями дополнительно подтверждается исследованиями, в которых было обнаружено, что общие генетические пути, которые также включают и LRRK2, являются общими для болезни Паркинсона и аутоиммунных нарушений, таких как ревматоидный артрит, язвенный колит и болезнь Крона (*JAMA Neurol* 74(7), 780-92, 2017). В соответствии с этим LRRK2 также связана с риском волчанки (*Oncotarget* 8, 13754-61, 2017; *J Transl Med* 17(1), 37, 2019) и лепры (*N Engl J Med* 361(27), 2609-18, 2009; *PLoS One* 8(8), e73103, 2013; *PLoS Negl Trop Dis* 10(2), e0004412, 2016).

Таким образом, ингибиторы LRRK2 можно применять для лечения болезни Крона и других аутоиммунных нарушений, таких как, но не ограничиваясь ими, ревматоидный артрит, язвенный колит, волчанка и лепра.

LRRK2 играет роль в росте опухоли при злокачественных новообразованиях почек и щитовидной железы, воздействуя на MET сигнализацию, причем снижение экспрессии LRRK2 вызывает прекращение роста (*Proc Natl Acad Sci USA* 108(4), 1439-44, 2011). LRRK2-БП пациенты имеют повышенный риск лейкемии, а также злокачественных новообразований кожи и ободочной кишки (*Mov Disord* 34(9), 1392-8, 2019). Носители p.G2019S также имеют в целом повышенный риск некожного злокачественного новообразования; в частности, рака молочной железы и гормональных

злокачественных новообразований у женщин (*JAMA Neurol* 72(1), 58-65, 2015). Исследования показали, что сайленсинг LRRK2 способствует ингибированию роста Т-клеток и содействует апоптозу и остановке клеточного цикла (*Int J Oncol* 55(1), 21-34, 2019). LRRK2 также по-разному экспрессируется при аденокарциноме легкого и плоскоклеточном раке легкого, а также при немелкоклеточном раке легкого (*J Cell Physiol* 234(7), 10918-25, 2019; *J Cell Physiol* 234(12), 22742-52, 2019).

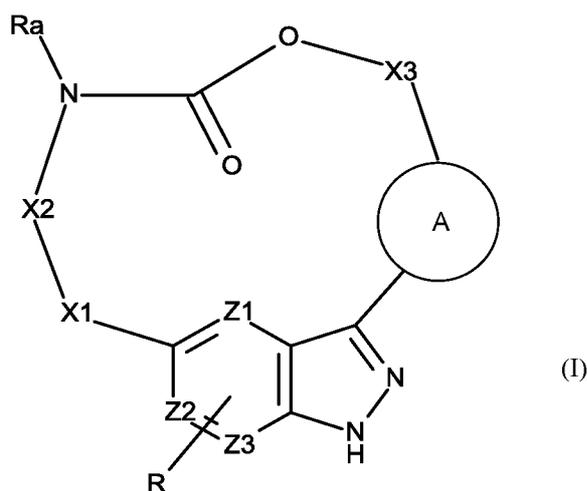
Таким образом, ингибиторы LRRK2 обладают антиканцерогенным действием и могут применяться для лечения рака кожи и некожного рака, такого как рак почки, рак ободочной кишки, аденокарцинома легкого и плоскоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, гормональный рак, рак щитовидной железы, лейкемия и рак молочной железы.

В области ингибиторов LRRK2 известно множество документов уровня техники. Самые последние заявки на патент, поданные в данной области, охватывают олигомерные производные, такие как соединения, раскрытые в WO2020/006267, немакроциклические или полициклические структуры, такие как соединения, раскрытые в WO2019/222173, WO2019/112269, WO2019/074809, WO2018/217946, WO2018/163066, WO2018/155916, WO2018/137618, WO2018/06931, а также макроциклические производные, такие как соединения, раскрытые в WO2019/012093, WO2016/042089. Несмотря на огромное количество структур, разработанных за последние годы, существует постоянная потребность в разработке новых каркасных структур, обладающих улучшенной действенностью и селективностью для удовлетворения неудовлетворенных медицинских потребностей.

Подробное описание сущности изобретения

Настоящее изобретение будет описано ниже. В следующих параграфах различные аспекты изобретения определены более подробно. Каждый аспект, определенный таким образом, может быть объединен с любым другим аспектом или аспектами, если явно не указано иное. В частности, любой признак, указанный в качестве предпочтительного или преимущественного, может быть объединен с любым другим признаком или признаками, указанными в качестве предпочтительных или преимущественных.

В первом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I)



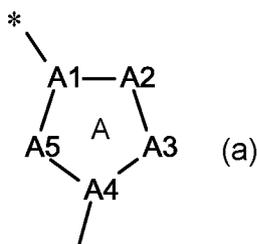
где:

- ◆ R представляет собой атом водорода, атом галогена или алкильную группу,
- 5 ◆ Z1, Z2, Z3 каждый независимо представляет собой атом углерода или азота, при этом подразумевается, что 6-членный цикл, содержащий Z1, Z2 и Z3, может иметь 0, 1 или 2 атома азота,
- ◆ -X1- отсутствует или представляет собой -O-, -S- или -N(R'a)-, где R'a представляет собой атом водорода или алкильную группу,
- 10 ◆ -X2- представляет собой алкандиильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, одинаковыми или разными, выбранными из атомов галогена, полигалогеналкильной группы, алкоксигруппы, гидроксигруппы, аминогруппы, алкиламиногруппы, диалкиламиногруппы и цианогруппы,
- 15 при этом подразумевается, что атом углерода в альфа-положении к -N(Ra), и атом углерода в альфа-положении к -X1-, когда -X1- представляет собой -O-, -S- или -N(R'a)-, не может быть замещен гетероатомом кислорода или азота,
- ◆ -X3- представляет собой алкандиильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, одинаковыми или разными,
- 20 выбранными из атомов галогена, полигалогеналкильной группы, алкоксигруппы, гидроксигруппы, аминогруппы, алкиламиногруппы, диалкиламиногруппы, цианогруппы, циклоалкильной группы и гетероциклоалкильной группы,
- при этом подразумевается, что атом углерода в альфа-положении к -O-, и атом углерода в альфа-положении к A1, когда A1 представляет собой атом азота,

не может быть замещен гетероатомом кислорода или азота,

- ◆ Ra представляет собой атом водорода или алкильную группу, при этом подразумевается, что когда Ra представляет собой алкильную группу, один атом углерода группы Ra может быть присоединен к атому углерода группы -X2- или к атому углерода группы -X3- с образованием циклического фрагмента, содержащего 5 или 6 кольцевых членов,

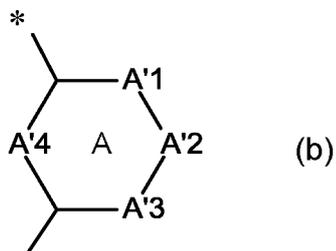
- ◆ A представляет собой
 - ароматическую или частично гидрированную циклическую группу формулы (a):



10

где

- ✓ A1, A4 каждый независимо представляет собой атом углерода или атом азота,
 - ✓ A2, A3, A5 каждый независимо представляет собой атом углерода, атом кислорода, атом серы или атом азота,
- при этом подразумевается, что A1, A2, A3, A4 и A5 не могут одновременно представлять собой гетероатом,
- или ароматическую или частично гидрированную циклическую группу формулы (b):



20

где A'1, A'2, A'3, A'4 каждый независимо представляет собой атом углерода или атом азота,

при этом подразумевается, что * означает, что данная связь присоединена к группе X3,

- 25 где ароматическая или частично гидрированная циклическая группа A,

определенная таким образом, необязательно замещена одним или несколькими заместителями, одинаковыми или разными, выбранными из атомов галогена, алкильной группы, алкоксигруппы, гидроксигруппы, оксогруппы, алкоксиалкильной группы, алкоксиалкоксигруппы, полигалогеналкильной группы, полигалогеналкоксигруппы, гетероциклоалкильной группы, гетероциклоалкилалкильной группы, (алкоксиалкил)(алкил)аминогруппы, аминогруппы, алкиламиногруппы, диалкиламиногруппы, циклоалкильной группы, (гетероциклоалкил)(алкил)аминогруппы, диалкиламиноалкильной группы, гетероциклоалкилалкоксигруппы, цианогруппы и цианоалкильной группы, и

где гетероциклоалкильная и циклоалкильная группы, определенные таким образом, могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкильной группы, атомов галогена, полигалогеналкильной группы, полигалогеналкоксигруппы, алкоксигруппы, алкоксиалкильной группы, гидроксигруппы, цианогруппы и оксогруппы,

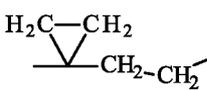
его энантимеры, диастереоизомеры, таутомеры, рацематы, гидраты, сольваты, N-оксиды, изотопные производные, дейтерированные производные и их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

При описании соединений настоящего изобретения, используемые термины должны толковаться в соответствии со следующими определениями, если иное не предусмотрено контекстом:

Термин "алкил" сам по себе или как часть другого заместителя относится к полностью насыщенному одновалентному углеводородному радикалу, включая соответствующие дейтерированные производные. Алкильные группы данного изобретения содержат от 1 до 6 атомов углерода. Алкильные группы могут быть линейными или разветвленными, могут включать спирановую структуру, и могут быть необязательно замещены, как указано в данной заявке. Примерами алкильной группы являются метил, этил, *n*-пропил, изопропил, бутил и его изомеры (например, *n*-бутил, изобутил и *трет*-бутил), пентил и его изомеры, гексил и его изомеры.

Термин "алкандиил" означает полностью насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, который имеет две одинарные связи для присоединения к двум другим группам, и может быть представлен в виде

"-(алкильной)-" группы, где алкил принимает значение согласно вышеприведенному определению. Алкандиильные группы данного изобретения содержат от 1 до 6 атомов углерода, могут быть линейными или разветвленными, могут включать спирановую структуру, и могут быть замещены, как указано в данной заявке. Неограничивающие примеры алкандиильных групп включают: -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CD₂-, -CD₂-CD₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₂-CH₃)-, -CH(i-Pr)-, -C(CH₃)(CH₃)-, -CH₂-C(CH₃)(CH₃)-,

-CH₂-CH₂-C(CH₃)(CH₃)-, , , , -CH₂-CH(i-Pr)-, -CH(i-Pr)-CH₂-, -CH₂-CH(i-Bu)-, -CH(i-Bu)-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CD₂-CD₂-CD₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH(CH₂-CH₃)-, -CH(CH₂-CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH(CH₂-CH₃)-CH₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₂-CH₃)-, причем эти группы, когда указано, могут быть дополнительно замещены. Например, алкандиильная группа, замещенная алкокси группой, будет включать, но не ограничивается перечисленными, группы -CH(OCH₃)-, -CH(OCH₃)-CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH(OCH₃)-, -CH(OCH₃)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH(CH₂-OCH₃)-, -CH(CH₂-OCH₃)-CH₂-CH₂-, -CH(O-CH₂-CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH(O-CH₂-CH₃)-. В качестве неограничивающего другого примера, алкандиильная группа, замещенная циклоалкильной группой, будет включать группы -CH₂-CH(Cy-Pr)-, -CH(Cy-Pr)-CH₂-, где Cy-Pr означает циклопропил. Алкандиильная группа, замещенная одним или несколькими атомами галогена, включает, например, но не ограничивается перечисленными, группы -CHF-, -CHF-CH₂-, -CF₂-, -CF₂-CH₂-, -CH₂-CF₂-. Например, алкандиильная группа, замещенная гетероциклоалкильной группой, будет включать, но не ограничивается перечисленными, группы -CH₂-CH(тетрагидропиранил)-, -CH(тетрагидропиранил)-CH₂-, -CH₂-CH(оксоланил)-, -CH(оксоланил)-CH₂-.

Термин "циклоалкил" сам по себе или как часть другого заместителя означает одновалентную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную группу, которая имеет одну или две циклические структуры. Циклоалкил включает все насыщенные, частично насыщенные или ароматические углеводородные группы, которые имеют одну или две циклические структуры.

Циклоалкильные группы содержат 3 или большее число атомов углерода и, в общем, в соответствии с данным изобретением содержат от 3 до 10 атомов углерода.

5 Примеры циклоалкильной группы, которая имеет одну циклическую структуру, включают, но не ограничиваются перечисленным, фенил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил.

В случае, когда предусматривается бициклическая кольцевая структура, два кольца могут быть:

10 - конденсированными, что означает, что они имеют общую связь; иллюстративные циклоалкильные бициклические конденсированные системы включают, но не ограничиваются перечисленными, нафталин, бицикло[1.1.0]бутанил, октагидропенталенил, декагидронафталинил, октагидро-1*H*-инденил;

15 - соединенными посредством связи между двумя циклическими структурами; иллюстративные циклоалкильные бициклические соединенные системы включают, но не ограничиваются перечисленными, бифенил, бициклопропанил, бициклопентенил, бициклогексанил, циклопропилциклогексанил, циклопропилциклопентанил;

20 - мостиковыми, что означает, что два кольца имеют три или большее число общих атомов, разделяющих два узловых атома мостиковой структуры мостиком, содержащим по меньшей мере один атом; иллюстративные циклоалкильные бициклические мостиковые системы включают, но не ограничиваются перечисленными, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил;

25 - или представляют собой спиробициклическую кольцевую систему, где два кольца соединены через один атом; иллюстративные циклоалкильные спиробициклические системы включают, но не ограничиваются перечисленными, спиро[2.2]пентанил, спиро[2.4]гептанил, спиро[4.4]нонанил, спиро[5.5]ундеканил.

30 "Циклоалкильная группа", определенная таким образом, может быть необязательно замещена 1 - 3 заместителями, выбранными из алкильной группы, атомов галогена, полигалогеналкильной группы, полигалогеналкоксигруппы, алкоксигруппы, алкоксиалкильной группы, гидроксигруппы, цианогруппы и оксогруппы. В случае, когда циклоалкильная группа замещена 2 или 3

заместителями, заместители могут находиться у одного и того же атома или у разных атомов, при условии соблюдения валентности каждого атома.

5 Термин "алкокси" сам по себе или как часть другого заместителя относится к группе "(алкил)-О-", где "алкил" принимает значение согласно вышеприведенному определению. Неограничивающие примеры алкоксигрупп включают метокси, этилокси, *n*-пропилокси, изопропилокси, бутилокси (и его изомеры), пентилокси (и его изомеры), гексилокси (и его изомеры).

10 Термин "алкоксиалкил" относится к группе "(алкил)-О-(алкил)-", где "алкил" принимает значение согласно вышеприведенному определению. Неограничивающие примеры включают $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-}$, $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$.

Термин "алкоксиалкокси" относится к группе "(алкил)-О-(алкил)-О-", где "алкил" принимает значение согласно вышеприведенному определению. Неограничивающие примеры включают $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-O-}$, $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$.

15 Термин "алкиламино" относится к группе "-NH-(алкил)", где "алкил" принимает значение согласно вышеприведенному определению. Неограничивающие примеры включают -NH-CH_3 , $\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_3$, $\text{-NH-CH(CH}_3\text{)(CH}_3\text{)}$.

20 Термин "диалкиламино" относится к группе "-N(алкил)(алкил)", где "алкил" принимает значение согласно вышеприведенному определению. Неограничивающие примеры включают $\text{-N(CH}_3\text{)}_2$, $\text{-N(CH}_3\text{)(CH}_2\text{-CH}_3\text{)}$.

25 Термин "полигалогеналкил" относится к алкильной группе согласно вышеприведенному определению, где один или несколько атомов водорода, находящихся у одного и того же или у разных атомов углерода, заменены на один или несколько атомов галогена. Неограничивающие примеры включает фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-хлорэтил.

Термин "полигалогеналкокси" относится к группе "(полигалогеналкил)-О-", где "полигалогеналкил" принимает значение согласно вышеприведенному определению. Неограничивающие примеры включают фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2-хлорэтокси.

30 Термин "гетероциклоалкил" означает одновалентную моно- или бициклическую ароматическую или неароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 10 кольцевых членов и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из атома кислорода, атома серы и атома азота. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена с помощью атома

углерода или атома азота, когда это возможно. Гетероциклоалкильная группа, определенная таким образом, может быть моноциклической кольцевой системой или бициклической кольцевой системой. Гетероциклоалкильная моноциклическая кольцевая система включает, но не ограничивается

5 перечисленными, пиридинил, пиперазинил, пиперидинил, тетрагидропиридинил, тетрагидропиранил, пирролидинил, дигидропирролил, оксоланил, дигидрофуранил, морфолинил, пиазолил, азетидинил, оксетанил. В случае, когда предусматривается бициклическая кольцевая система, два кольца могут быть:

10 - конденсированными, что означает, что они имеют общую связь; иллюстративные гетероциклоалкильные бициклические конденсированные системы включают, но не ограничиваются перечисленными, индолил, индолинил, бензопиранил, бензофуранил, нафтиридинил, хинолинил, пиридопиперазинил, пиридопиридазинил, пиридопиримидинил,

15 дигидрохинолинил, тетрагидрохинолинил, дигидробензофуранил, бензопиранил, дигидробензопиранил;

- соединенными посредством связи между двумя циклическими структурами; иллюстративные гетероциклоалкильные бициклические соединенные системы включают, но не ограничиваются перечисленными,

20 фенилпиридинил, бипиридинил, оксетанилпиридинил, оксетанилпиперидинил, оксетанилтетрагидропиридинил, пирролидинилпиперидинил, морфолинопиперидинил, пирролидинилтетрагидропиридинил, пирролидинилпиридинил, оксетанилпиперазинил, пирролидинилпиперазинил;

- мостиковыми, что означает, что два кольца имеют три или большее число

25 общих атомов, разделяющих два узловых атома мостиковой структуры мостиком, содержащим по меньшей мере один атом; иллюстративные гетероциклоалкильные бициклические мостиковые системы включают, но не ограничиваются перечисленными, азабицикло[2.2.1]гептанил, оксаазабицикло[2.2.1]гептанил;

30 - или представляют собой спиробициклическую кольцевую систему, где два кольца соединены через один атом; иллюстративные гетероциклоалкильные спиробициклические системы включают, но не ограничиваются перечисленными, оксаспирооктан, азаспирооктан, диазаспирооктан, оксаазаспирооктан, оксаспирононан, азаспирононан, диазаспирононан,

оксаазаспинонан.

"Гетероциклоалкильная группа", определенная таким образом, может быть необязательно замещена 1 - 3 заместителями, выбранными из алкильной группы, атомов галогена, полигалогеналкильной группы, полигалогеналкоксигруппы, алкоксигруппы, алкоксиалкильной группы, гидроксигруппы, цианогруппы и оксогруппы. В случае, когда гетероциклоалкильная группа является замещенной 2 или 3 заместителями, заместители могут находиться у одного и того же атома или у разных атомов, при условии соблюдения валентности каждого атома.

Термин "гетероциклоалкилалкил" относится к группе "(гетероциклоалкил)-(алкил)-", где гетероциклоалкильный и алкильный фрагменты являются такими, как определено выше. Неограничивающие примеры включают морфолинилметил, пирролидинилметил, пиперазинилметил, пиперидинилметил.

Термин "атомы галогена" означает атомы фтора, хлора, брома или йода.

Среди фармацевтически приемлемых кислот могут быть упомянуты, без какого-либо ограничения, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфоновая кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, молочная кислота, пировиноградная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, глутаровая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, малеиновая кислота, лимонная кислота, аскорбиновая кислота, щавелевая кислота, метансульфоновая кислота, камфорная кислота и т.д.

Среди фармацевтически приемлемых оснований могут быть упомянуты, без какого-либо ограничения, гидроксид натрия, гидроксид калия, триэтиламин, *трет*-бутиламин и т.д.

Конкретные варианты осуществления соединений формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением описаны ниже. Признаки этих конкретных вариантов осуществления могут быть взяты по отдельности или скомбинированы для создания новых конкретных вариантов осуществления.

В конкретном варианте осуществления, изобретение более предпочтительно относится к соединениям формулы (I), где R представляет собой атом водорода.

В другом варианте осуществления, R представляет собой преимущественно атом галогена, и наиболее предпочтительно атом фтора или хлора.

В случае, когда R означает алкильную группу, она предпочтительно представляет собой метильную группу.

R предпочтительно присоединен к Z2, когда Z2 представляет собой атом углерода.

В другом конкретном предпочтительном варианте осуществления изобретения, Z1, Z2 и Z3 одновременно представляют собой атом углерода.

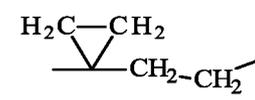
5 В преимущественном альтернативном варианте осуществления, один из Z1, Z2 и Z3 означает атом азота, в то время как два других представляют собой атом углерода. Более предпочтительно, когда один из Z1, Z2 и Z3 представляет собой атом азота, он преимущественно расположен в положении Z1 или Z2.

10 Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I), где

-X1- представляет собой -O- или -NH-. Более предпочтительно, -X1- представляет собой -O-.

15 В другом конкретном варианте осуществления настоящего изобретения, -X2- представляет собой линейную или разветвленную алкандиильную группу, которая имеет 2, 3, 4 или 5 атомов углерода, и более предпочтительно 3, 4 или 5 атомов углерода. Группа -X2- предпочтительно является незамещенной. В случае, когда группа -X2- является замещенной, предпочтительным заместителем является фтор или метоксигруппа.

Преимущественно -X2- представляет собой $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH(CH_3)-$

20 $(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, , $-CH_2-CHF-CH_2-$, $-CH_2-CF_2-CH_2-$, $-(CH_2)_2-CH(CH_2-CH_3)-$ или $-CH(CH_2-CH_3)-(CH_2)_2-$. Еще более предпочтительно, -X2- представляет собой

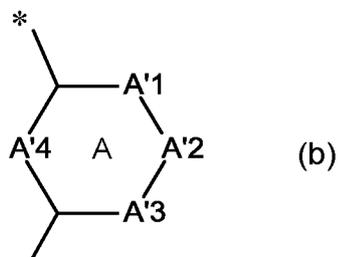
$-(CH_2)_3-$, $-CH(CH_3)-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CF_2-CH_2-$ или $-CH_2-CHF-CH_2-$.

25 Предпочтительным значением для Ra в соединениях формулы (I) является атом водорода.

30 В другом конкретном варианте осуществления настоящего изобретения, -X3- представляет собой линейную или разветвленную алкандиильную группу, которая имеет 1, 2, 3, 4 или 5 атомов углерода, и более предпочтительно 1 или 2 атома углерода. Группа -X3- предпочтительно является незамещенной. Преимущественно -X3- представляет собой $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH(CH_2-CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH(i-Pr)-$, $-CH(i-Pr)-CH_2-$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Cy-Pr})-$, $-\text{CH}(\text{Cy-Pr})-\text{CH}_2-$. Еще более предпочтительно, $-\text{X3}-$ представляет собой $-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$.

Другой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения представлен соединениями формулы (I), в которой А представляет собой группу формулы (b):

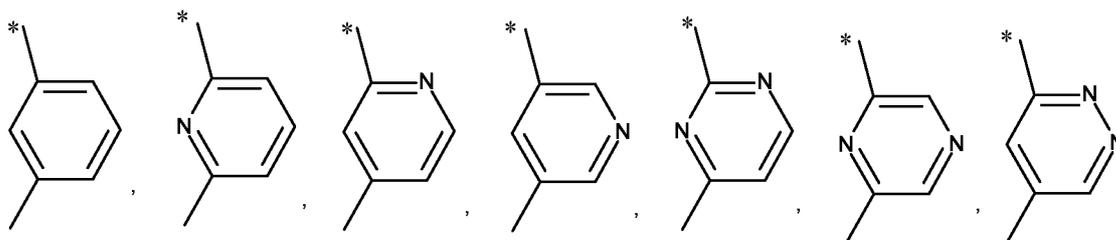


Предпочтительными значениями переменных (A'1, A'2, A'3, A'4) являются:

- четыре атома углерода, или
- три атома углерода и один атом азота, более предпочтительно атом азота, расположенный в положении A'4,
- или два атома углерода и два атома азота.

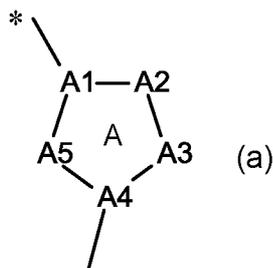
A'3 преимущественно означает атом углерода.

В качестве отдельного варианта осуществления настоящего изобретения, А представляет собой следующие предпочтительные каркасные структуры, представленные в данном случае без какого-либо замещения:

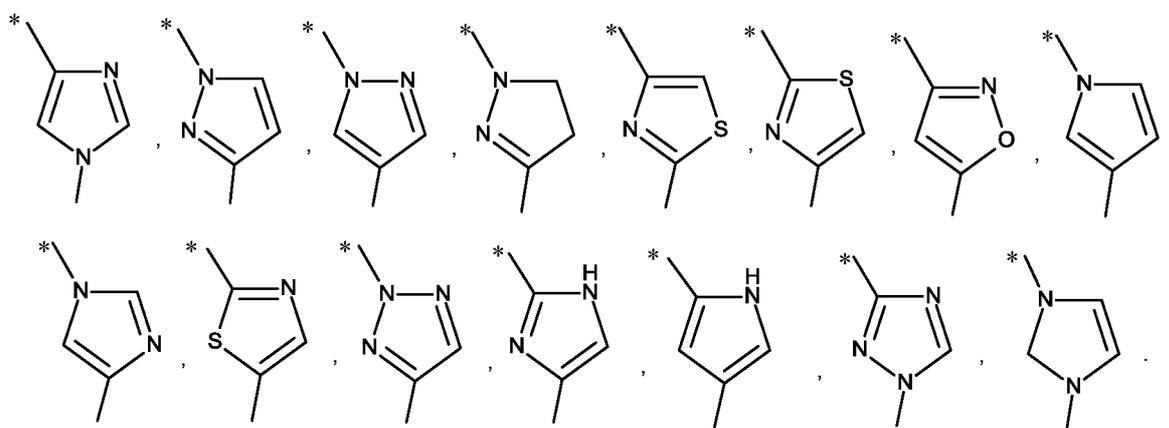


Наиболее предпочтительным вариантом осуществления переменной А в формуле (b) является фенильная или пиридиновая группа. Преимущественной альтернативой для переменной А является пирозинильная группа.

Преимущественная альтернатива для переменной А представлена группой формулы (a):



Наиболее предпочтительная каркасная структура формулы (a) содержит один, два или три гетероатома, один из которых является атомом азота. Репрезентативными предпочтительными каркасными структурами формулы (a) являются следующие, представленные в данном случае без какого-либо замещения:



В наиболее предпочтительном варианте осуществления, А формулы (a) означает триазолильную или пиразолильную группу.

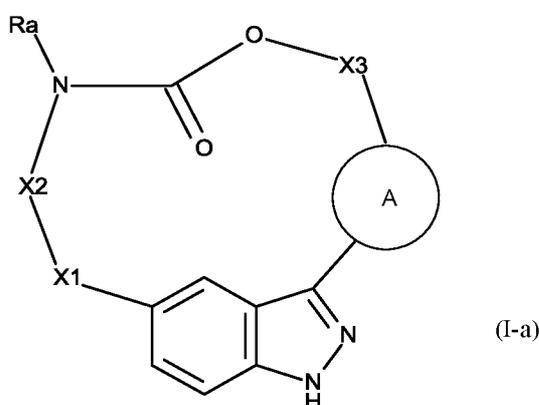
Предпочтительно, группа А соединений формулы (I) является незамещенной.

Когда группа А соединений формулы (I) является замещенной, замещение может иметь место на любом атоме углерода или азота, принадлежащем каркасной структуре группы А и имеющем по меньшей мере одну свободную валентность. Наиболее предпочтительные заместители включают атомы галогена, цианогруппу, цианоалкильную группу, оксогруппу, алкоксигруппу, алкильную группу, циклоалкильную группу и гетероциклоалкильную группу. В частности, предпочтительные заместители включают атомы фтора, брома или хлора, метильную, этильную, циклопропильную, метокси, изопропилокси, циано, цианометильную и оксо-группы.

Наиболее предпочтительные гетероциклоалкильные группы включают пирролидинильную группу, пиперазинильную группу, морфолинийную группу, азетидинильную группу, пиперидинильную группу, тетрагидропиридинильную группу, тетрагидрофуранильную группу, дигидрофуранильную группу, оксетанильную группу и пирозолидинильную группу.

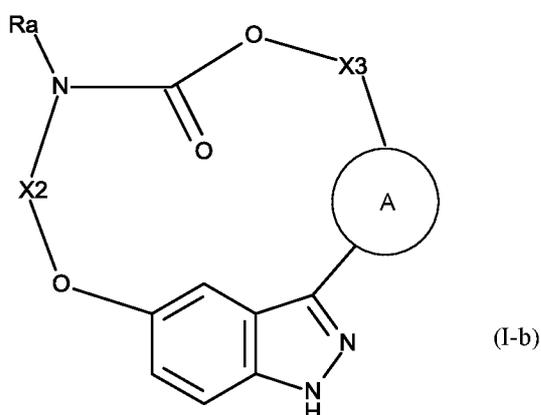
Наиболее предпочтительными заместителями группы А являются атом фтора или брома, метоксигруппа, метильная группа, этильная группа, пирролидинильная группа, незамещенная или замещенная, и пиперазинильная группа, незамещенная или замещенная.

Другой конкретный вариант осуществления изобретения представлен соединениями формулы (I-a):



где X1, X2, X3, Ra и А являются такими, как определено для формулы (I).

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение касается соединений формулы (I-b):

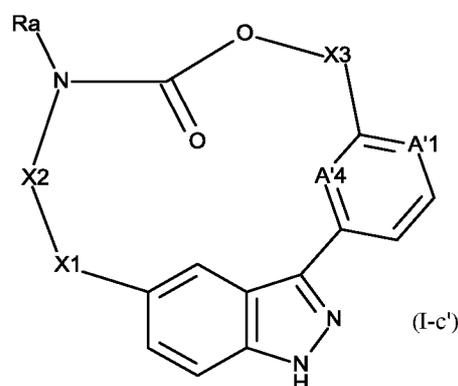
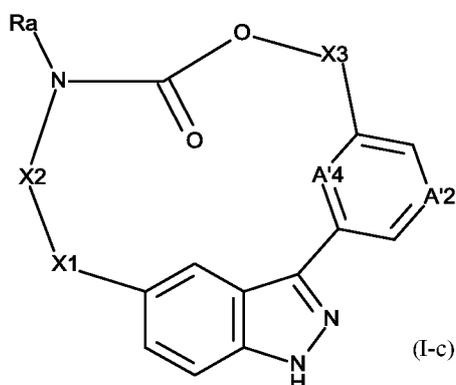


где X2, X3, Ra и А являются такими, как определено для формулы (I). Наиболее предпочтительными соединениями формулы (I-b) являются те, в которых -X2- представляет собой $-(CH_2)_3-$, $-CH(CH_3)-(CH_2)_2-$, $-CH_2-CHF-CH_2-$,

$-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CH}_2-$ или $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$. Другими наиболее предпочтительными соединениями формулы (I-b) являются те, в которых $-\text{X}_3-$ представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $-(\text{CH})(\text{CH}_3)-$.

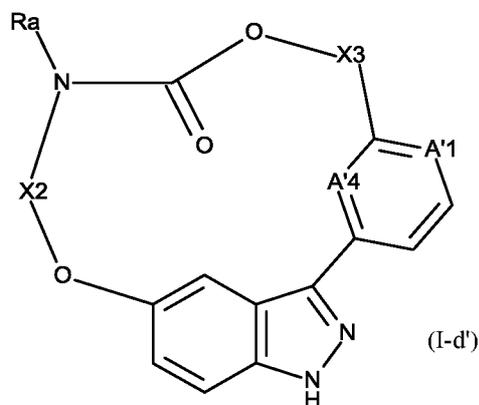
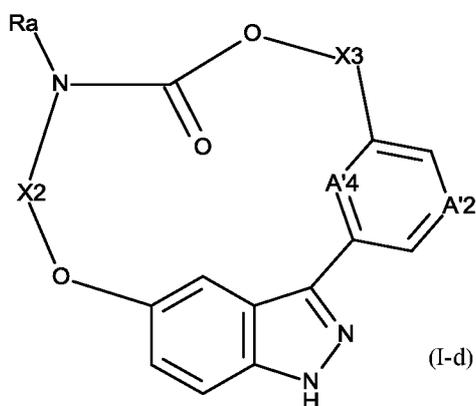
Другой конкретный вариант осуществления изобретения касается соединений формулы (I), в которой цепь $-\text{X}_1-\text{X}_2-\text{N}(\text{Ra})-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{X}_3-$ преимущественно представляет собой $-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHF}-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ или $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$.

Преимущественно, соединения изобретения представляют собой соединения формулы (I-c) или (I-c'):



где X_1 , X_2 , X_3 , Ra , $\text{A}'1$, $\text{A}'2$ и $\text{A}'4$ являются такими, как определено для формулы (I).

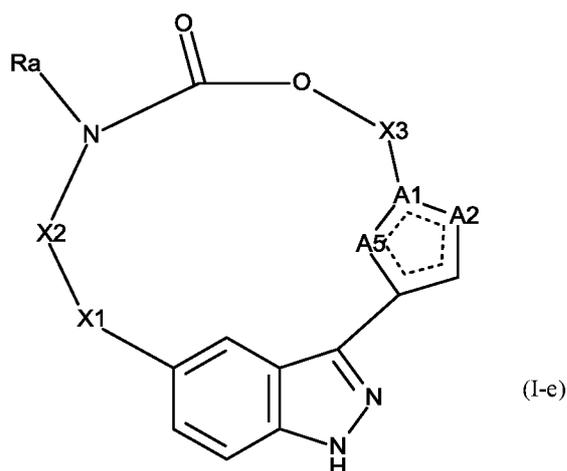
Другой конкретный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I-d) или (I-d'):



где X_2 , X_3 , Ra , $\text{A}'1$, $\text{A}'2$ и $\text{A}'4$ являются такими, как определено для формулы (I). Наиболее предпочтительными соединениями формулы (I-d) или (I-

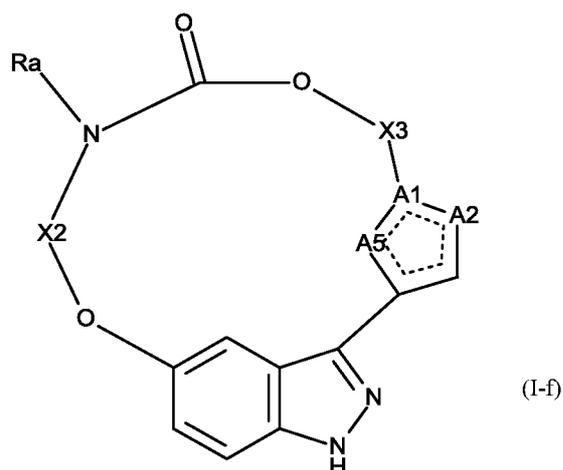
d') являются те, в которых -X2- представляет собой $-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CHF}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CH}_2-$ или $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$. Другими наиболее предпочтительными соединениями формулы (I-d) или (I-d') являются те, в которых -X3- представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $-(\text{CH}_2)_2-$.

5 Другими предпочтительными соединениями изобретения являются соединения формулы (I-e):



где X1, X2, X3, Ra, A1, A2 и A5 являются такими, как определено для формулы (I).

10 Другими предпочтительными соединениями изобретения являются соединения формулы (I-f):



15 где X2, X3, Ra, A1, A2 и A5 являются такими, как определено для формулы (I). Наиболее предпочтительными соединениями формулы (I-f) являются те, в которых -X2- представляет собой $-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CHF}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CH}_2-$ или $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$. Другими наиболее предпочтительными

соединениями формулы (I-f) являются те, в которых -X3- представляет собой -CH₂- или -(CH₂)₂-.

В другом конкретном варианте осуществления, предпочтительными соединениями изобретения являются:

- 5 - 8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 10-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 10 - 4-фтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 15 - 10-(пропан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 8,14-диокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 20 - 4-метокси-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-бром-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 25 - 5-фтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 30 - 4-(пирролидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;

- 4-{2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил}-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5 - 4-(морфолин-4-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 10 - 5-метокси-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 15 - 4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 20 - 4-[4-(2-метоксиэтил)пиперидин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 9,14-диокса-11,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-10-он;
- 4-[(3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 25 - 4-[(2-метоксиэтил)(метил)амино]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-хлор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 30 - 4-фтор-5-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4,5-дифтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;

- 5-бром-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5 - 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 10 - 1-{9-оксо-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-4-
 ил} пиперидин-4-карбонитрил;
- 4-[4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-(азетидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 15 - 4-(пиперидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 20 - 4-[4-(морфолин-4-ил)пиперидин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[(2S,5S)-2,5-диметилморфолин-4-ил]-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 25 - 4-[(морфолин-4-ил)метил]-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[(пирролидин-1-ил)метил]-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 30 - 4-[(пирролидин-1-ил)метил]-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;

- 5-(морфолин-4-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5 - 4-(диэтиламино)-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-циклопропил-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5-(4-метилпиперазин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
10 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 13-метил-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-
1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- 15 - 4-[метил(оксетан-3-ил)амино]-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[(диметиламино)метил]-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4,10-диметил-8,14-диокса-10,19,20-
20 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-(пропан-2-илокси)-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-фтор-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 25 - 4-[1-(оксетан-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]-8,14-диокса-
10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-
гептаен-9-он;
- 4-(3-метилпиперидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 30 - 4-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-фтор-8,14-диокса-10,19,20-
триазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}]тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-
гептаен-9-он;

- 4-(оксолан-3-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5 - (13S)-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
 гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
 гептаен-9-он;
- 10 - 4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
 гептаен-9-он;
- (7S)-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
 15 гептаен-9-он;
- 4-[2-(морфолин-4-ил)этокси]-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
 гептаен-9-он;
- 4-(2-метоксиэтил)-8,14-диокса-10,19,20-
 20 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
 гептаен-9-он;
- (7R)-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
 гептаен-9-он;
- 25 - 5-циклопропил-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-(2-метоксиэтокси)-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 30 - 4-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 11-метил-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;

- 4-(3-оксоморфолин-4-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
 гептаен-9-он;
- 5 - 4-(2-оксопирролидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
 гептаен-9-он;
- 5-(2-оксопирролидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
 гептаен-9-он;
- 10 - 4-(2-метилпирролидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
 гептаен-9-он;
- 2-{9-оксо-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
 15 гептаен-4-ил}ацетонитрил;
- (11R)-11-метил-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
 гептаен-9-он;
- (11S)-11-метил-8,14-диокса-10,19,20-
 20 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
 гептаен-9-он;
- 4-этинил-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
 25 гептаен-9-он;
- 4-(пиперазин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
 гептаен-9-он;
- 4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
 30 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
 гептаен-9-он;
- 11-(метоксиметил)-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
 гептаен-9-он;

- 8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- 11-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- 5 - 12-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 11-этил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 10 - 4-фтор-5,7-диметил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 4-фтор-5-метокси-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 15 - 4-фтор-5-метокси-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 5-фтор-4,7-диметил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 20 - 8,14-диокса-10,19,20-триазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}]тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 13-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 25 - 12-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- 30 - 7-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;

- 5-фтор-4-метокси-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
гептаен-9-он;
- 5 - (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-
пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;
- 8,15-диокса-4,10,20,21-
10 тетраазапентацикло[14.5.2.1^{2,6}.1^{10,13}.0^{19,22}]пентакоза-
1(21),2(25),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен-9-он;
- 8,14-диокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-
1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- (13S)-4-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-
15 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
гептаен-9-он;
- (13R)-4-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
20 гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-
тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
гептаен-9-он;
- 6-циклопропил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-
25 пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-
гексаен-9-он;
- 7-этил-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-13-этил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-
30 пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-
он;
- (7R,13R)-4-фтор-7,13-диметил-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;

- 7-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (7R)-4-фтор-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (7S)-4-фтор-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 6-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;
- 7-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 6-(пропан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- (13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (7R)-7-этил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (7S)-7-этил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-диокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 6-(оксан-4-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;
- 4-этил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),15,17,21-пентаен-9-он;

- (13R)-23-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5 - 9,14-диокса-4,5,11,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-
1(20),2(23), 3,15,17,21-гексаен-10-он;
- 4-этил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-
пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;
- 10 - 3,9,15-триокса-4,11,20,21-
тетраазатетрацикло[14.5.2.1^{2,5}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),4,16,18,22-гексаен-10-
он;
- (13R)-16-фтор-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-
тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-
он;
- 15 - (13R)-4-хлор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-
тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
гептаен-9-он;
- 8,14-диокса-2,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-
1(20),3,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- 20 - (13R)-4-метокси-13-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-
тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-
он;
- (13R)-13-метил-9-оксо-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-5-
карбонитрил;
- 25 - (13R)-13-метил-4-(пирролидин-1-ил)-8,14-диокса-5,10,19,20,23-
пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-
он;
- (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-
пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-
30 он;
- (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-
пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-
он;

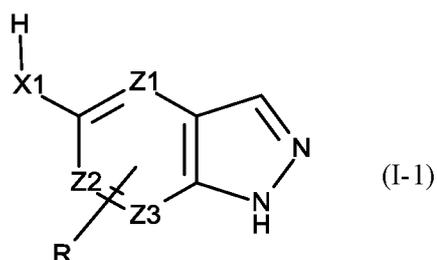
- (13R)-16-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-
5 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20,23-
пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-
он;
- 8,14-диокса-4-тия-10,19,20,23-
тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15,17,21-гексаен-9-он;
- 8,14-диокса-3-тия-10,19,20,23-
10 тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23), 4,15,17,21-гексаен-9-он;
- (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-10,19,20,23-
тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-
он;
- (13R)-4-[(3R)-3-метоксипирролидин-1-ил]-13-метил-8,14-диокса-
5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-
15 1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-16-хлор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-13,16-диметил-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-диокса-3,10,19,20,23-
20 пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-
он;
- гидрохлорид 8-окса-10,14,19,20-
25 тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
гептаен-9-она;
- 8-окса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-
1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- (13R)-5-метокси-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-
30 тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-
он;
- (13R)-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-
тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,6(23),15,17,21-гексаен-5,9-
дион;

- 4-метил-8,14-диокса-3,4,10,19,20-
пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-
гексаен-9-он;
- 5 - (13R)-16-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-
тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-
он;
- 7,13-диокса-4-тия-9,18,19,22-
тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-
гексаен-8-он;
- 10 - (13R)-4,13-диметил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-
пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
гептаен-9-он;
- 8,14-диокса-23-тия-4,10,19,20-
тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен-9-
15 он;
- (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-10,19,20,23-
тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
гептаен-9-он;
- 20 - (13R)-13-метил-9-оксо-8,14-диокса-5,10,19,20-
тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-
гексаен-4-карбонитрил;
- 12,12-дифтор-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
25 гептаен-9-он;
- (13R)-17-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
гептаен-9-он;
- (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-4,10,19,20,23-
30 пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
гептаен-9-он;
- (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-4,10,19,20,23-
пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
гептаен-9-он;

- (13S)-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-диокса-10,19,20,22-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он;
- (12R)-4,12-диметил-7,13-диокса-4,9,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-он;
- (13R)-13-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-диокса-23-тия-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15,17,21-гексаен-9-он;
- (13R)-4,13-диметил-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-диокса-10,16,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 14-метил-8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20,22-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-диокса-10,17,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;

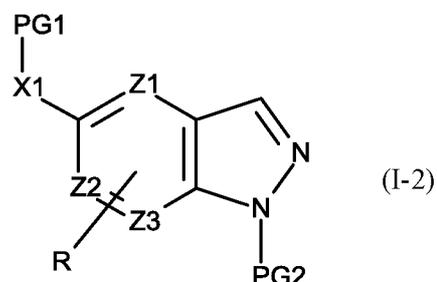
- 12,12-дифтор-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- 5 - (12R)-12-фтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- (12S)-12-фтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 10 - 12,12-дифтор-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- (12S)-12-фтор-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он;
- 15 - (12R)-12-фтор-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он;
- 20 - (12S)-12-фтор-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;
- (12R)-12-фтор-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;
- 25 - 8',14'-диокса-10',19',20'-триазаспиро[циклопропан-1,13'-тетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикозан]-1'(20'),2'(23'),3',5',15'(22'),16',18'(21')-гептаен-9'-он.

Изобретение также относится к общему способу получения соединений формулы (I), который отличается тем, что в качестве исходного вещества применяют соединение формулы (I-1):



где R, X1, Z1, Z2 и Z3 являются такими, как определено для формулы (I),

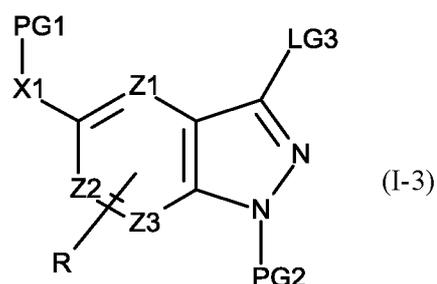
на котором сначала конденсируют соединение PG1-LG1, затем соединение PG2-LG2, или сначала соединение PG2-LG2, затем соединение PG1-LG1, где
 5 PG1 означает защитную группу или, когда -X1- означает связь, PG1 представляет собой галоген, и PG2 означает защитную группу, и LG1 и LG2 означают уходящие группы, с получением соединения формулы (I-2):



где R, X1, Z1, Z2, Z3, PG1 и PG2 являются такими, как определено выше,

10 подвергают превращению соединение формулы (I-2), на котором:

- конденсируют уходящую группу LG3 с получением соединения формулы (I-3):



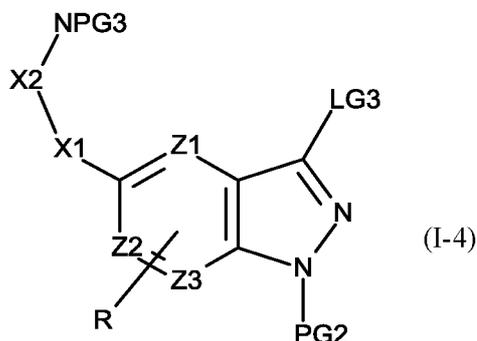
где R, X1, Z1, Z2, Z3, PG1, PG2 и LG3 являются такими, как определено

15 выше,

подвергают превращению соединение формулы (I-3):

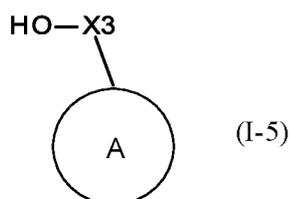
- на котором конденсируют, после снятия защиты с X1, соединение LG4-X2-NPG3, где LG4 означает уходящую группу, PG3 означает защитную

группу и X2 является таким, как определено для формулы (I), с получением соединения формулы (I-4):

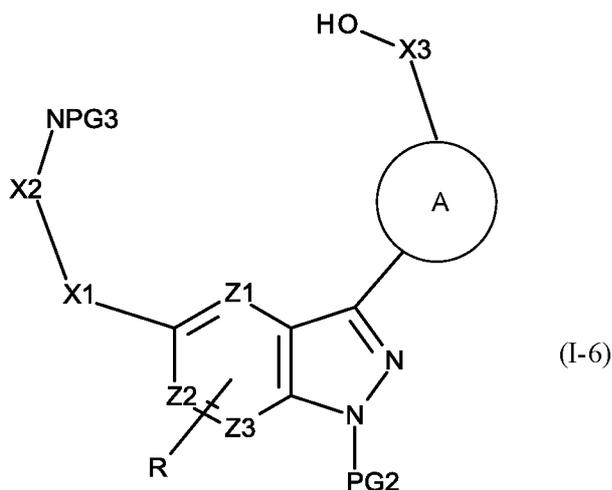


5 где R, X1, X2, Z1, Z2, Z3, PG2, PG3 и LG3 являются такими, как определено выше,

подвергают превращению соединение формулы (I-4), на котором конденсируют соединение формулы (I-5):

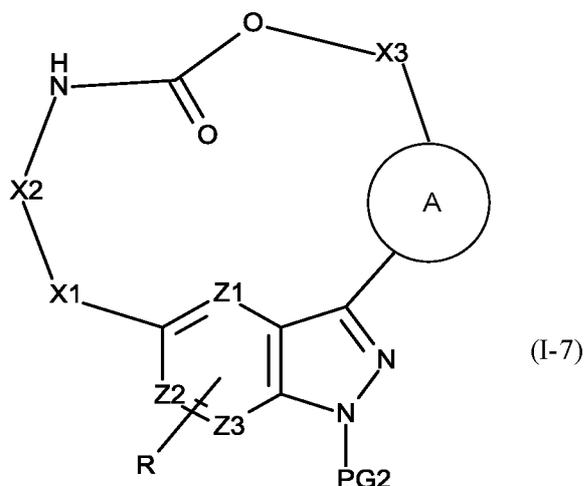


10 где A и X3 являются такими, как определено для формулы (I), или металлоорганическое производное соединения формулы (I-5), такое как боронат, с получением соединения формулы (I-6):



где R, X1, X2, X3, A, Z1, Z2, Z3, PG2 и PG3 являются такими, как определено выше,

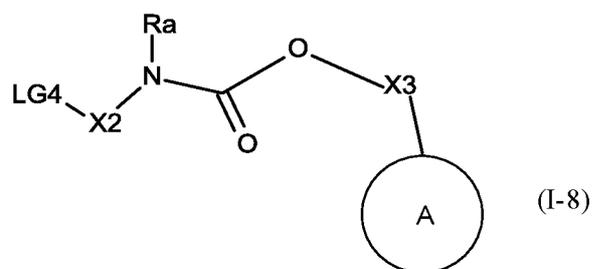
соединение формулы (I-6) подвергают реакции снятия защиты -X2-NPG3, и затем циклизации с получением соединения формулы (I-7):



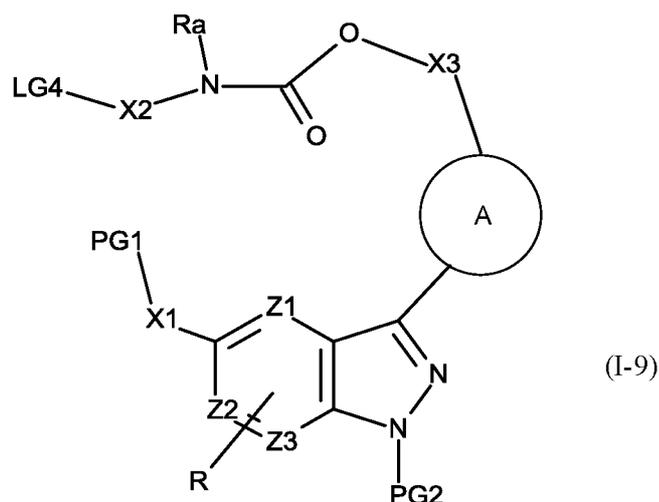
где R, X1, X2, X3, A, Z1, Z2, Z3 и PG2 являются такими, как определено выше,

соединение формулы (I-7) необязательно алкилируют на карбаматной функции, и/или необязательно замещают в кольце А, и затем подвергают реакции снятия защиты -N(PG2)- с получением соединения формулы (I),

• или подвергают превращению соединение формулы (I-3), на котором конденсируют соединение формулы (I-8):



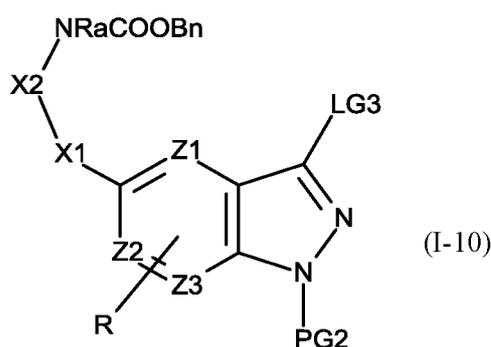
где Ra, X2, X3, и А являются такими, как определено выше и LG4 означает уходящую группу, или металлоорганическое производное соединения формулы (I-8), такое как боронат, с получением соединения формулы (I-9):



где R, Ra, X1, X2, X3, A, Z1, Z2, Z3, PG1, PG2 и LG4 являются такими, как определено выше,

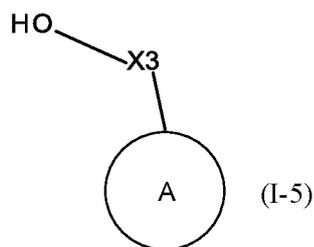
соединение формулы (I-9) после снятия защиты с X1 подвергают циклизации с получением соединения формулы (I-7) согласно вышеприведенному определению, которое, после снятия защиты -N(PG2)- и/или необязательного замещения в кольце A, приводит к получению соединения формулы (I),

• или подвергают превращению соединение формулы (I-3), на котором конденсируют, после снятия защиты с X1, соединение LG5-X2-NRaCOOBn, где X2 и Ra являются такими, как определено для формулы (I), и LG5 означает уходящую группу, с получением соединения формулы (I-10):

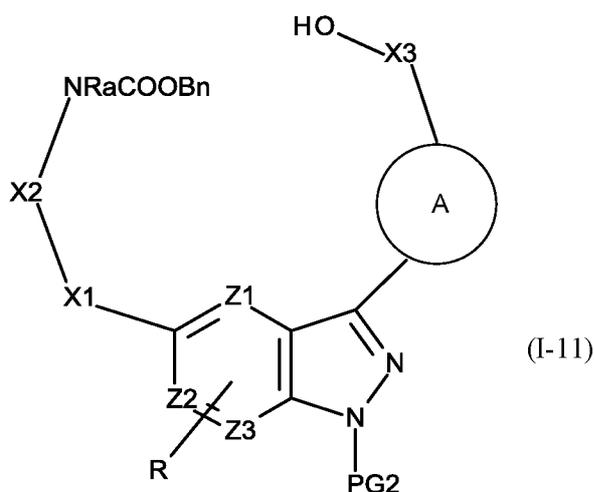


где R, Ra, X1, X2, Z1, Z2, Z3, PG2 и LG3 являются такими, как определено выше,

подвергают превращению соединение формулы (I-10), на котором конденсируют соединение формулы (I-5):



где X3 и A являются такими, как определено выше, или металлоорганическое производное соединения формулы (I-5) такое как боронат, с получением соединения формулы (I-11):

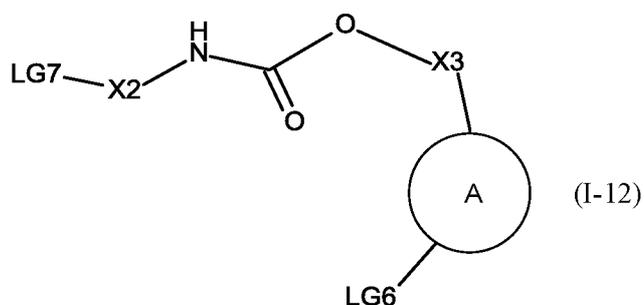


5

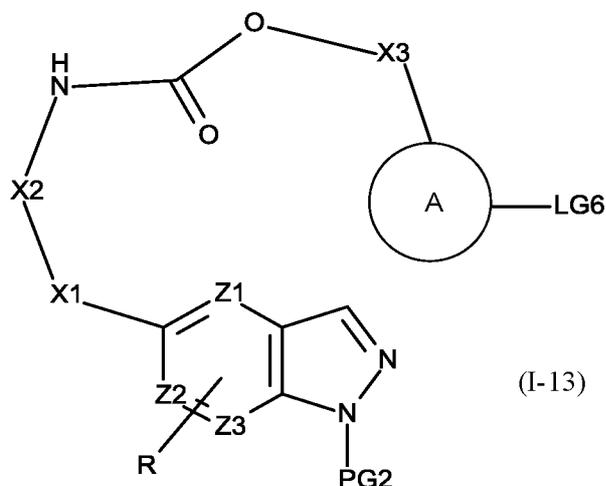
где R, Ra, X1, X2, X3, Z1, Z2, Z3, A и PG2 являются такими, как определено выше,

соединение формулы (I-11) подвергают циклизации с получением соединения формулы (I-7) согласно вышеприведенному определению, которое, после снятия защиты -N(PG2)-, и/или необязательного замещения в кольце A, приводит к получению соединения формулы (I),

- или подвергают превращению соединение формулы (I-2), на котором конденсируют, после снятия защиты с X1, соединение формулы (I-12):



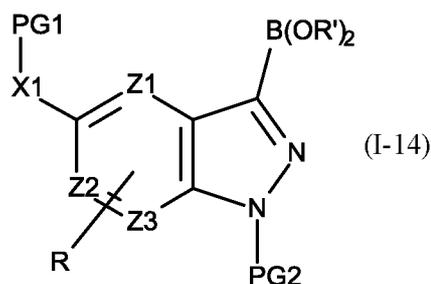
где A, X3 и X2 являются такими, как определено выше и LG6 и LG7 означают уходящие группы, с получением соединения формулы (I-13):



где R, X1, X2, X3, A, Z1, Z2, Z3, PG2 и LG6 являются такими, как определено выше,

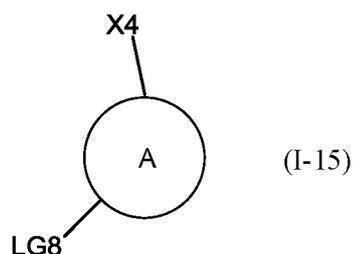
соединение формулы (I-13) циклизируют с получением соединения формулы (I-7), которое необязательно алкилируют на карбаматной функции, и затем подвергают реакции снятия защиты -N(PG2), и/или необязательно замещают в кольце A, с получением соединения формулы (I),

или подвергают превращению соединение формулы (I-2), которое превращают в бороновое производное формулы (I-14):

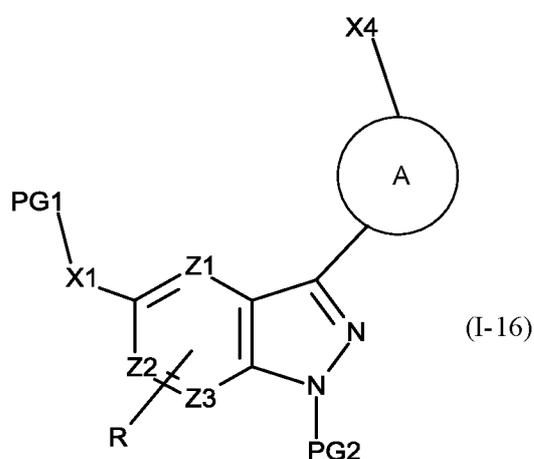


где R, X1, Z1, Z2, Z3, PG1 и PG2 являются такими, как определено выше, и R' представляет собой атом водорода или алкильную группу, при этом подразумевается, что две алкильные группы R' могут быть связаны с образованием циклической структуры,

- подвергают превращению соединение формулы (I-14), на котором конденсируют соединение формулы (I-15):

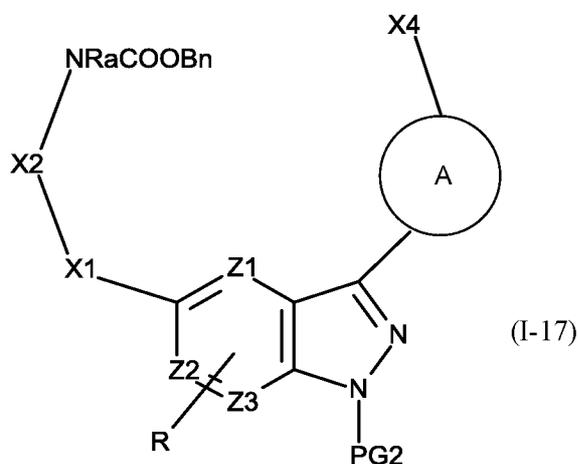


где А является таким, как определено в настоящей заявке выше, X4 означает фрагмент карбоновой кислоты или сложного эфира или карбонильное производное X3, и LG8 означает уходящую группу, с получением соединения формулы (I-16):



где R, X1, Z1, Z2, Z3, X4, PG1 и PG2 являются такими, как определено выше,

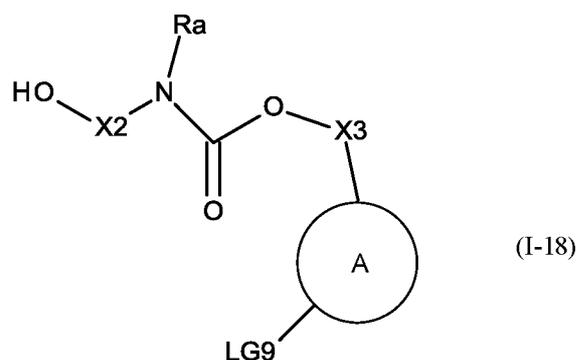
10 подвергают превращению соединение формулы (I-16), на котором после снятия защиты с X1 конденсируют соединение LG5-X2-NRaCOOBn согласно вышеприведенному определению с получением соединения формулы (I-17):



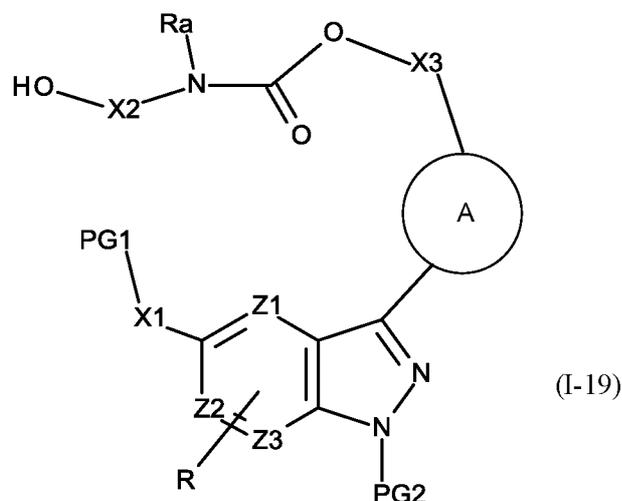
где R, Ra, X1, X2, Z1, Z2, Z3, X4 и PG2 являются такими, как определено выше,

которое подвергают восстановлению с получением соединения формулы (I-11), которое превращают в соединение формулы (I), как описано выше,

- 5 • или подвергают превращению соединение формулы (I-14), на котором конденсируют соединение формулы (I-18):



где A, X2, X3 и Ra являются такими, как определено выше, и LG9 означает уходящую группу, с получением соединения формулы (I-19):

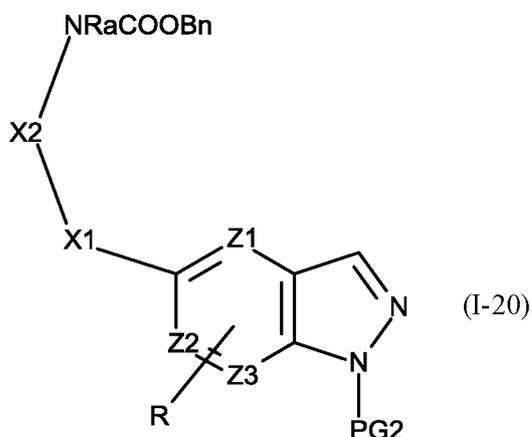


10 где R, Ra, A, X1, X2, X3, Z1, Z2, Z3, PG1 и PG2 являются такими, как определено выше, и

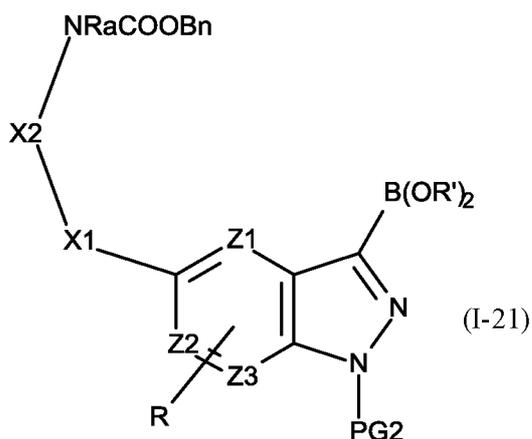
15 в соединение формулы (I-19) вводят уходящую группу с получением соединения формулы (I-9) согласно вышеприведенному определению, которое превращают в соединение формулы (I), как описано выше,

- или подвергают превращению соединение формулы (I-2), на котором конденсируют, после снятия защиты с X1, соединение LG5-X2-NRaCOOBn

согласно вышеприведенному определению, с получением соединения формулы (I-20):

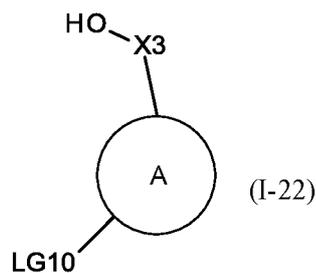


где R, Ra, X1, X2, Z1, Z2, Z3 и PG2 являются такими, как определено выше, соединение формулы (I-20) превращают в бороновое производное формулы (I-21):



где R, Ra, X1, X2, Z1, Z2, Z3, PG2 и R' являются такими, как определено выше,

10 • подвергают превращению соединение формулы (I-21), на которое конденсируют соединение формулы (I-22):



где X3 и A являются такими, как определено выше, и LG10 означает уходящую группу, с получением соединения формулы (I-11), которое превращают в соединение формулы (I), как описано выше,

- или подвергают превращению соединение формулы (I-21), на которое конденсируют соединение формулы (I-15) согласно вышеприведенному определению с получением соединения формулы (I-17), которое превращают в соединение формулы (I), как описано выше,

соединение формулы (I), затем можно очистить в соответствии с обычными методиками разделения, превратить, при необходимости, в его соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием и необязательно разделить на его изомеры в соответствии с обычными методиками разделения,

при этом подразумевается, что в любое время, признанное подходящим в ходе описанного выше способа, некоторые группы исходных реагентов или промежуточных соединений синтеза могут быть защищены, впоследствии лишены защиты и функционализированы, как того требует синтез.

Соединения формул (I-5), (I-8), (I-12), (I-15), (I-18) и (I-22) либо доступны для приобретения, либо могут быть получены специалистом в данной области техники с использованием обычных химических реакций, описанных в литературе.

Фармакологические исследования соединений изобретения формулы (I) демонстрируют ингибирующую активность в отношении киназы LRRK2, включая мутантную киназу LRRK2, такую как мутант p.G2019S. Киназную активность можно определить с использованием анализа киназной активности, в котором обычно используют субстрат киназы и донор фосфатной группы, такой как АТФ (или ее производное). Иллюстративный анализ киназной активности описан в разделе «Фармакологическое исследование».

Соединения формулы (I) изобретения или их фармацевтически приемлемые соли являются ингибиторами LRRK2 киназной активности и таким образом, считаются потенциально полезными для применения для лечения или предотвращения заболеваний, связанных с или характеризующихся LRRK2 киназной активностью, таких как неврологические заболевания, эндосомально-лизосомальные нарушения, воспалительные заболевания, бактериальные,

вирусные и паразитарные инфекции, сердечно-сосудистые заболевания, аутоиммунные заболевания и злокачественные новообразования.

В частности, соединения изобретения являются полезными для лечения неврологических заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, болезнь Паркинсона (включая пациентов со спорадической болезнью Паркинсона, а также пациентов с LRRK2 мутациями, такими как p.G2019S или Rab29/Rab7L1 полиморфизмы), болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз (ALS), деменцию (включая деменцию с тельцами Леви и сосудистую деменцию, ВИЧ-индуцированную деменцию), диабетическую нейропатию, связанное с возрастом нарушение памяти, умеренное когнитивное нарушение, заболевание, характеризующееся появлением аргирофильных зерен, болезнь Пика, эпилепсию, таупатии, такие как прогрессирующий надъядерный паралич и кортикобазальная дегенерация, другие синуклеинопатии, такие как множественная системная атрофия, лобно-височная деменция, наследственная лобно-височная деменция и паркинсонизм, сцепленный с хромосомой 17 (FTDP-17), абстинентный синдром/рецидив, связанный с лекарственной зависимостью, L-дофа-индуцированную дискинезию, ишемический инсульт, травматическое повреждение головного мозга, повреждения спинного мозга и рассеянный склероз.

Другими заболеваниями, потенциально поддающимися лечению путем ингибирования LRRK2 активности, являются эндосомально-лизосомальные заболевания, включая, но не ограничиваясь ими, болезнь Ниманна-Пика типа А, В или С, болезнь Гоше, болезнь Краббе, болезнь Фабри и нарушения, связанные с митохондриальной недостаточностью; воспалительные заболевания, включая, но не ограничиваясь ими, васкулит, заболевания легких, такие как хроническое обструктивное заболевание легких, идиопатический фиброз легких, воспалительные миопатии, анкилозирующий спондилит; аутоиммунные заболевания, включая, но не ограничиваясь ими, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит, язвенный колит, волчанку, аутоиммунную гемолитическую анемию, чистую красноклеточную аплазию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, сахарный диабет I типа, ожирение, синдром Эванса, буллезные нарушения кожи, синдром Шегрена, болезнь Девика и лепру. Соединения изобретения обладают также антиканцерогенным действием и являются потенциально полезными для лечения

злокачественных новообразований, включая, но не ограничиваясь ими, рак щитовидной железы, рак почки (включая папиллярный рак почки), рак молочной железы, гормональный рак, аденокарциному легкого и плоскоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак ободочной кишки, рак предстательной железы, рак кожи, лейкемию (включая острую миелобластную лейкемию) и лимфому.

Соединения изобретения также являются потенциально полезными для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включая, но не ограничиваясь им, инсульт.

10 Другими заболеваниями, потенциально поддающимися лечению соединениями изобретения, являются бактериальные инфекции, такие как, но не ограничиваясь ими, лепра и туберкулез; вирусные инфекции, такие как, но не ограничиваясь ими, коронавирус, такой как SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2, ВИЧ, вирус Западного Нила и вирус чикунгунья.

15 Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение формулы (I) в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. В частности, эти фармацевтические композиции представляют интерес для применения для лечения или предотвращения заболеваний, связанных с или характеризующихся LRRK2 киназной активностью, таких как, но не ограничиваясь ими, неврологические заболевания, эндосомально-лизосомальные нарушения, воспалительные заболевания, бактериальные, вирусные и паразитарные инфекции, сердечно-сосудистые заболевания, аутоиммунные заболевания и злокачественные новообразования. В конкретном варианте осуществления, фармацевтические композиции изобретения являются полезными для лечения или предотвращения болезни Паркинсона (включая пациентов со спорадической болезнью Паркинсона, а также пациентов с LRRK2 мутациями или Rab29/Rab7L1 полиморфизмами), болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза (ALS), деменции (включая деменцию с тельцами Леви и сосудистую деменцию, ВИЧ-индуцированную деменцию), диабетической нейропатии, связанного с возрастом нарушения памяти, умеренного когнитивного нарушения, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, болезни Пика, эпилепсии, таупатий, таких как прогрессирующий надъядерный паралич и кортикобазальная дегенерация,

20

25

30

других синуклеинопатий, таких как множественная системная атрофия, лобно-височная деменция, наследственная лобно-височная деменция и паркинсонизм, сцепленный с хромосомой 17 (FTDP-17), абстинентного синдрома/рецидива, связанного с лекарственной зависимостью, L-дофа-индуцированной дискинезии, ишемического инсульта, травматического повреждения головного мозга, повреждения спинного мозга, рассеянного склероза, болезни Ниманна-Пика типа А, В или С, болезни Гоше, болезни Краббе, болезни Фабри, нарушений, связанных с митохондриальной недостаточностью, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, ревматоидного артрита, язвенного колита, волчанки, аутоиммунной гемолитической анемии, чистой красноклеточной аплазии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, сахарного диабета I типа, ожирения, синдрома Эванса, буллезных нарушений кожи, синдрома Шегрена, болезни Девика, лепры, рака щитовидной железы, рака почки (включая папиллярный рак почки), рака молочной железы, гормонального рака, аденокарциномы легкого и плоскоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, рака ободочной кишки, рака предстательной железы, рака кожи, лейкемии (включая острая миелобластную лейкемию), лимфомы, инсульта, лепры, туберкулеза и инфекций SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, ВИЧ, вируса Западного Нила и вируса чикунгунья.

Из числа фармацевтических композиций в соответствии с изобретением могут быть упомянуты более конкретно те, которые являются подходящими для перорального, парентерального, назального, чрес- или транскожного, ректального, перлингвального, офтальмологического или респираторного введения, в особенности таблетки или драже, сублингвальные таблетки, саше, пакеты, капсулы, глоскеты, пастилки, суппозитории, кремы, мази, гели для кожи и питьевые или инъекционные ампулы.

Фармацевтические композиции в соответствии с изобретением содержат одно или несколько вспомогательных веществ или носителей, выбранных из разбавителей, смазывающих веществ, связующих веществ, дезинтеграторов, стабилизаторов, консервантов, абсорбентов, красителей, подсластителей, ароматизаторов и т.д.

В качестве неограничивающего примера могут быть упомянуты:

♦ *в качестве разбавителей:* лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, глицерин,

- ♦ *в качестве смазывающих веществ*: силикагель, тальк, стеариновая кислота и ее магниевые и кальциевые соли, полиэтиленгликоль,

- ♦ *в качестве связующих веществ*: силикат алюминия-магния, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза и поливинилпирролидон,

- ♦ *в качестве дезинтеграторов*: агар, альгиновая кислота и ее натриевая соль, шипучие смеси.

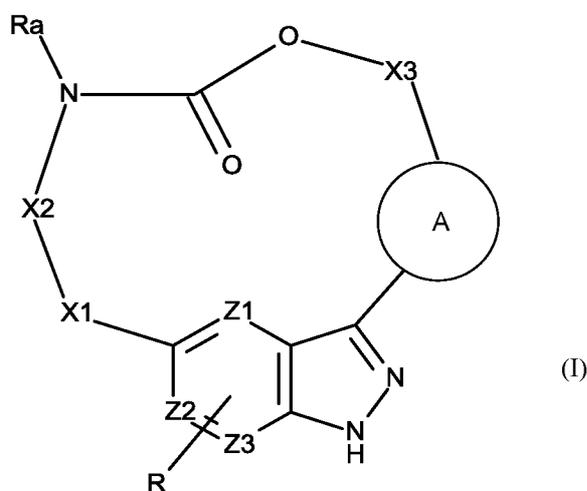
Дозировка варьируется в зависимости от пола, возраста и веса пациента, пути введения, природы терапевтического показания, или каких-либо сопутствующих лечений, и находится в диапазоне от 0.01 мг до 1 г в 24 часа за одно или несколько введений.

Следующие методики Получения промежуточных соединений и Примеров иллюстрируют изобретение, но никоим образом не ограничивают его.

Соединения данного изобретения можно получить любым из нескольких стандартных способов синтеза, обычно используемых специалистами в области органической химии. Соединения обычно получают из исходных веществ, которые либо доступны для приобретения, либо могут быть получены стандартными способами, очевидными для специалистов в данной области.

ОБЩИЕ СХЕМЫ

Как указано в настоящей заявке выше, настоящее изобретение обеспечивает соединения в соответствии с формулой (I):



где R, Z1, Z2, Z3, X1, X2, X3, Ra и A являются такими, как определено для формулы (I).

Что касается общих схем реакций, подходящих для получения указанных соединений, которые могут быть представлены формулой (I), такие общие схемы реакций можно найти в данном документе ниже. В приведенных ниже общих схемах R, Z1, Z2, Z3, X1, X2, X3, Ra и A будут иметь значения, аналогичные значениям, которые определены для формулы (I).

Конденсированная пиразолобициклическая структура, содержащая Z1, Z2, Z3 и R, далее будет упоминаться как конденсированная пиразоло-структура.

В приведенных ниже общих схемах, Lg₁ и Lg₂ каждый независимо представляет собой подходящую уходящую группу. Pg₁ и Pg₃ каждый независимо представляет собой подходящую защитную группу, которую можно использовать для защиты X1 и/или X2. Pg₂ представляет собой защитную группу, подходящую для защиты NH группы конденсированной пиразоло-структуры.

Rb в схемах ниже может представлять собой H, алкил или циклический алкил.

В случае соединений, для которых используют реакцию транскарбамилирования, фрагмент CbzX₂Lg₂ можно получить либо по реакции из соответствующего бромалкиламина посредством взаимодействия с Cbz хлоридом, либо по реакции гидроксиалкиламина посредством взаимодействия с Cbz хлоридом с последующим мезилированием или тозилированием.

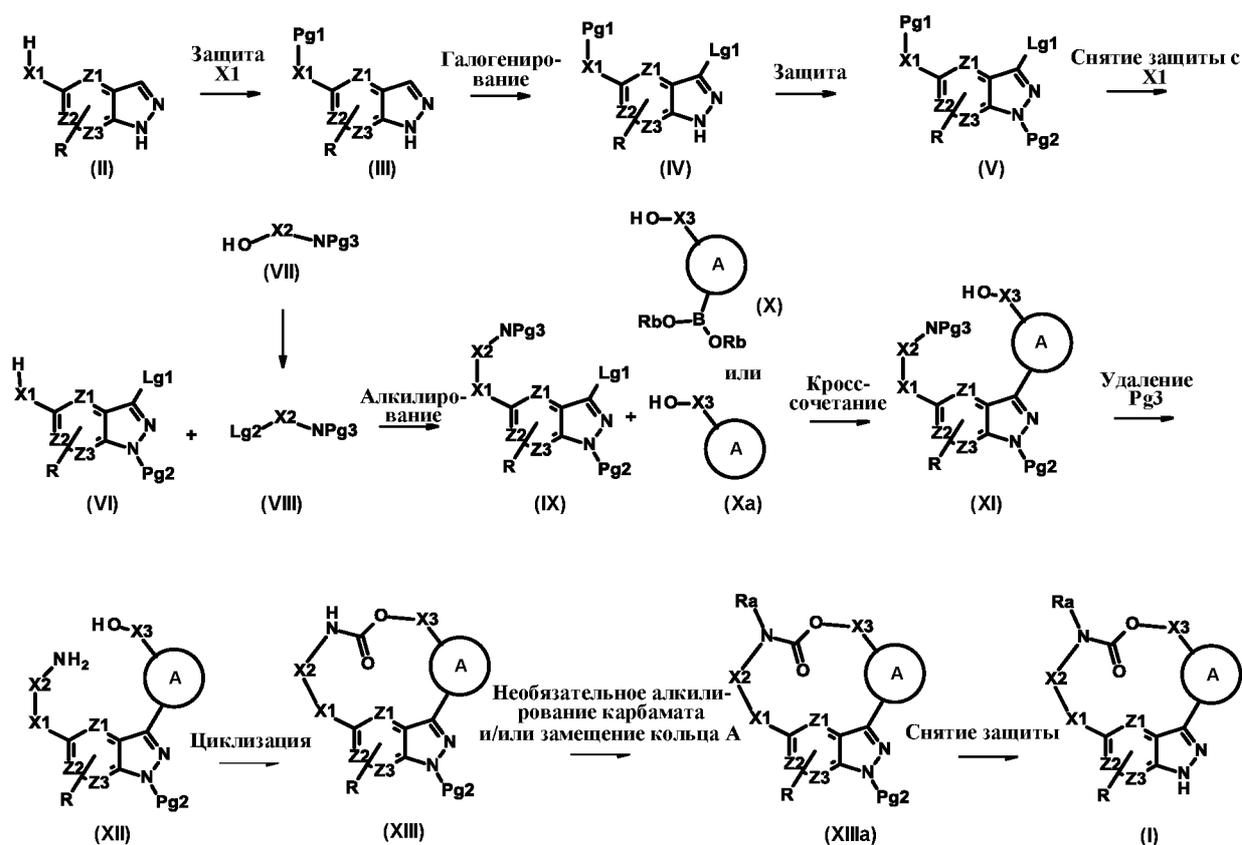
Во всех приведенных ниже общих схемах, перед снятием защиты с NH группы конденсированной пиразоло-структуры, карбамат может быть необязательно замещен по реакции алкилирования с получением соединения формулы (XIIIa), после чего может быть снята защита с NH группы конденсированной пиразоло-структуры с получением в результате конечного соединения формулы (I).

Альтернативно, во всех приведенных ниже общих схемах, перед снятием защиты с NH группы конденсированной пиразоло-структуры, на (гетеро-)ароматическом кольце, которое содержит уходящую группу, такую как галогенид, можно провести необязательную реакцию кросс-сочетания, такую как реакция Бухвальда, Сузуки, Соногаширы или, альтернативно, O-алкилирование или нуклеофильное ароматическое замещение, с образованием соединения формулы (XIIIa). После реакции кросс-сочетания, такой как реакция Бухвальда, Сузуки, Соногаширы или, альтернативно, O-алкилирование или

нуклеофильное ароматическое замещение, с NH группы конденсированной пиразоло-структуры защита может быть снята с получением в результате конечного соединения формулы (I).

Соединения формулы (I) можно получить, как показано на общей **Схеме А** ниже, где соединение формулы (II) превращают в защищенное соединение формулы (III). Это соединение формулы (III) можно превратить в соединение формулы (IV), содержащее уходящую группу на конденсированной пиразоло-структуре, и затем в защищенное по азоту соединение формулы (V). Соединение формулы (V) можно превратить в селективно защищенную конденсированную пиразоло-структуру формулы (VI), которую затем алкилируют промежуточным соединением формулы (VIII), содержащим уходящую группу, что приводит к соединению формулы (IX). Соединение формулы (VIII) можно получить из соединения формулы (VII) посредством реакции нуклеофильного замещения. Соединение формулы (IX) можно подвергнуть сочетанию по реакции металлоорганического кросс-сочетания, такой как сочетание Сузуки или Ульмана, с (гетеро-)арилом формулы (X) или (Xa) с образованием соединения формулы (XI). Затем с соединения формулы (XI) можно селективно снять защиту, получая соединение формулы (XII) перед его циклизацией с образованием соединения формулы (XIII). Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры, либо после алкилирования карбаматного фрагмента и/или замещения кольца А, либо без них, приводит к соединению формулы (I).

Схема А



На приведенной выше реакционной **Схеме А**, реакцию между соединением формулы (VI) и соединением формулы (VIII) можно выполнить в растворителе, таком как *N,N*-диметилформамид или ацетонитрил, и в присутствии основания, такого как карбонат цезия или карбонат калия.

В приведенной выше реакции между соединением формулы (IX) и соединением формулы (X), уходящая группа Lg_1 преимущественно означает атом галогена, такой как хлор, бром или йод. Такую реакцию замещения атома галогена можно осуществить в условиях реакции кросс-сочетания, таких как условия реакции Сузуки, используя палладиевые катализаторы, такие как, например, тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), в комбинации с 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (Xphos) или без него, и в присутствии ортофосфата калия в смеси растворителей, такой как, например, 1,4-диоксан/вода, при повышенной температуре, такой как, например, 90°C, либо в условиях микроволнового облучения, либо нет.

Альтернативно, реакцию замещение галогена можно осуществить в условиях реакции Ульмана, используя йодид меди в присутствии карбоната

калия и 8-гидроксихинолина в растворителе, таком как например, диметилсульфоксид, при повышенной температуре, такой как, например, 70°C.

5 Подходящие соединения формулы (X) или формулы (Xa) могут быть либо приобретены коммерчески, либо получены с помощью различных стадий введения и снятия селективной защиты, известных специалисту в данной области. Для синтеза соединений формулы (Xa) может потребоваться стадия борилирования.

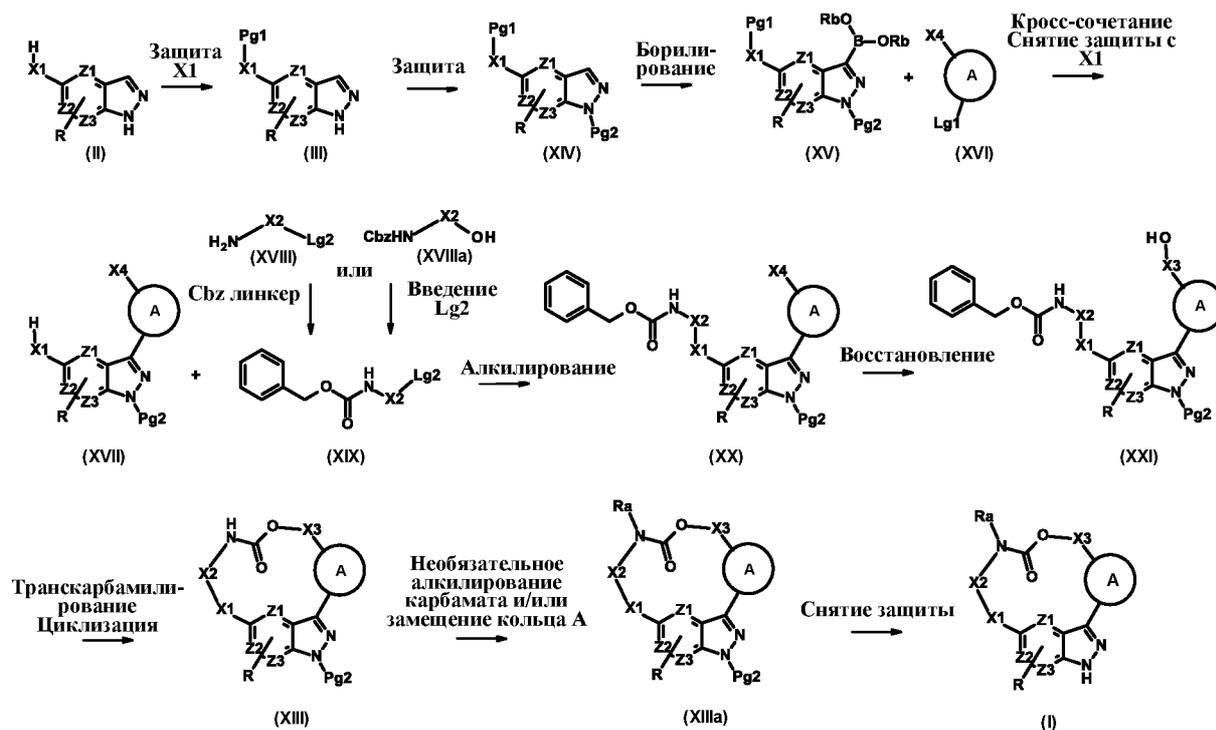
Снятие защитной группы Pg₃ приводит к соединению формулы (XII).

10 Циклизацию соединения формулы (XII) с получением соединения формулы (XIII) можно выполнить методом, известным специалисту в данной области техники как реакция карбамилирования, например, путем обработки 1,1'-карбонилдиимидазолом и *N,N*-диизопропилэтиламином, или гидридом натрия в растворителе, таком как *N,N*-диметилацетамид, при, например, 90°C. Заключительное снятие защиты с NH группы конденсированной пиразоло-
15 структуры в кислой среде, либо после алкилирования карбамата и/или замещения кольца А, либо нет, приводит к получению конечного соединения формулы (I).

Альтернативно, соединения формулы (I) можно получить, как показано на общей **Схеме В** ниже, где конденсированную пиразоло-структуру формулы (II) превращают в защищенное соединение формулы (III). Группу NH конденсированной пиразоло-структуры можно защитить с получением соединения формулы (XIV). Это соединение формулы (XIV) можно превратить в бороновую кислоту (или боронатный эфир) формулы (XV). Соединение формулы (XV) можно подвергнуть сочетанию по реакции металлоорганического
20 кросс-сочетания, такой как реакция сочетания Сузуки, с (гетеро-)арилом формулы (XVI) с образованием соединения формулы (XVII). Соединение формулы (XVII) можно алкилировать промежуточным соединением формулы (XIX), содержащим карбаматную группу, таким как бензилкарбамат, что приводит к соединению формулы (XX). Соединение формулы (XIX) может быть
25 приобретено коммерчески или получено из соединения формулы (XVIII) по реакции с CbzCl или путем введения уходящей группы Lg₂ в соединение формулы (XVIIIa). Фрагмент X₄ соединения (XX) можно превратить в X₃-ОН обычно путем восстановления карбоновой кислоты или эфира карбоновой кислоты, или (цикло)алкилкарбонила или гетероциклоалкилкарбонила.

Соединение формулы (XXI) затем можно циклизировать по реакции транскарбамилирования с образованием соединения формулы (XIII).
 5 Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры, либо после алкилирования карбамата и/или замещения кольца А, либо нет, приводит к соединению формулы (I).

Схема В



На приведенной выше реакционной **Схеме В**, боририрование конденсированной пиразоло-структуры соединения формулы (XV) с получением соединения формулы (XVI) можно выполнить с использованием иридиевого катализатора и бис(пинаколато)дибора в растворителе, таком как ТВМЕ.
 10

В приведенной выше реакции между соединением формулы (XV) и соединением формулы (XVI), уходящая группа Lg_1 преимущественно означает атом галогена, такой как хлор, бром или йод. Такую реакцию замещения атома галогена можно провести в условиях реакции кросс-сочетания, таких как условия реакции Сузуки, используя палладиевые катализаторы, такие как, например, тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), в комбинации с 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (Xphos) или без него, и в присутствии ортофосфата калия в смеси растворителей, такой как, например, 1,4-диоксан/вода, при повышенной температуре, такой как, например, 110°C,
 15
 20 либо в условиях микроволнового облучения, либо нет.

На приведенной выше реакционной схеме, алкилирование соединения формулы (XVII) соединением формулы (XIX) можно выполнить в растворителе, таком как *N,N*-диметилформамид или ацетонитрил, и в присутствии основания, такого как карбонат цезия или карбонат калия, при повышенной температуре, такой как 120°C. Подходящие соединения формулы (XIX) могут быть либо приобретены коммерчески, либо получены посредством реакции соединения формулы (XVIII) с CbzCl и гидроксидом натрия в воде в качестве растворителя. Альтернативно, соединение формулы (XIX) может быть получено путем введения Lg2 в соединение формулы (XVIIIa).

10 X4 в соединении формулы (XX) может быть (цикло)алкилкарбонильным, гетероциклоалкилкарбонильным или карбоксильным производным (производным карбоновой кислоты или ее сложного эфира), которое можно восстановить в соответствующий спирт с использованием борогидрида натрия или алюмогидрида лития в растворителе, таком как ТГФ, при повышенной температуре, такой как 120°C.

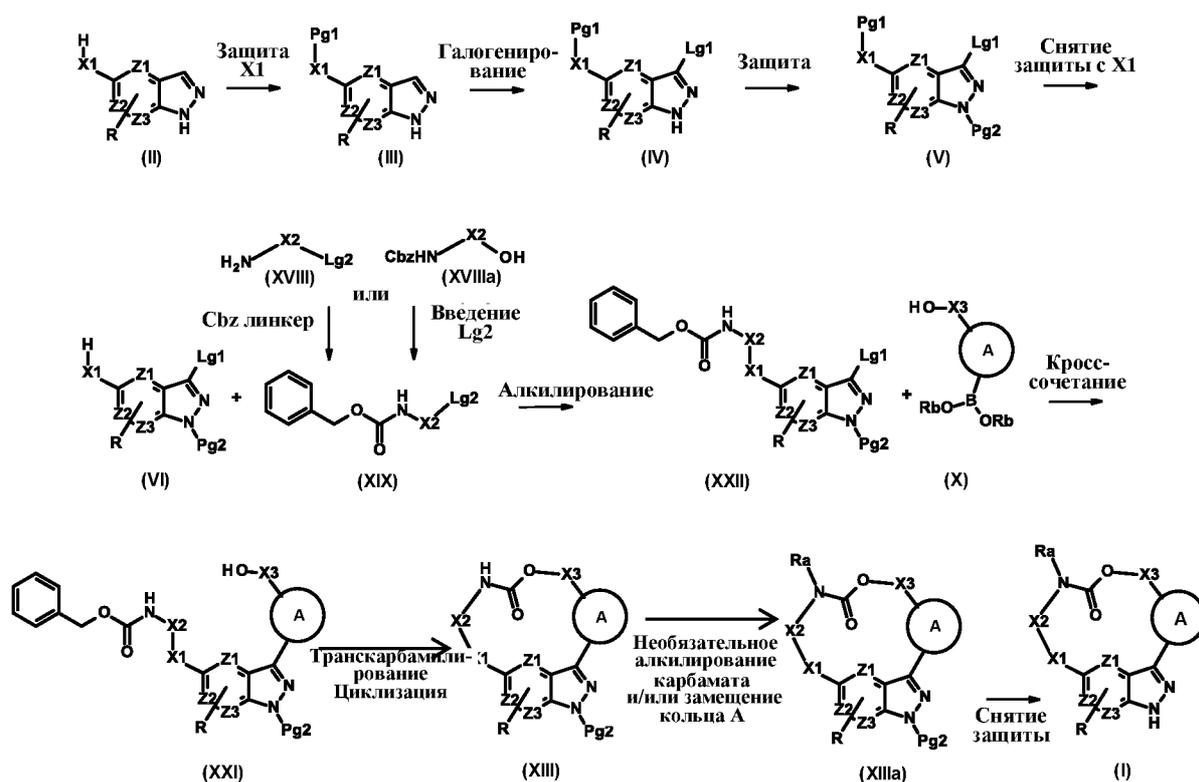
15 Транскарбамирование соединения формулы (XXI) с получением макроцикла формулы (XIII) можно выполнить с использованием карбоната калия или карбоната цезия, или гидроксида калия в растворителе, таком как ацетонитрил, при температуре в диапазоне от КТ до температуры дефлегмации растворителя, или с использованием гидрида натрия в сухом растворителе, таком как толуол, при температуре в диапазоне от 0°C до температуры дефлегмации растворителя, либо в условиях микроволнового облучения, либо нет.

20 Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры в кислой среде, либо после алкилирования карбамата и/или замещения кольца А, либо нет, приводит к получению конечного соединения формулы (I).

25 Альтернативно, соединения формулы (I) можно получить, как показано на общей **Схеме С** ниже, где конденсированную пиразоло-структуру формулы (II) превращают в защищенное соединение формулы (III). Это соединение формулы (III) можно превратить в соединение формулы (IV), содержащее уходящую группу на конденсированной пиразоло-структуре, и затем в защищенное по азоту соединение формулы (V). Соединение формулы (V) можно превратить в селективно защищенную конденсированную пиразоло-структуру формулы (VI),

которую затем алкилируют промежуточным соединением формулы (XIX), содержащим уходящую группу, что приводит к соединению формулы (XXII). Соединение формулы (XIX) может быть приобретено коммерчески или получено из соединения формулы (XVIII) по реакции с CbzCl или путем введения уходящей группы Lg2 в соединение формулы (XVIIIa). Соединение формулы (XXII) можно подвергнуть сочетанию по реакции металлоорганического кросс-сочетания, такой как реакция сочетания Сузуки, с (гетеро-)арилом формулы (X) с образованием соединения формулы (XXI). Соединение формулы (XXI) затем можно циклизировать по реакции транскарбамилирования с образованием соединения формулы (XIII). Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры, либо после алкилирования карбамата и/или замещения кольца А, либо нет, приводит к соединению формулы (I).

Схема С



15 На приведенной выше реакционной Схеме С, алкилирование соединения формулы (VI) соединением формулы (XIX) можно выполнить в растворителе, таком как *N,N*-диметилформамид или ацетонитрил, и в присутствии основания, такого как карбонат цезия или карбонат калия, при повышенной температуре, такой как 120°C.

Подходящие соединения формулы (XIX) могут быть либо приобретены коммерчески, либо получены посредством реакции соединения формулы (XVIII) с CbzCl и гидроксидом натрия в воде в качестве растворителя. Альтернативно, соединение формулы (XIX) может быть получено путем введения Lg2 в
5 соединение формулы (XVIIIa).

В приведенной выше реакции между соединением формулы (XXII) и соединением формулы (X), уходящая группа Lg₁ преимущественно означает атом галогена, такой как хлор, бром или йод. Такую реакцию замещения атома галогена можно осуществить в условиях металлоорганического сочетания, таких
10 как условия реакции Сузуки, используя палладиевые катализаторы, такие как, например, тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), в комбинации с 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (Xphos) или без него, и в присутствии ортофосфата калия в смеси растворителей, такой как, например, 1,4-диоксан/вода, при повышенной температуре, такой как, например, 110°C,
15 либо в условиях микроволнового облучения, либо нет.

Подходящие соединения формулы (X) могут быть либо приобретены коммерчески, либо получены с помощью различных стадий введения и снятия селективной защиты, известных специалисту в данной области. Может потребоваться стадия борилирования с получением соединений формулы (X).

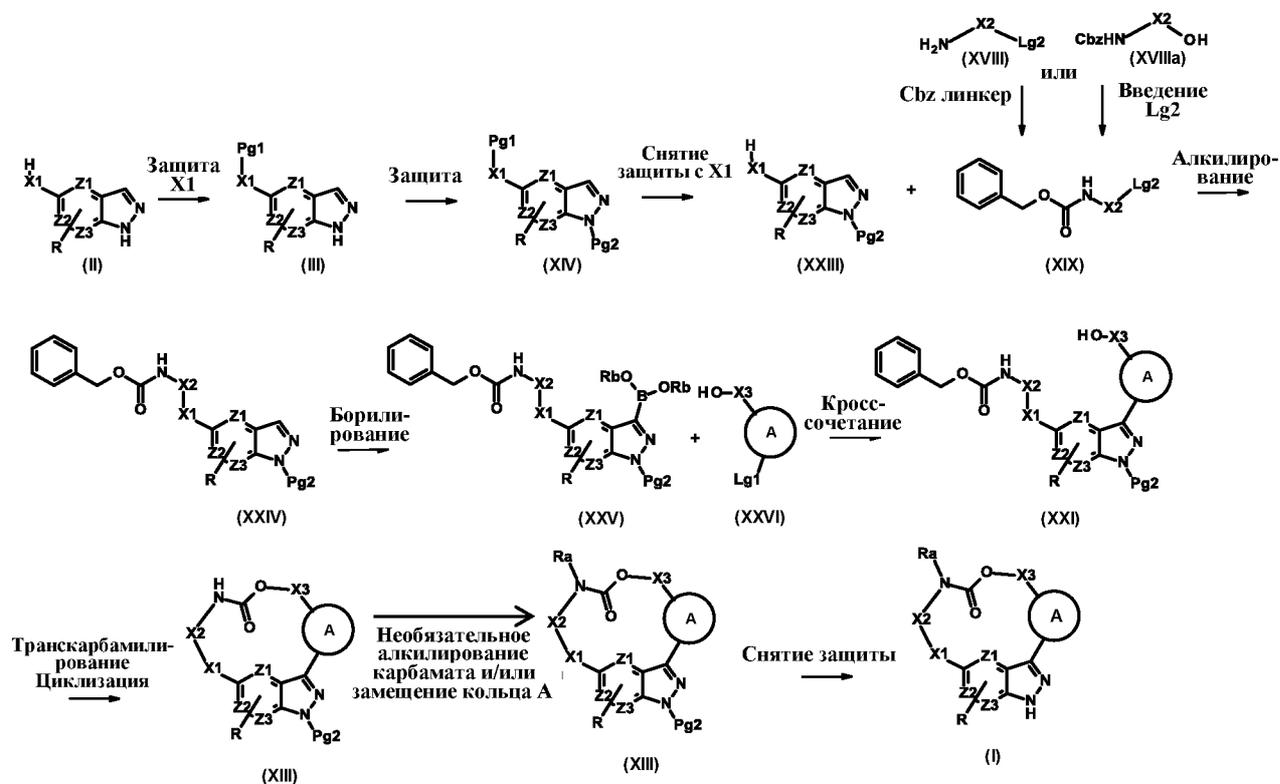
20 Транскарбамилирование соединения формулы (XXI) с получением макроцикла формулы (XIII) можно выполнить с использованием карбоната калия или карбоната цезия, или гидроксида калия в растворителе, таком как ацетонитрил, при температуре в диапазоне от КТ до температуры дефлегмации растворителя, или с использованием гидрида натрия в сухом растворителе,
25 таком как толуол, при температуре в диапазоне от 0°C до температуры дефлегмации растворителя, либо в условиях микроволнового облучения, либо нет.

30 Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры в кислой среде, либо после алкилирования карбамата и/или замещения кольца А, либо нет, приводит к получению конечного соединения формулы (I).

Альтернативно, соединения формулы (I) можно получить, как показано на общей **Схеме D** ниже, где конденсированную пиразоло-структуру формулы (II) превращают в защищенное соединение формулы (III) и затем в защищенное по

азоту соединение формулы (XIV). Соединение формулы (XIV) можно превратить в селективно защищенную конденсированную пиразоло-структуру формулы (XXIII), которую затем алкилируют промежуточным соединением (XIX), содержащим группу Cbz, с получением в результате соединения формулы (XXIV). Соединение формулы (XIX) можно получить из соединения формулы (XVIII) по реакции с CbzCl или путем введения уходящей группы Lg2 в соединение формулы (XVIIIa). Соединение формулы (XXIV) можно борировать с получением соединения формулы (XXV). Борированные соединения формулы (XXV) можно подвергнуть превращению в реакции кросс-сочетания, такой как реакция сочетания Сузуки, с (гетеро-)арилом формулы (XXVI) с образованием соединения формулы (XXI). Соединение формулы (XXI) затем можно циклизировать по реакции транскарбамилирования с образованием соединения формулы (XIII). Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры, либо после алкилирования карбамата и/или замещения кольца A, либо нет, приводит к соединению формулы (I).

Схема D



На приведенной выше реакционной **Схеме D**, реакцию между соединением формулы (XXIII) и соединением формулы (XIX) можно выполнить в

растворителе, таком как *N,N*-диметилформаид или ацетонитрил, и в присутствии основания, такого как карбонат цезия или карбонат калия.

5 Подходящие соединения формулы (XIX) могут быть либо приобретены коммерчески, либо получены посредством реакции соединения формулы (XVIII) с CbzCl и гидроксидом натрия в воде в качестве растворителя. Альтернативно, соединение формулы (XIX) может быть получено путем введения Lg2 в соединение формулы (XVIIIa).

10 На приведенной выше реакционной схеме, борилирование конденсированной пиразоло-структуры соединения формулы (XXIV) с получением соединения формулы (XXV) можно выполнить с использованием иридиевого катализатора и бис(пинаколато)дибора в растворителе, таком как ТВМЕ.

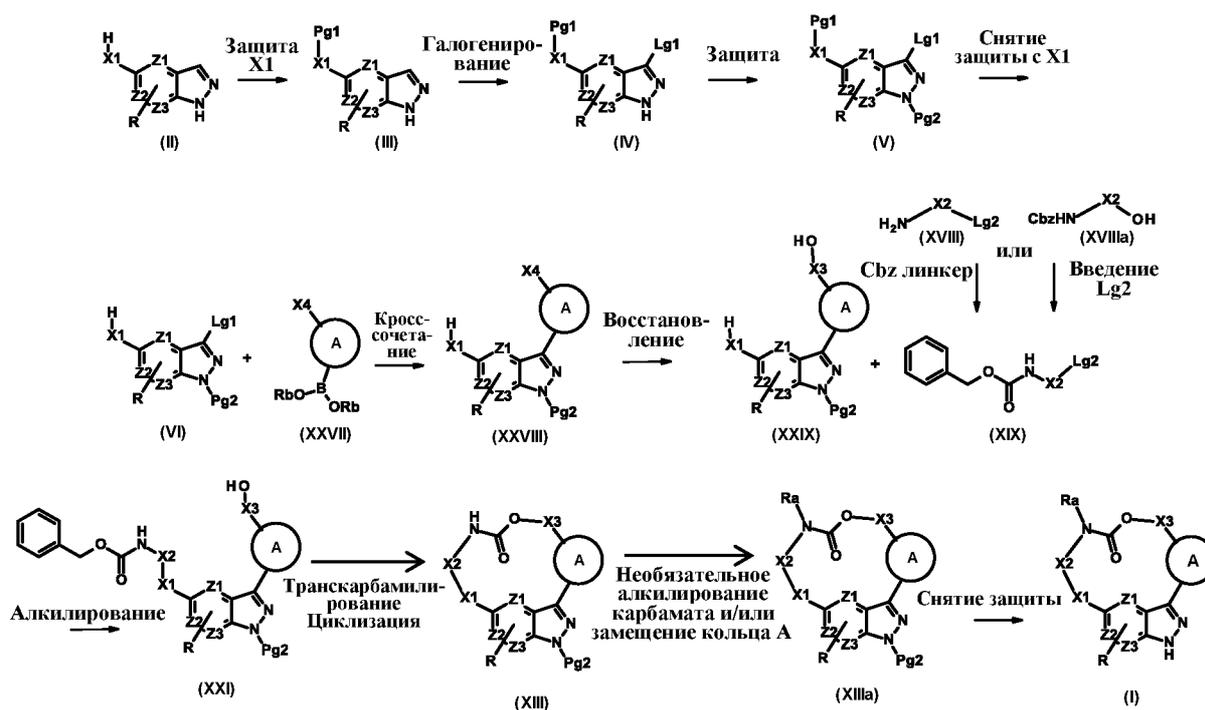
15 В приведенной выше реакции между соединением формулы (XXV) и соединением формулы (XXVI), уходящая группа Lg₁ преимущественно означает атом галогена, такой как хлор, бром или йод. Такую реакцию замещения атома галогена можно осуществить в условиях металлоорганического кросс-сочетания, таких как условия реакции Сузуки, используя палладиевые катализаторы, такие как, например, тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), в комбинации с 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (Xphos) или без него, в 20 присутствии ортофосфата калия в смеси растворителей, такой как, например, 1,4-диоксан/вода, при повышенной температуре, такой как, например, 90°C, либо в условиях микроволнового облучения, либо нет.

25 Подходящие соединения формулы (XXVI) могут быть либо приобретены коммерчески, либо получены с помощью различных реакций, включающих стадии введения и снятия селективной защиты, известных специалисту в данной области.

30 Транскарбамирование соединения формулы (XXI) с получением макроцикла формулы (XIII) можно выполнить с использованием карбоната калия или карбоната цезия, или гидроксида калия в растворителе, таком как ацетонитрил, при температуре в диапазоне от КТ до температуры дефлегмации растворителя, или с использованием гидрида натрия в сухом растворителе, таком как толуол, при температуре в диапазоне от 0°C до температуры дефлегмации растворителя, либо в условиях микроволнового облучения, либо нет.

Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры в кислой среде, либо после алкилирования карбамата и/или замещения кольца А, либо нет, приводит к получению конечного соединения формулы (I).

5 Альтернативно, соединения формулы (I) можно получить, как показано на общей **Схеме Е** ниже, где конденсированную пиразоло-структуру формулы (II) превращают в защищенное соединение формулы (III). Это соединение формулы (III) можно превратить в соединение формулы (IV), содержащее уходящую группу на конденсированной пиразоло-структуре, и затем в защищенное по азоту соединение формулы (V). Соединение формулы (V) можно превратить в селективно защищенную конденсированную пиразоло-структуру формулы (VI), которую затем сочетают в реакции кросс-сочетания, такой как реакция сочетания Сузуки, с (гетеро-)арилом формулы (XXVII) с образованием соединения формулы (XXVIII). Фрагмент X4 в соединении формулы (XXVII) 15 содержит предшественник карбонила, такой как (цикло)алкилкарбонил, гетероциклоалкилкарбонил, остаток карбоновой кислоты или ее сложного эфира, который можно восстановить в соединение формулы (XXIX). Соединение формулы (XXIX) затем алкилируют промежуточным соединением формулы (XIX), содержащим уходящую группу, что приводит к соединению формулы (XXI). Соединение формулы (XIX) может быть приобретено коммерчески или 20 получено из соединения формулы (XVIII) по реакции с CbzCl или путем введения уходящей группы Lg2 в соединение формулы (XVIIIa). Соединение формулы (XXI) затем можно циклизировать по реакции транскарбамилирования с образованием соединения формулы (XIII). Заклучительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры, либо после алкилирования карбамата и/или замещения кольца А, либо нет, приводит к соединению формулы (I). 25

Схема Е

На приведенной выше реакционной **Схеме Е**, в реакции между соединениями формул (VI) и (XXVII), уходящая группа Lg₁ преимущественно означает атом галогена, такой как хлор, бром или йод. Такую реакцию замещения атома галогена можно провести в условиях реакции металлоорганического кросс-сочетания, таких как условия реакции Сузуки, используя палладиевые катализаторы, такие как, например, тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), в комбинации с 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (Xphos) или без него, в присутствии ортофосфата калия в смеси растворителей, такой как, например, 1,4-диоксан/вода, при повышенной температуре, такой как, например, 110°C, либо в условиях микроволнового облучения, либо нет.

Подходящие соединения формулы (XXVII) содержат фрагмент-предшественник спирта, такой как фрагмент сложного эфира или карбоновой кислоты. Соединения формулы (XXVII) могут быть либо приобретены коммерчески, либо получены с помощью различных реакций, включающих стадии введения и снятия селективной защиты, известных специалисту в данной области. Для синтеза соединений формулы (XXVII) может потребоваться стадия борилирования.

Восстановление X4 карбонила в соединении формулы (XXVIII) приводит к соединению формулы (XXIX).

На приведенной выше реакционной схеме, алкилирование соединения формулы (XXIX) соединением формулы (XIX) можно выполнить в растворителе, таком как *N,N*-диметилформамид или ацетонитрил, и в присутствии основания, такого как карбонат цезия или карбонат калия, при повышенной температуре, такой как 120°C.

Подходящие соединения формулы (XIX) могут быть либо приобретены коммерчески, либо получены посредством реакции соединения формулы (XVIII) с CbzCl и гидроксидом натрия в воде в качестве растворителя. Альтернативно, соединение формулы (XIX) может быть получено путем введения Lg2 в соединение формулы (XVIIIa).

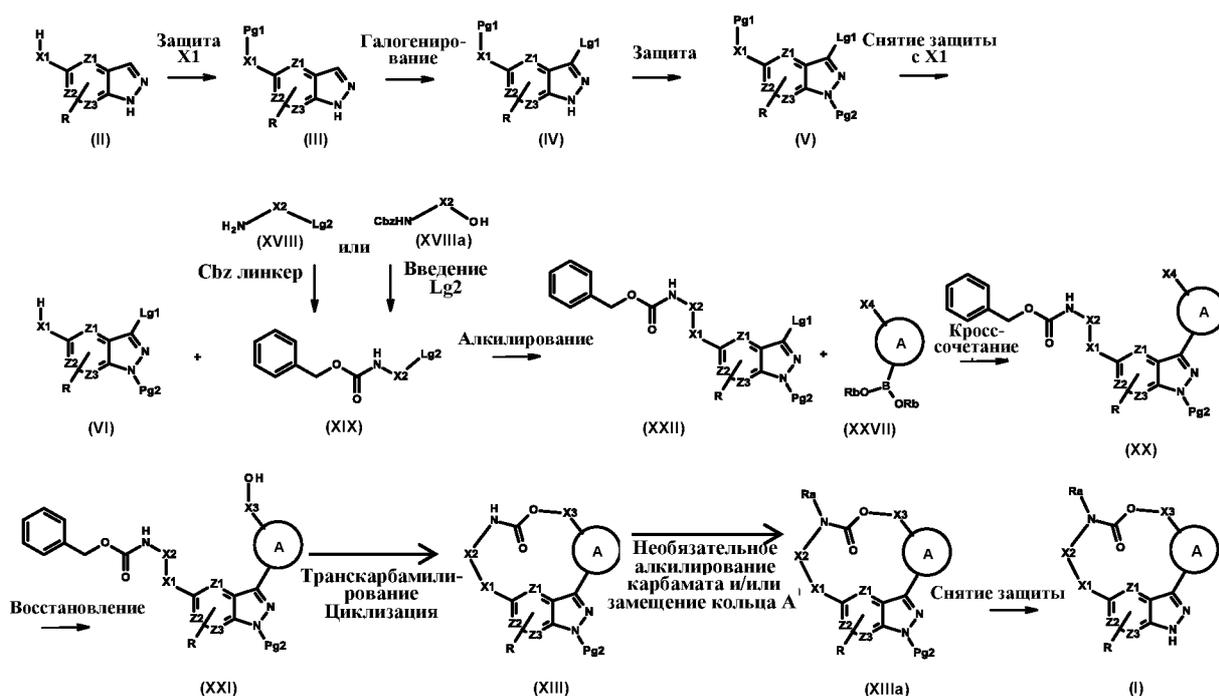
Транскарбамилирование соединения формулы (XXI) с получением макроцикла формулы (XIII) можно выполнить с использованием карбоната калия или карбоната цезия, или гидроксида калия в растворителе, таком как ацетонитрил, при температуре в диапазоне от КТ до температуры дефлегмации растворителя, или с использованием гидрида натрия в сухом растворителе, таком как толуол, при температуре в диапазоне от 0°C до температуры дефлегмации растворителя, либо в условиях микроволнового облучения, либо нет.

Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры в кислой среде, либо после алкилирования карбамата и/или замещения кольца А, либо нет, приводит к получению конечного соединения формулы (I).

Альтернативно, соединения формулы (I) можно получить, как показано на общей **Схеме F** ниже, где конденсированную пиразоло-структуру формулы (II) превращают в защищенное соединение формулы (III). Это соединение формулы (III) можно превратить в соединение формулы (IV), содержащее уходящую группу на конденсированной пиразоло-структуре, и затем в защищенное по азоту соединение формулы (V). Соединение формулы (V) можно превратить в селективно защищенную конденсированную пиразоло-структуру формулы (VI), которую затем алкилируют промежуточным соединением формулы (XIX), содержащим уходящую группу, что приводит к соединению формулы (XXII). Соединение формулы (XIX) может быть приобретено коммерчески или получено

из соединения формулы (XVIII) по реакции с CbzCl или путем введения уходящей группы Lg2 в соединение формулы (XVIIIa). Соединение формулы (XXII) можно подвергнуть сочетанию по реакции металоорганического кросс-сочетания, такой как реакция сочетания Сузуки, с (гетеро-)арилом формулы (XXVII) с образованием соединения формулы (XX). Фрагмент X4 в соединении формулы (XX) содержит предшественник карбонила, такой как (цикло)алкилкарбонил, гетероциклоалкилкарбонил, остаток карбоновой кислоты или ее сложного эфира, который можно восстановить в соединение формулы (XXI). Соединение формулы (XXI) затем можно циклизировать по реакции транскарбамилрования с образованием соединения формулы (XIII). Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры, либо после алкилирования карбамата и/или замещения кольца А, либо нет, приводит к соединению формулы (I).

Схема F



15

На приведенной выше реакционной Схеме F, алкилирование соединения формулы (VI) соединением формулы (XIX) можно выполнить в растворителе, таком как *N,N*-диметилформамид или ацетонитрил, и в присутствии основания, такого как карбонат цезия или карбонат калия, при повышенной температуре, такой как 120°C.

20

Подходящие соединения формулы (XIX) могут быть либо приобретены коммерчески, либо получены посредством реакции соединения формулы (XVIII)

с CbzCl и гидроксидом натрия в воде в качестве растворителя. Альтернативно, соединение формулы (XIX) может быть получено путем введения Lg₂ в соединение формулы (XVIIIa).

5 В приведенной выше реакции между соединением формулы (XXII) и соединением формулы (XXVII), уходящая группа Lg₁ преимущественно означает атом галогена, такой как хлор, бром или йод. Такую реакцию замещения атома галогена можно провести в условиях реакции кросс-сочетания, таких как условия реакции Сузуки, используя палладиевые катализаторы, такие как, например, тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), в комбинации с 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (Xphos) или без него, в 10 присутствии ортофосфата калия в смеси растворителей, такой как, например, 1,4-диоксан/вода, при повышенной температуре, такой как, например, 110°C, либо в условиях микроволнового облучения, либо нет.

Подходящие соединения формулы (XXVII) могут быть либо приобретены 15 коммерчески, либо получены с помощью различных реакций, включающих стадии введения и снятия селективной защиты, известных специалисту в данной области. Для синтеза соединений формулы (XXVII) может потребоваться стадия борилирования.

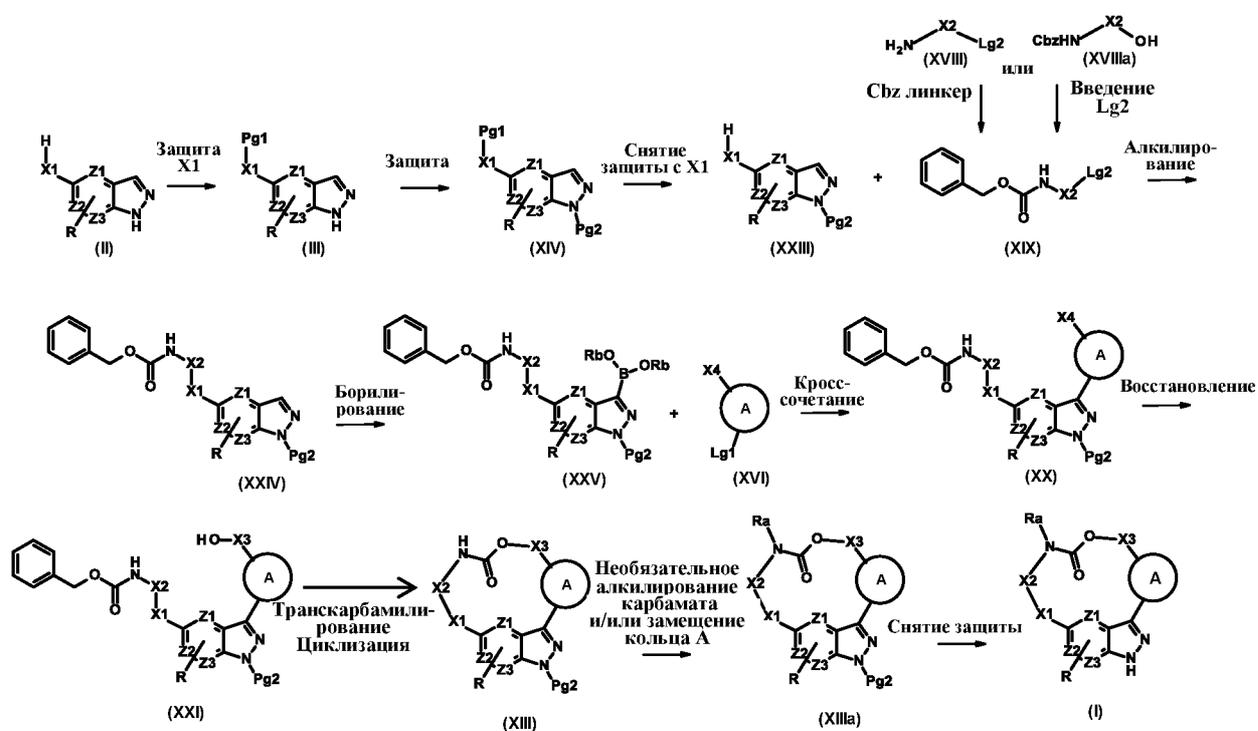
20 Восстановление X₄ карбонила в соединении формулы (XX) приводит к соединению формулы (XXI).

Транскарбамирование соединения формулы (XXI) с получением макроцикла формулы (XIII) можно выполнить с использованием гидрида натрия в сухом толуоле при повышенной температуре, такой как в диапазоне от 130°C или 150°C. Альтернативно, транскарбамирование можно выполнить с 25 использованием карбоната калия или KOH в растворителе, таком как ацетонитрил, при повышенной температуре, такой как 140°C. Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры в кислой среде, либо после алкилирования карбамата и/или замещения кольца A, либо нет, приводит к получению конечного соединения формулы (I).

30 Альтернативно, соединения формулы (I) можно получить, как показано на общей Схеме G ниже, где конденсированную пиразоло-структуру формулы (II) превращают в защищенное соединение формулы (III) и затем в защищенное по азоту соединение формулы (XIV). Соединение формулы (XIV) можно превратить в селективно защищенную конденсированную пиразоло-структуру формулы

(XXIII), которую затем алкилируют промежуточным соединением (XIX), содержащим группу Cbz, с получением в результате соединения формулы (XXIV). Соединение формулы (XIX) можно получить из соединения формулы (XVIII) по реакции с CbzCl или путем введения уходящей группы Lg2 в соединение формулы (XVIIIa). Соединение формулы (XXIV) можно борировать с получением соединения формулы (XXV). Борированные соединения формулы (XXV) можно подвергнуть превращению в реакции кросс-сочетания, такой как реакция сочетания Сузуки, с (гетеро-)арилом формулы (XVI) с образованием соединения формулы (XX). Фрагмент X4 в соединении формулы (XX) содержит предшественник карбонила, такой как (цикло)алкилкарбонил, гетероциклоалкилкарбонил, остаток карбоновой кислоты или ее сложного эфира, который можно восстановить в соединение формулы (XXI). Соединение формулы (XXI) затем можно циклизировать по реакции транскарбамилирования с образованием соединения формулы (XIII). Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры, либо после алкилирования карбамата и/или замещения кольца А, либо нет, приводит к соединению формулы (I).

Схема G



20 На приведенной выше реакционной Схеме G, реакцию между соединением формулы (XXIII) и соединением формулы (XIX) можно выполнить в

растворителе, таком как *N,N*-диметилформаид или ацетонитрил, и в присутствии основания, такого как карбонат цезия или карбонат калия.

5 Подходящие соединения формулы (XIX) могут быть либо приобретены коммерчески, либо получены посредством реакции соединения формулы (XVIII) с CbzCl и гидроксидом натрия в воде в качестве растворителя. Альтернативно, соединение формулы (XIX) может быть получено путем введения Lg2 в соединение формулы (XVIIIa).

10 На приведенной выше реакционной схеме, борилирование конденсированной пиразоло-структуры соединения формулы (XXIV) с получением соединения формулы (XXV) можно выполнить с использованием иридиевого катализатора и бис(пинаколато)дибора в растворителе, таком как ТВМЕ.

15 В приведенной выше реакции между соединением формулы (XXV) и соединением формулы (XVI), уходящая группа Lg₁ преимущественно означает атом галогена, такой как хлор, бром или йод. Такую реакцию замещения атома галогена можно провести в условиях реакции кросс-сочетания, таких как условия реакции Сузуки, используя палладиевые катализаторы, такие как, например, тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), в комбинации с 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (Xphos) или без него, в 20 присутствии ортофосфата калия в смеси растворителей, такой как, например, 1,4-диоксан/вода, при повышенной температуре, такой как, например, 90°C, либо в условиях микроволнового облучения, либо нет.

25 Подходящие соединения формулы (XVI) могут быть либо приобретены коммерчески, либо получены с помощью различных реакций, включающих стадии введения и снятия селективной защиты, известных специалисту в данной области.

30 Карбонильный фрагмент X4 в соединении формулы (XX) можно восстановить в соответствующий спирт с использованием, например, борогидрида натрия или алюмогидрида лития в растворителе, таком как ТГФ, при повышенной температуре, такой как 120°C.

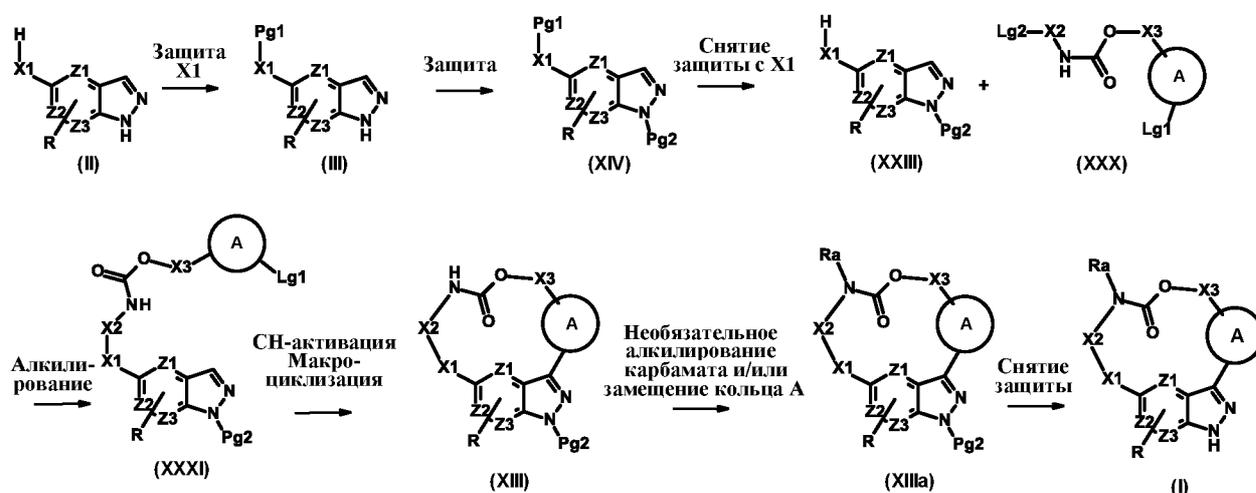
Транскарбамирование соединения формулы (XXI) с получением макроцикла формулы (XIII) можно выполнить с использованием карбоната калия или карбоната цезия, или гидроксида калия в растворителе, таком как ацетонитрил, при температуре в диапазоне от КТ до температуры дефлегмации

растворителя, или с использованием гидрида натрия в сухом растворителе, таком как толуол, при температуре в диапазоне от 0°C до температуры дефлегмации растворителя, либо в условиях микроволнового облучения, либо нет.

5 Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры в кислой среде, либо после алкилирования карбамата и/или замещения кольца А, либо нет, приводит к получению конечного соединения формулы (I).

10 Альтернативно, соединения формулы (I) можно получить, как показано на общей **Схеме Н** ниже, где конденсированную пиразоло-структуру формулы (II) превращают в защищенное соединение формулы (III) и затем в защищенное по азоту соединение формулы (XIV). Соединение формулы (XIV) можно превратить в селективно защищенную конденсированную пиразоло-структуру формулы (XXIII), которую затем алкилируют промежуточным соединением (XXX),
 15 содержащим (гетеро-)ароматическую группу, с получением в результате соединения формулы (XXXI). Соединение формулы (XXX) можно получить с использованием различных реакционных стадий, известных специалисту в данной области и подробно описанных для приведенных в качестве примеров соединений. Соединение формулы (XXXI) можно подвергнуть макроциклизации по реакции СН-активации. Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры, либо после алкилирования карбамата и/или замещения кольца А, либо нет, приводит к соединению формулы (I).

Схема Н



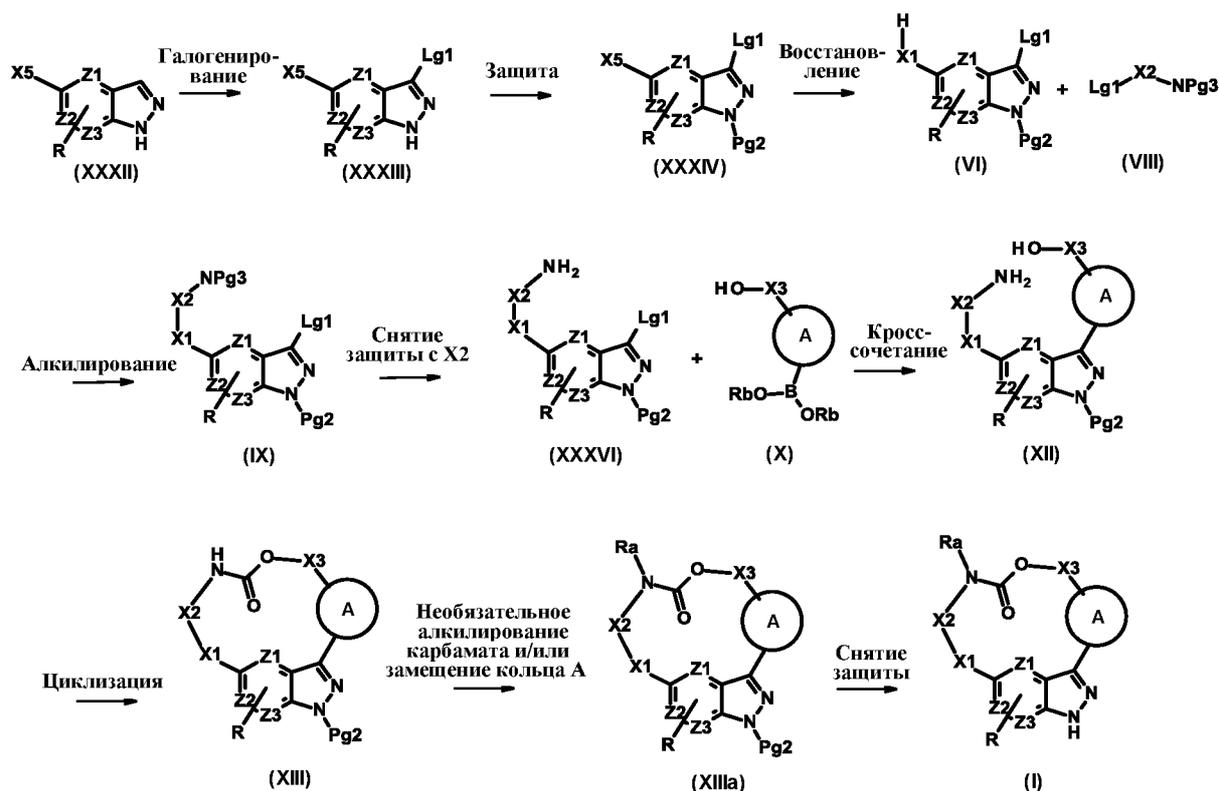
25 На приведенной выше реакционной **Схеме Н**, алкилирование соединения формулы (XXIII) соединением формулы (XXX) можно выполнить в

растворителе, таком как *N,N*-диметилформамид или ацетонитрил, и в присутствии основания, такого как карбонат цезия или карбонат калия, при повышенной температуре, такой как 80°C.

5 Подходящие соединения формулы (XXX) могут быть либо приобретены коммерчески, либо получены способами синтеза, доступными в литературе. В приведенной выше реакции между соединением формулы (XXX) и соединением формулы (XXIII), уходящая группа Lg₂ преимущественно означает мезилатную группу.

10 SN-активацию в соединении формулы (XXXI) с получением макроцикла формулы (XIII) можно выполнить с использованием CataCXium, ацетата палладия и ацетата калия в сухом толуоле в условиях микроволнового облучения при повышенной температуре, такой как 140°C. Уходящая группа Lg₁ преимущественно означает атом галогена, такой как хлор, бром или йод. Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры в 15 кислой среде, либо после алкилирования карбамата и/или замещения кольца А, либо нет, приводит к получению конечного соединения формулы (I).

Альтернативно, соединения формулы (I), частный случай соединений формулы (I), где X1 означает NR'a, можно получить, как показано на общей 20 **Схеме I** ниже, где конденсированную пиразоло-структуру формулы (XXXII), в которой X5 означает, например, нитрогруппу, превращают в защищенное соединение формулы (XXXIII) и затем в защищенное по азоту соединение формулы (XXXIV). Соединение формулы (XXXIV) можно превратить в селективно защищенную конденсированную пиразоло-структуру формулы (VI), которую затем алкилируют соединением формулы (VIII), содержащим защитную 25 группу Pg3. После алкилирования, снятие защиты с X2 приводит к соединению формулы (XXXVI), которое затем сочетают в реакции кросс-сочетания, такой как реакции Сузуки, с соединением формулы (X). Полученное в результате соединения формулы (XII) можно подвергнуть макроциклизации с получением соединения формулы (XIII). Заключительное снятие защиты с азота 30 конденсированной пиразоло-структуры, либо после алкилирования карбамата и/или замещения кольца А, либо нет, приводит к соединению формулы (I).

Схема I

На приведенной выше реакционной **Схеме I**, X5 означает нитрогруппу и X1 на этой схеме означает, в частности, NR'a. Галогенирование конденсированной пиразоло-структуры можно выполнить с использованием, например, йода и гидроксида калия в растворителе, таком как *N,N*-диметилформаид, при повышенной температуре, такой как 60°C.

Восстановление нитрогруппы можно выполнить с использованием железа в присутствии хлорида аммиака в смеси растворителей, таких как EtOH, ТГФ и вода, при повышенной температуре, такой как 80°C, с получением соединения формулы (VI).

Алкилирование соединения формулы (VI) соединением формулы (VIII) можно выполнить в растворителе, таком как *N,N*-диметилформаид или ацетонитрил, и в присутствии основания, такого как карбонат цезия или карбонат калия, при повышенной температуре, такой как 80 или 90°C. Соединение формулы (VIII) содержит защитную группу Pg3, которая может представлять собой фталимидную группу.

Снятие защиты X2-NPg3 в соединении формулы (IX) можно выполнить с использованием реагента, такого как гидразин, в растворителе, таком как EtOH, при повышенной температуре, такой как 60°C.

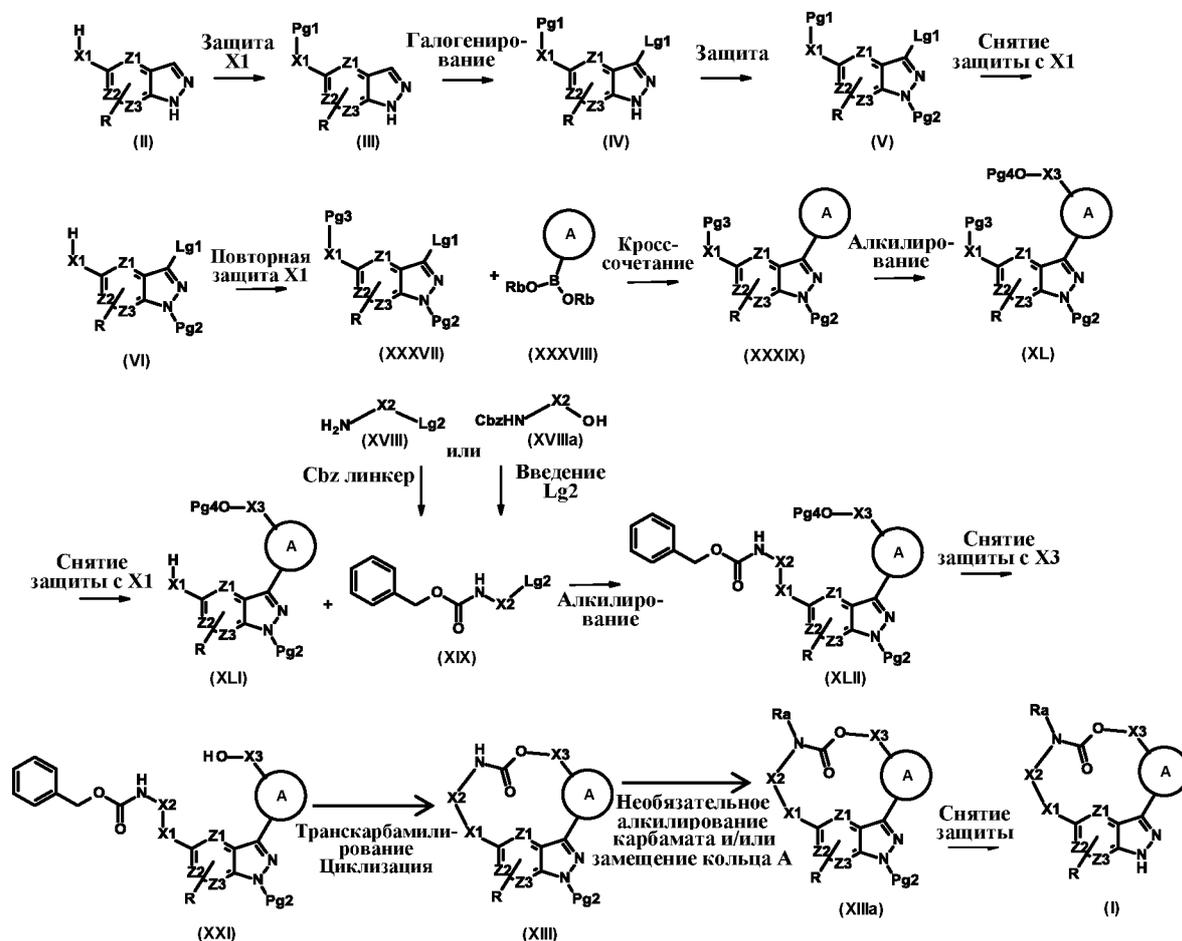
Реакцию металлоорганического кросс-сочетания, такую как реакция сочетания Сузуки соединения формулы (XXXVI) с соединением формулы (X), можно выполнить с использованием палладиевых катализаторов, таких как, например, тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), в комбинации с 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (Xphos) или без него, в
5 присутствии ортофосфата калия в смеси растворителей, такой как, например, 1,4-диоксан/вода, при повышенной температуре, такой как, например, 120°C, либо в условиях микроволнового облучения, либо нет.

Циклизацию соединения формулы (XII) с получением соединения формулы (XIII) можно выполнить методом, известным специалисту в данной области
10 техники, таким как реакция карбамилирования, например, путем обработки 1,1'-карбонилдиимидазолом и *N,N*-диизопропилэтиламино в растворителе, таком как *N,N*-диметилацетамид, при, например, 90°C. Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры в кислой среде, либо после
15 алкилирования карбамата и/или замещения кольца А, либо нет, приводит к получению конечного соединения формулы (I).

Альтернативно, соединения формулы (I) можно получить, как показано на общей **Схеме J** ниже, где конденсированную пиразоло-структуру формулы (II) превращают в защищенное соединение формулы (III). Это соединение формулы
20 (III) можно превратить в соединение формулы (IV), содержащее уходящую группу на конденсированной пиразоло-структуре и затем в защищенное по азоту соединение формулы (V). Соединение формулы (V) можно превратить в селективно защищенную конденсированную пиразоло-структуру формулы (VI), в которой X1 затем защищают с образованием соединения формулы (XXXVII).
25 Соединение формулы (XXXVII) можно подвергнуть сочетанию по реакции металлоорганического кросс-сочетания, такой как реакция сочетания Сузуки, с (гетеро-)арилом формулы (XXXVIII) с образованием соединения формулы (XXXIX). Алкилирование (гетеро-)ароматического кольца приводит к соединению формулы (XL). Снятие защиты с X1 с последующим
30 алкилированием соединением формулы (XIX) приводит к соединению формулы (XLII). Соединение формулы (XIX) может быть приобретено коммерчески или получено из соединения формулы (XVIII) по реакции с CbzCl или путем введения уходящей группы Lg2 в соединение формулы (XVIIIa). Снятие защиты с X3 приводит к соединению формулы (XXI). Соединение формулы (XXI) затем

можно циклизировать по реакции транскарбамилирования с образованием соединения формулы (XIII). Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры, либо после алкилирования карбамата и/или замещения кольца А, либо нет, приводит к соединению формулы (I).

5

Схема J

На приведенной выше реакционной **Схеме J**, защиту группы X1 соединения формулы (VI) можно выполнить с помощью бензилхлорида в растворителе, таком как *N,N*-диметилформамид или ацетонитрил, и основания, такого как карбонат цезия или карбонат калия, при комнатной температуре или при повышенной температуре.

10

В приведенной выше реакции между соединением формулы (XXXVII) и соединением формулы (XXXVIII), уходящая группа Lg₁ преимущественно означает атом галогена, такой как хлор, бром или йод. Такую реакцию замещения атома галогена можно осуществить в условиях металлоорганического кросс-сочетания, таких как условия реакции Сузуки, используя палладиевые катализаторы, такие как, например, тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), в

15

комбинации с 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (Xphos) или без него, в присутствии ортофосфата калия в смеси растворителей, такой как, например, 1,4-диоксан/вода, при повышенной температуре, такой как, например, 110°C, либо в условиях микроволнового облучения, либо нет.

5 Подходящие соединения формулы (XXXVIII) могут быть либо приобретены коммерчески, либо получены с помощью различных реакций, включающих стадии введения и снятия селективной защиты, известных специалисту в данной области. Для синтеза соединений формулы (XXXVIII) может потребоваться стадия борилирования.

10 На приведенной выше реакционной схеме, алкилирование соединения формулы (XXXIX) можно выполнить с использованием (2-бромэтокси)(*трет*-бутил)диметилсилана в растворителе, таком как *N,N*-диметилформамид, и основания, такого как гидрид натрия, при 0°C или при комнатной температуре.

15 Снятие защиты с X1 в соединении формулы (XL) можно выполнить с использованием газообразного водорода в присутствии Pd/C в растворителе, таком как EtOH, при комнатной температуре.

20 Алкилирование соединения формулы (XLI) соединением формулы (XIX) можно выполнить в растворителе, таком как *N,N*-диметилформамид или ацетонитрил, и в присутствии основания, такого как карбонат цезия или карбонат калия, при повышенной температуре, такой как 120°C.

25 Подходящие соединения формулы (XIX) могут быть либо приобретены коммерчески, либо получены посредством реакции соединения формулы (XVIII) с CbzCl и гидроксидом натрия в воде в качестве растворителя. Альтернативно, соединение формулы (XIX) может быть получено путем введения Lg2 в соединение формулы (XVIIIa).

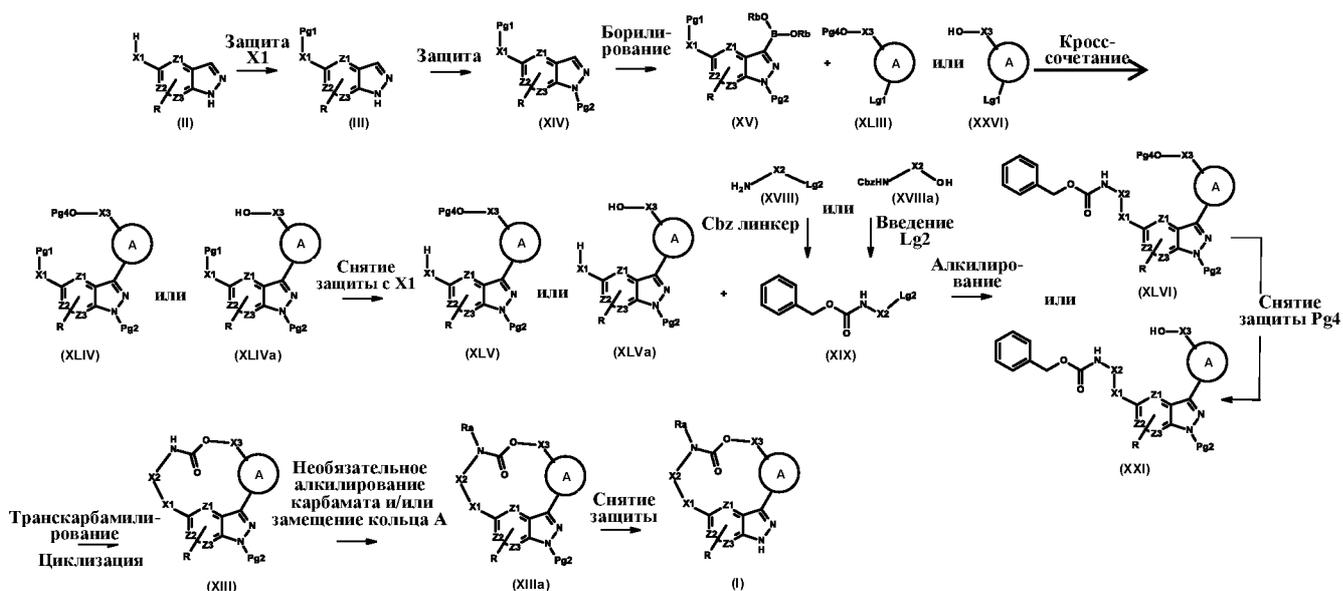
Снятие защиты X3-OPg4 в соединении формулы (XLII) можно выполнить с использованием TBAF в растворителе, таком как ТГФ, при комнатной температуре.

30 Транскарбамирование соединения формулы (XXI) с получением макроцикла формулы (XIII) можно выполнить с использованием карбоната калия или карбоната цезия, или гидроксида калия в растворителе, таком как ацетонитрил, при температуре в диапазоне от КТ до температуры дефлегмации растворителя, или с использованием гидрида натрия в сухом растворителе, таком как толуол, при температуре в диапазоне от 0°C до температуры

дефлегмации растворителя, либо в условиях микроволнового облучения, либо нет.

5 Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры в кислой среде, либо после алкилирования карбамата и/или замещения кольца А, либо нет, приводит к получению конечного соединения формулы (I).

10 Альтернативно, соединения формулы (I) можно получить, как показано на общей **Схеме К** ниже, где конденсированную пиразоло-структуру формулы (II) превращают в защищенное соединение формулы (III). Группу NH конденсированной пиразоло-структуры можно защитить с получением соединения формулы (XIV). Это соединение формулы (XIV) можно превратить в бороновую кислоту (или боронатный эфир) формулы (XV). Соединение формулы (XV) можно подвергнуть сочетанию по реакции металлоорганического кросс-сочетания, такой как реакция сочетания Сузуки, с (гетеро-)арилом формулы (XLIII) или формулы (XXVI) с образованием соединения формулы (XLIV) или соединения формулы (XLIVa). Снятие защиты с X1 приводит к соединению формулы (XLV) или соединению формулы (XLVa). Соединение формулы (XLV) или соединение формулы (XLVa) можно алкилировать промежуточным соединением формулы (XIX), содержащим карбаматную группу, что приводит к соединению формулы (XLVI) или к соединению формулы (XXI). Снятие защиты X3-OPg4 в соединении формулы (XLVI) приводит к соединению формулы (XXI). Соединение формулы (XXI) затем можно циклизировать по реакции транскарбамилирования с образованием соединения формулы (XIII).
20 Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры, либо после алкилирования карбамата и/или замещения кольца А, либо нет, приводит к соединению формулы (I).
25

Схема К

На приведенной выше реакционной **Схеме К**, борилирование конденсированной пиразоло-структуры соединения формулы (XIV) с
5
получением соединения формулы (XV) можно выполнить с использованием иридиевого катализатора и бис(пинаколато)дибора в растворителе, таком как ТВМЕ.

В приведенной выше реакции между соединением формулы (XV) и соединением формулы (XLIII) или соединением формулы (XXVI), уходящая
10
группа Lg₁ преимущественно означает атом галогена, такой как хлор, бром или йод. Такую реакцию замещения атома галогена можно провести в условиях реакции кросс-сочетания, таких как условия реакции Сузуки, используя палладиевые катализаторы, такие как, например, тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), в комбинации с 2-
15
дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (Xphos) в присутствии ортофосфата калия в смеси растворителей, такой как, например, 1,4-диоксан/вода, при повышенной температуре, такой как, например, 90°C, либо в условиях микроволнового облучения, либо нет.

Снятие защиты с X1 в соединении формулы (XLIV) или в соединении формулы (XLIVa) можно выполнить с использованием реагента, такого как
20
ТВАФ в растворителе, таком как ТГФ, при комнатной температуре.

На приведенной выше реакционной схеме, алкилирование соединения формулы (XLV) или соединения формулы (XLVa) соединением формулы (XIX) можно выполнить в растворителе, таком как *N,N*-диметилформамид или

ацетонитрил, и в присутствии основания, такого как карбонат цезия или карбонат калия, при повышенной температуре, такой как 50°C. Подходящие соединения формулы (XIX) могут быть либо приобретены коммерчески, либо получены посредством реакции соединения формулы (XVIII) с CbzCl и гидроксидом натрия в воде в качестве растворителя. Альтернативно, соединение формулы (XIX) может быть получено путем введения Lg2 в соединение формулы (XVIIIa).

Снятие защиты X3-OPg4 в соединении формулы (XLVI) можно выполнить с использованием таких условий, как карбонат калия в растворителе, таком как MeOH, при комнатной температуре.

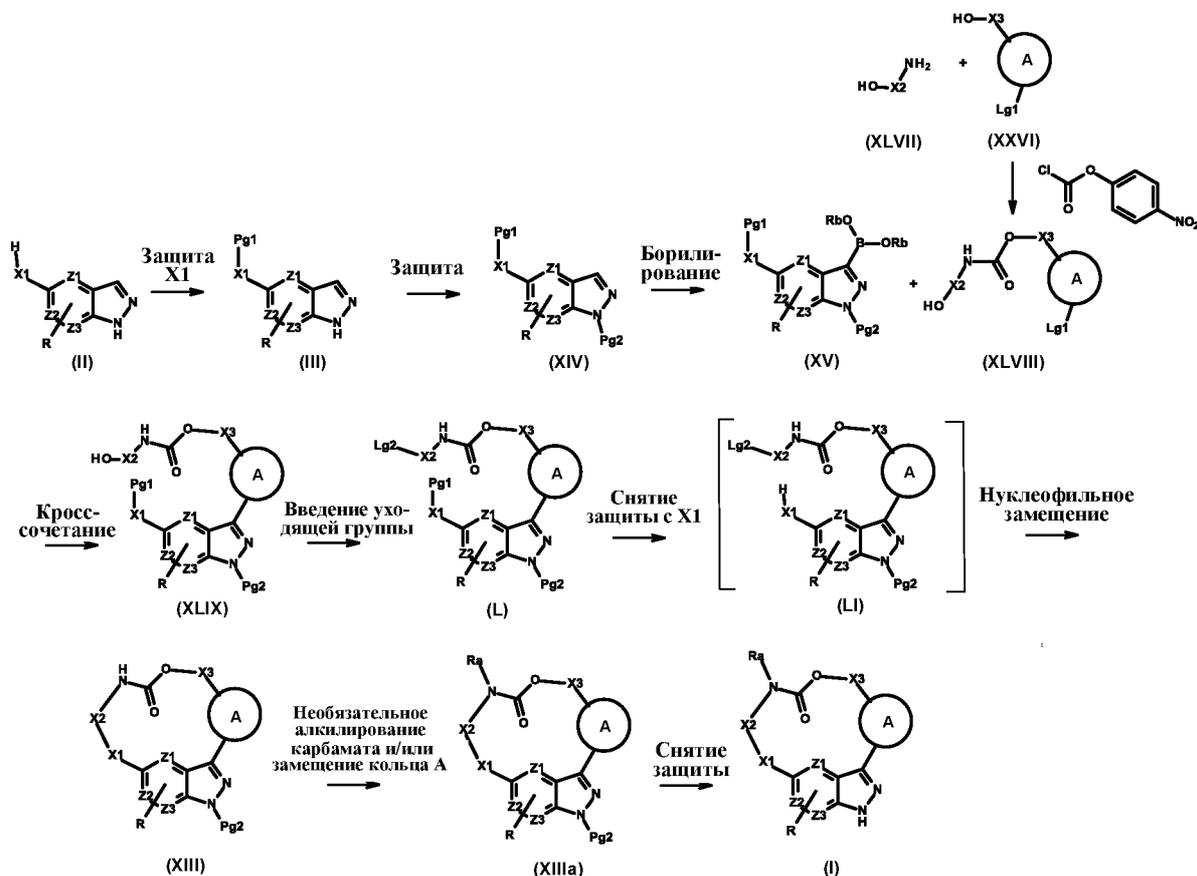
Транскарбамилирование соединения формулы (XXI) с получением макроцикла формулы (XIII) можно выполнить с использованием карбоната калия или карбоната цезия, или гидроксида калия в растворителе, таком как ацетонитрил, при температуре в диапазоне от КТ до температуры дефлегмации растворителя, или с использованием гидрида натрия в сухом растворителе, таком как толуол, при температуре в диапазоне от 0°C до температуры дефлегмации растворителя, либо в условиях микроволнового облучения, либо нет.

Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры в кислой среде, либо после алкилирования карбамата и/или замещения кольца А, либо нет, приводит к получению конечного соединения формулы (I).

Альтернативно, соединения формулы (I) можно получить, как показано на общей **Схеме L** ниже, где конденсированную пиразоло-структуру формулы (II) превращают в защищенное соединение формулы (III). Группу NH конденсированной пиразоло-структуры можно защитить с получением соединения формулы (XIV). Это соединение формулы (XIV) можно превратить в бороновую кислоту (или боронатный эфир) формулы (XV). Соединение формулы (XV) можно подвергнуть сочетанию в реакции кросс-сочетания, такой как реакция сочетания Сузуки, с (гетеро-)арилом формулы (XLVIII) с образованием соединения формулы (XLIX). Введение уходящей группы в X2 приводит к соединению формулы (L). Снятие защиты с X1 приводит к соединению формулы (LI). Соединение формулы (LI) затем можно циклизировать по реакции нуклеофильного замещения с образованием

соединения формулы (XIII). Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры, либо после алкилирования карбамата и/или замещения кольца А, либо нет, приводит к соединению формулы (I).

Схема L



На приведенной выше реакционной **Схеме L**, борилирование конденсированной пиразоло-структуры соединения формулы (XIV) с получением соединения формулы (XV) можно выполнить с использованием иридиевого катализатора и бис(пинаколата)дибора в растворителе, таком как ТВМЕ.

В приведенной выше реакции между соединением формулы (XV) и соединением формулы (XLVIII), уходящая группа Lg_1 преимущественно означает атом галогена, такой как хлор, бром или йод. Такую реакцию замещения атома галогена можно осуществить в условиях металлоорганического кросс-сочетания, таких как условия реакции Сузуки, используя палладиевые катализаторы, такие как, например, тетраис(трифенилфосфин)палладий(0), в комбинации с 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (Xphos) или без него, в присутствии ортофосфата калия в смеси растворителей,

такой как, например, 1,4-диоксан/вода, при повышенной температуре, такой как, например, 90°C, либо в условиях микроволнового облучения, либо нет.

5 Соединение формулы (XLVIII) можно получить по реакции спирта формулы (XXVI), хлорформиата, такого как нитро-фенилхлорформиат, и амина формулы (XLVII).

Введение уходящей группы в X2, такой как мезилат, в соединении формулы (XLIX) может быть выполнено с использованием мезилхлорида в присутствии основания, такого как триметиламин, в растворителе, таком как ДХМ, при комнатной температуре и приводит к соединению формулы (L).

10 Снятие защиты с X1 с получением соединения формулы (LI) можно выполнить с использованием реагента, такого как TBAF, в растворителе, таком как ТГФ, при комнатной температуре.

15 Макроциклизация соединения формулы (LI) путем нуклеофильного замещения может быть выполнена при использовании карбоната цезия в растворителе, таком как *N,N*-диметилформаид, при повышенной температуре, такой как 80°C, и приводит к соединению формулы (XIII).

20 Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры в кислой среде, либо после алкилирования карбамата и/или замещения кольца А, либо нет, приводит к получению конечного соединения формулы (I).

Альтернативно, соединения формулы (I) можно получить, как показано на общей **Схеме М** ниже, где конденсированную пиразоло-структуру формулы (II) превращают в защищенное соединение формулы (III). Это соединение формулы (III) можно превратить в соединение формулы (IV), содержащее уходящую группу на конденсированной пиразоло-структуре, и затем в защищенное по азоту соединение формулы (V). Соединение формулы (V) можно превратить в селективно защищенную конденсированную пиразоло-структуру формулы (VI), которую затем алкилируют промежуточным соединением формулы (XIX), содержащим уходящую группу, что приводит к соединению формулы (XXII).

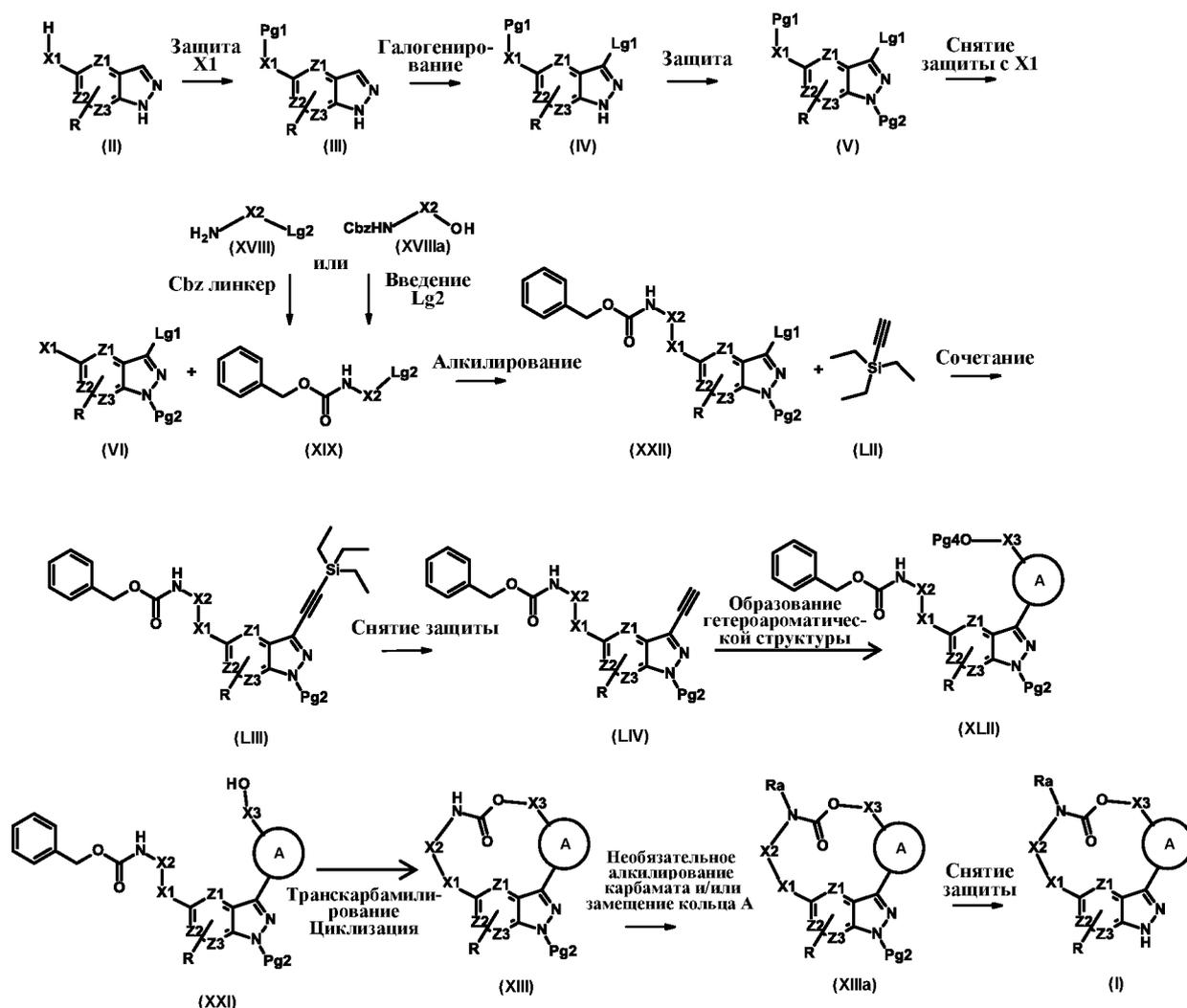
25 Соединение формулы (XIX) может быть приобретено коммерчески или получено из соединения формулы (XVIII) по реакции с CbzCl или путем введения уходящей группы Lg2 в соединение формулы (XVIIIa). Соединение формулы (XXII) можно подвергнуть сочетанию в опосредованной медью реакции

30

сочетания с защищенным алкином (LII) с образованием соединения формулы (LIII).

Снятие защиты с алкина приводит к соединению формулы (LIV). Из алкина может быть образовано (гетеро-)ароматическое кольцо, что приводит к соединению формулы (XLII). Снятие защиты X3-ORg4 приводит к соединению формулы (XXI). Соединение формулы (XXI) затем можно циклизировать по реакции транскарбамилирования с образованием соединения формулы (XIII). Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры, либо после алкилирования карбамата и/или замещения кольца А, либо нет, приводит к соединению формулы (I).

Схема М



На приведенной выше реакционной **Схеме М**, А означает 5-членную ароматическую циклическую группу, как определено для формулы (а), где А4 означает атом углерода и А5 представляет собой необязательно замещенный атом углерода.

На приведенной выше реакционной схеме, алкилирование соединения формулы (VI) соединением формулы (XIX) можно выполнить в растворителе, таком как *N,N*-диметилформамид или ацетонитрил, и в присутствии основания, такого как карбонат цезия или карбонат калия, при повышенной температуре, такой как 120°C.

Подходящие соединения формулы (XIX) могут быть либо приобретены коммерчески, либо получены посредством реакции соединения формулы (XVIII) с CbzCl и гидроксидом натрия в воде в качестве растворителя. Альтернативно, соединение формулы (XIX) может быть получено путем введения Lg_2 в соединение формулы (XVIIIa).

В приведенной выше реакции между соединением формулы (XXII) и соединением формулы (LII), уходящая группа Lg_1 преимущественно означает атом галогена, такой как хлор, бром или йод. Такую реакцию замещения атома галогена можно осуществить в условиях применения палладиевых катализаторов, таких как, например, тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), в комбинации с CuI или без него, в присутствии триэтиламина в растворителе, таком как например, ТГФ, при повышенной температуре, такой как, например, 80°C.

Снятие защиты с алкина можно выполнить с использованием TBAF в растворителе, таком как ТГФ, при комнатной температуре с получением соединения формулы (LIV).

Образование гетероароматического кольца с получением соединения формулы (XLII) можно осуществить посредством реакции с реагентом, таким как *трет*-бутил-(3-нитропропокси)-дифенилсилан, в присутствии PhNCO и триметиламина, в растворителе, таком как ТГФ, при повышенной температуре, такой как 80°C.

Снятие защиты $\text{X}_3\text{-OPg}_4$ в соединении (XLII) можно выполнить с использованием TBAF в растворителе, таком как ТГФ, при комнатной температуре с получением соединения формулы (XXI).

Транскарбамирование соединения формулы (XXI) с получением макроцикла формулы (XIII) можно выполнить с использованием карбоната калия или карбоната цезия, или гидроксида калия в растворителе, таком как ацетонитрил, при температуре в диапазоне от КТ до температуры дефлегмации растворителя, или с использованием гидрида натрия в сухом растворителе,

таким как толуол, при температуре в диапазоне от 0°C до температуры дефлегмации растворителя, либо в условиях микроволнового облучения, либо нет.

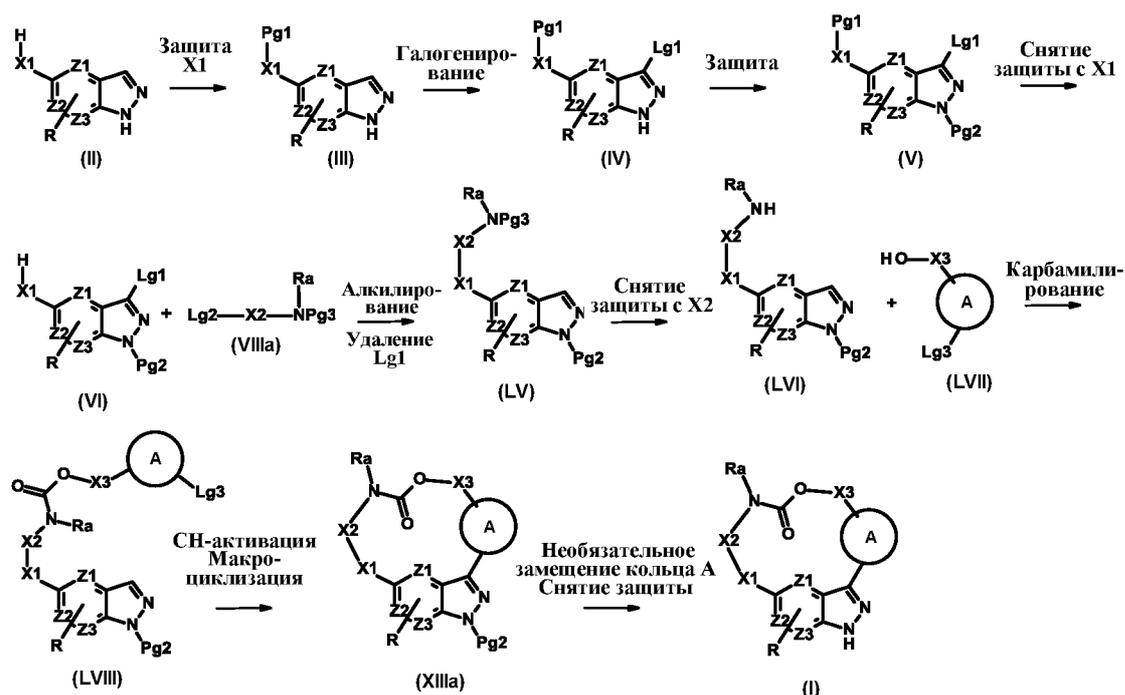
5 Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры в кислой среде, либо после алкилирования карбамата и/или замещения кольца А, либо нет, приводит к получению конечного соединения формулы (I).

10 Альтернативно, соединения формулы (I) можно получить, как показано на общей **Схеме N** ниже, где конденсированную пиразоло-структуру формулы (II) превращают в защищенное соединение формулы (III). Это соединение формулы (III) можно превратить в соединение формулы (IV), содержащее уходящую группу на конденсированной пиразоло-структуре, и затем в защищенное по азоту соединение формулы (V). Соединение формулы (V) можно превратить в селективно защищенную конденсированную пиразоло-структуру формулы (VI).

15 Соединение формулы (VI) алкилируют соединением формулы (VIIa) с образованием соединения формулы (LV). Снятие защиты X²-N(Ra)Pg₃ приводит к соединению формулы (LVI). Соединение формулы (LVI) можно подвергнуть сочетанию с (гетеро-)ароматическим соединением формулы (LVII) по реакции с CDI. Соединение формулы (LVIII) затем можно циклизировать по реакции СН-

20 активации с образованием соединения формулы (XIII). Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры, либо после алкилирования карбамата и/или замещения кольца А, либо нет, приводит к соединению формулы (I).

Схема N



На приведенной выше реакционной **Схеме N**, алкилирование соединения формулы (VI) соединением формулы (VIIIa) можно выполнить в растворителе, таком как *N,N*-диметилформамид или ацетонитрил, и в присутствии основания, такого как карбонат цезия или карбонат калия, при комнатной температуре или при повышенной температуре. Подходящие соединения формулы (VIIIa) могут быть либо приобретены коммерчески, либо получены с помощью различных стадий введения и снятия селективной защиты, известных специалисту в данной области.

Снятие защиты соединения формулы (LV) можно провести с использованием палладия на древесном угле и газообразного водорода при комнатной температуре в растворителе, таком как MeOH.

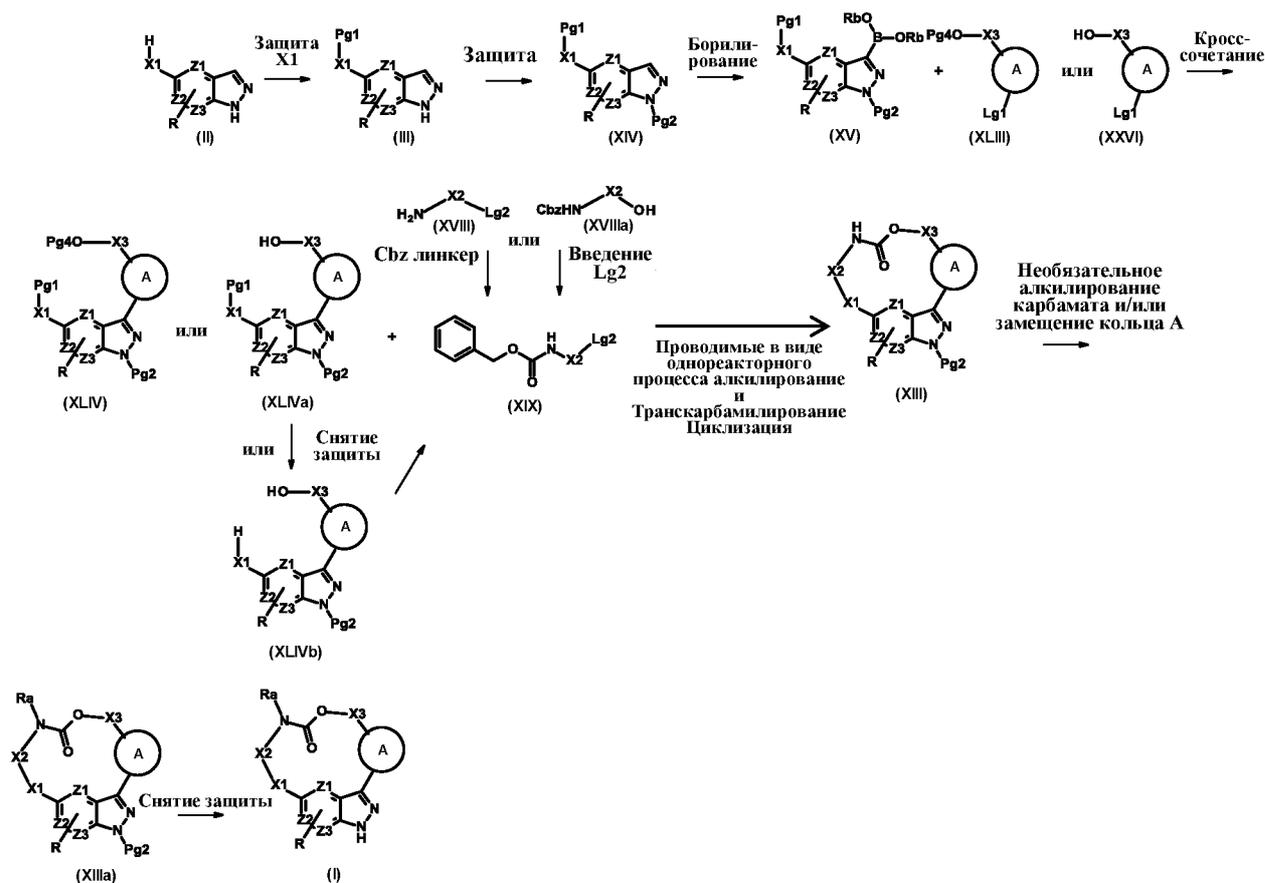
Сочетание (гетеро-)ароматической части в формуле (LVI) можно выполнить при комнатной температуре с использованием 1,1'-карбонилдиимидазола и основания, такого как карбонат цезия, в растворителе, таком как *N,N*-диметилацетамид.

Замыкание кольца посредством СН-активации соединения формулы (LVIII) с получением макроцикла формулы (XIII) можно выполнить с использованием *cata*CXium, ацетата палладия и ацетата калия в сухом толуоле в условиях микроволнового облучения при повышенной температуре, такой как 150°C.

Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры в кислой среде, либо после алкилирования карбамата и/или замещения кольца А, либо нет, приводит к получению конечного соединения формулы (I).

5 Альтернативно, соединения формулы (I) можно получить, как показано на общей **Схеме О** ниже, где конденсированную пиразоло-структуру формулы (II) превращают в защищенное соединение формулы (III). Группу NH конденсированной пиразоло-структуры можно защитить с получением соединения формулы (XIV). Это соединение формулы (XIV) можно превратить в
10 бороновую кислоту (или боронатный эфир) формулы (XV). Соединение формулы (XV) можно подвергнуть сочетанию по реакции металлоорганического кросс-сочетания, такой как реакция сочетания Сузуки, с (гетеро-)арилом формулы (XLIII) или формулы (XXVI) с образованием соединения формулы (XLIV) или соединения формулы (XLIVa), которые затем можно алкилировать
15 соединением формулы (XIX) и циклизировать по реакции транскарбамилирования, проводимой в виде одnoreакторного процесса, с образованием соединения формулы (XIII). Альтернативно с соединения формулы (XLIVa) можно сначала снять защиту с получением соединения формулы (XLIVb), после чего выполнить одnoreакторный процесс
20 алкилирования и циклизации. Заклучительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры, либо после алкилирования карбамата и/или замещения кольца А, либо нет, приводит к соединению формулы (I).

Схема О



- 5 На приведенной выше реакционной **Схеме О**, борилирование конденсированной пиразоло-структуры соединения формулы (XIV) с получением соединения формулы (XV) можно выполнить с использованием иридиевого катализатора и бис(пинаколато)дибора в растворителе, таком как ТВМЕ.
- 10 В приведенной выше реакции между соединением формулы (XV) и соединением формулы (XLIII) или соединением формулы (XXVI), уходящая группа Lg_1 преимущественно означает атом галогена, такой как хлор, бром или йод. Такую реакцию замещения атома галогена можно провести в условиях реакции кросс-сочетания, таких как условия реакции Сузуки, используя
- 15 палладиевые катализаторы, такие как, например, тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), в комбинации с 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (Xrphos) в присутствии ортофосфата калия в смеси растворителей, такой как, например, 1,4-

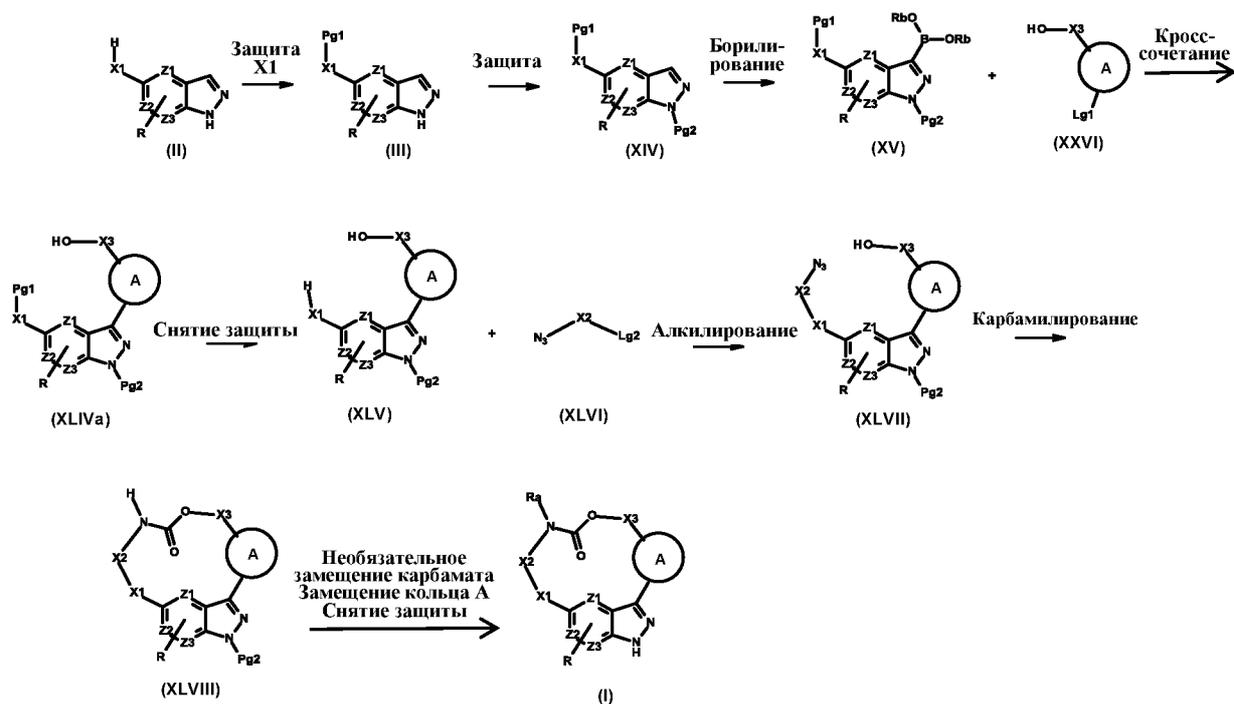
диоксан/вода, при повышенной температуре, такой как, например, 90°C, либо в условиях микроволнового облучения, либо нет.

5 Возможно, снятие защиты с XI можно выполнить с использованием ТВАФ в растворителе, таком как ТГФ, при температуре, такой как комнатная температура.

Возможно, однореакторный процесс алкилирования соединением формулы (XIX) и транскарбамилирования с получением макроцикла формулы (XIII) можно выполнить с использованием карбонат цезия в растворителе, таком как ацетонитрил, при температуре в диапазоне от КТ до 80°C.

10 Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры в кислой среде, либо после алкилирования карбамата и/или замещения кольца А, либо нет, приводит к получению конечного соединения формулы (I).

15 Альтернативно, соединения формулы (I) можно получить, как показано на общей **Схеме Р** ниже, где конденсированную пиразоло-структуру формулы (II) превращают в защищенное соединение формулы (III). Группу NH конденсированной пиразоло-структуры можно защитить с получением соединения формулы (XIV). Это соединение формулы (XIV) можно превратить в бороновую кислоту (или боронатный эфир) формулы (XV). Соединение
20 формулы (XV) можно подвергнуть сочетанию по реакции металлоорганического кросс-сочетания, такой как реакция сочетания Сузуки, с (гетеро-)арилом формулы (XXVI) с образованием соединения формулы (XLIVa), которое затем можно алкилировать соединением формулы (XLVI) и циклизировать с помощью реакции карбамилирования с образованием соединения формулы (XLVIII).
25 Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры, либо после алкилирования карбамата и/или замещения кольца А, либо нет, приводит к соединению формулы (I).

Схема Р

На приведенной выше реакционной **Схеме Р**, борилирование конденсированной пиразоло-структуры соединения формулы (XIV) с получением соединения формулы (XV) можно выполнить с использованием иридиевого катализатора и бис(пинаколато)дибора в растворителе, таком как ТВМЕ.

В приведенной выше реакции между соединением формулы (XV) и соединением формулы (XXVI), уходящая группа Lg_1 преимущественно означает атом галогена, такой как хлор, бром или йод. Такую реакцию замещения атома галогена можно провести в условиях реакции кросс-сочетания, таких как условия реакции Сузуки, используя палладиевые катализаторы, такие как, например, тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), в комбинации с 2-дицилогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (Xphos), в присутствии ортофосфата калия в смеси растворителей, такой как, например, 1,4-диоксан/вода, при повышенной температуре, такой как, например, 90°C, либо в условиях микроволнового облучения, либо нет.

Алкилирование соединения формулы (XLV) соединением формулы (XLVI) можно выполнить с использованием карбоната цезия в растворителе, таком как ацетонитрил, при температуре в диапазоне от КТ до 80°C.

Карбамирование соединения формулы (XLVIII) можно выполнить с использованием реагента, такого как CDI, COCl₂, CO₂ или CO.

5 Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-
структуры в кислой среде, либо после алкилирования карбамата и/или
замещения кольца А, либо нет, приводит к получению конечного соединения
формулы (I).

ПРИМЕРЫ

10 Название соединений изобретения по номенклатуре IUPAC генерировали с
использованием следующего программного обеспечения:

Версия продукта: MarvinSketch 18.3.0

Дата сборки: 2018-01-26

Внутренний идентификатор сборки: 18.3.0-7913

Операционная система: amd64 Windows 10.10.0

15 Кодировка символов: windows-1252

Язык Java: Jeroen Frijters Java 1.8.0

Память: общая 43,8М, свободная 10,0М

Среда: Application

Версия .NET: v2.0.50727

20 Версия IKVM: 8.10.1.2

Версия API сборки JChem.NET: 18.3.07913

Версия API файла JChem.NET: 18.3.0.7913

Версия Marvin.NET: 18.3.0.137

Тип процесса: x64

25 <http://www.chemaxon.com>

В случае расхождения между изображенными химическими структурами и соответствующими химическими названиями, изображенные химические структуры следует считать истинными структурами.

30 Если не оговорено иное, для получения соединений, описанных в примерах, следовали следующим протоколам экспериментов.

Если не указано иное, реакционные смеси перемешивали магнитной мешалкой при комнатной температуре. Когда органические растворы "сушили", их обычно сушили над высушивающим веществом, таким как сульфат натрия

или сульфат магния. Когда смеси, растворы и экстракты "концентрировали", их обычно концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении.

5 Все промежуточные соединения и приведенные в качестве примеров конечные соединения анализировали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), следуя одному из описанных ниже методов.

ЖХМС метод А

10 Анализы проводили на колонке Thermo Scientific Accucore C18 (длина 50 мм x 2.1 мм В.Д., 2.6 мкм) при 35°C, при скорости потока 1.50 мл/мин. Градиентное элюирование выполняли смесями от 95% (воды + 0.1% муравьиной кислоты) / 5% ацетонитрила до 5% (воды + 0.1% муравьиной кислоты)/95% ацетонитрила за 1.30 минут; полученный в результате состав выдерживали в течение 0.5 мин; затем использовали окончательный состав подвижной фазы; от 5% (воды + 0.1% муравьиной кислоты)/95% ацетонитрила до 90% (воды + 0.1% муравьиной кислоты)/10% ацетонитрила за 0.10 минут. Объем вводимой пробы составлял 1 мкл. Диапазон МС сканирования и УФ детектор были настроены на 15 100-1000 m/z и 190-400 нм, соответственно.

ЖХМС метод В

20 Анализы проводили на колонке Phenomenex Kinetex 00B-4475-AN C18 (длина 50 мм x 2.1 мм В.Д.; частицы 1.7 мкм) при 60°C, при скорости потока 1.5 мл/мин. Градиентное элюирование выполняли смесями от 90% (воды + 0.1% муравьиной кислоты)/10% ацетонитрила до 10% (воды + 0.1% муравьиной кислоты)/90% ацетонитрила за 1.50 минут; полученный в результате состав выдерживали в течение 0.40 мин; затем использовали окончательный состав подвижной фазы; от 10% (воды + 0.1% муравьиной кислоты)/90% ацетонитрила до 90% (воды + 0.1% муравьиной кислоты)/10% ацетонитрила за 0.10 минут. Объем вводимой пробы составлял 2 мкл в случае автоматического дозатора/инжектора Agilent или 5 мкл в случае инжектора Gerstel MPS. Диапазон МС сканирования и ДМД детектор были настроены на 25 100-800 m/z и 190-400 нм, соответственно.

30

ЖХМС метод С

Анализы проводили на колонке YMC pack ODS-AQ C18 (длина 50 мм x 4.6 мм В.Д.; размер частиц 3 мкм) при 35°C, при скорости потока 2.6 мл/мин. Градиентное элюирование выполняли смесями от 95% (воды + 0.1% муравьиной

кислоты)/5% ацетонитрила до 5% (воды + 0.1% муравьиной кислоты)/95% ацетонитрила за 4.8 мин; полученный в результате состав выдерживали в течение 1.0 мин; затем от 5% (воды + 0.1% муравьиной кислоты)/95% ацетонитрила до 95% (воды + 0.1% муравьиной кислоты)/5% ацетонитрила за 0.2 мин. Стандартный объем вводимой пробы составлял 2 мкл. Диапазоны сканирования были установлены на 190-400 нм для УФ-ФДМ детектора и 100-1400 m/z для ВП-ЖХМС детектора. Общее время хроматографирования: 6.2 мин.

ЖХМС метод D

Анализы проводили на колонке Phenomenex Kinetex C18 (длина 50 мм x 2.1 мм В.Д.; размер частиц 2.6 мкм) при 35°C, при скорости потока 0.7 мл/мин.

Градиентное элюирование выполняли смесями от 95% (воды + 50 мМ ацетат аммония)/5% ацетонитрила до 5% (воды + 50 мМ ацетат аммония)/95% ацетонитрила за 4.8 мин; полученный в результате состав выдерживали в течение 1.0 мин; затем от 5% (воды + 50 мМ ацетат аммония)/95% ацетонитрила до 95% (воды + 50 мМ ацетат аммония)/5% ацетонитрила за 0.2 мин.

Стандартный объем вводимой пробы составлял 2 мкл. Диапазоны сканирования были установлены на 190-400 нм для УФ-ФДМ детектора и 100-1400 m/z для МС детектора. Общее время хроматографирования: 6.2 мин.

ЖХМС метод E

Анализы проводили на колонке YMC pack ODS-AQ C18 (длина 50 мм x 4.6 мм В.Д.; размер частиц 3 мкм) при 35°C, при скорости потока 2.6 мл/мин. Градиентное элюирование выполняли смесями от 95% (воды + 0.1% муравьиной кислоты)/5% ацетонитрила до 5% (воды + 0.1% муравьиной кислоты)/95% ацетонитрила за 4.8 мин; полученный в результате состав выдерживали в течение 1.0 мин; затем от 5% (воды + 0.1% муравьиной кислоты)/95% ацетонитрила до 95% (воды + 0.1% муравьиной кислоты)/5% ацетонитрила за 0.2 мин. Стандартный объем вводимой пробы составлял 2 мкл. Диапазоны сканирования были установлены на 190-400 нм для УФ-ФДМ детектора и 100-1400 m/z для МС детектора.

ЖХМС метод F

Аналитическую ВЭЖХ проводили на колонке X-Select CSH C18 XP (2.5 мкм 30 x 4.6 мм в.д.), элюируя 0.1% раствором муравьиной кислоты в воде (растворитель А) и 0.1% раствором муравьиной кислоты в ацетонитриле (растворитель В) с использованием следующего градиента элюирования: 0-3

мин: от 5% до 100% В, 3-4 мин: 100% В, при скорости потока 1.8 мл/мин при 40°C. Масс-спектры (МС) регистрировали на масс-спектрометре Waters ZQ (сканирование в диапазоне 200-900 а.е.м.) с использованием электрораспылительной ионизации в режиме положительно заряженных ионов [ES+ с получением $[M+H]^+$ молекулярных ионов] или электрораспылительной ионизации в режиме отрицательно заряженных ионов [ES- с получением $[M-H]^-$ молекулярных ионов] при напряжении на конусе 20 В.

ЖХМС метод G

Аналитическую ВЭЖХ проводили на колонке X-Select CSH C18 XP (2.5 мкм 30 x 4.6 мм в.д.), элюируя 2 г/л водн. раствором $(NH_4)_2CO_3$ (растворитель А) и ацетонитрилом (растворитель В) с использованием следующего градиента элюирования: 0-3 мин: от 5% до 100% В, 3-4 мин: 100% В, при скорости потока 1.8 мл/мин при 40°C. Масс-спектры (МС) регистрировали на масс-спектрометре Waters ZQ (сканирование в диапазоне 200-900 а.е.м.) с использованием электрораспылительной ионизации в режиме положительно заряженных ионов [ES+ с получением $[M+H]^+$ молекулярных ионов] или электрораспылительной ионизации в режиме отрицательно заряженных ионов [ES- с получением $[M-H]^-$ молекулярных ионов] при напряжении на конусе 20 В.

ЖХМС метод H

Аналитическую ВЭЖХ проводили на колонке X-Select CSH C18 XP (2.5 мкм 30 x 4.6 мм в.д.), элюируя 0.1% раствором муравьиной кислоты в воде (растворитель А) и 0.1% раствором муравьиной кислоты в ацетонитриле (растворитель В) с использованием следующего градиента элюирования: 0-4 мин: от 0% до 50% В, при скорости потока 1.8 мл/мин при 40°C. Масс-спектры (МС) регистрировали на масс-спектрометре Waters ZQ (сканирование в диапазоне 200-900 а.е.м.) с использованием электрораспылительной ионизации в режиме положительно заряженных ионов [ES+ с получением $[M+H]^+$ молекулярных ионов] или электрораспылительной ионизации в режиме отрицательно заряженных ионов [ES- с получением $[M-H]^-$ молекулярных ионов] при напряжении на конусе 20 В.

ЖХМС метод I

Аналитическую ВЭЖХ проводили на колонке X-Select CSH C18 XP (2.5 мкм 30 x 4.6 мм в.д.), элюируя 0.1% раствором муравьиной кислоты в воде (растворитель А) и 0.1% раствором муравьиной кислоты в ацетонитриле

(растворитель В) с использованием следующего градиента элюирования: 0-4 мин: от 40% до 100% В, 4-5 мин: 100% В, при скорости потока 1.8 мл/мин при 40°C. Масс-спектры (МС) регистрировали на масс-спектрометре Waters ZQ (сканирование в диапазоне 200-900 а.е.м.) с использованием электрораспылительной ионизации в режиме положительно заряженных ионов [ES+ с получением $[M+H]^+$ молекулярных ионов] или электрораспылительной ионизации в режиме отрицательно заряженных ионов [ES- с получением $[M-H]^-$ молекулярных ионов] при напряжении на конусе 20 В.

ЖХМС метод J

Аналитическую ВЭЖХ проводили на колонке X-Select CSH C18 XP (2.5 мкм 30 x 4.6 мм в.д.), элюируя 0.1% раствором муравьиной кислоты в воде (растворитель А) и 0.1% раствором муравьиной кислоты в ацетонитриле (растворитель В) с использованием следующего градиента элюирования: 0-6 мин: от 5% до 100% В, 6-7 мин: 100% В при скорости потока 1.8 мл/мин при 40°C. Масс-спектры (МС) регистрировали на масс-спектрометре Waters ZQ (сканирование в диапазоне 200-900 а.е.м.) с использованием электрораспылительной ионизации в режиме положительно заряженных ионов [ES+ с получением $[M+H]^+$ молекулярных ионов] или электрораспылительной ионизации в режиме отрицательно заряженных ионов [ES- с получением $[M-H]^-$ молекулярных ионов] при напряжении на конусе 20 В.

Хиральную аналитическую СКФХ проводили на колонке Whelk O1 (R,R) (1.8мкм 100 x 4.6 мм в.д.), элюируя смесью CO₂/метанол (70/30) при скорости потока 2.5 мл/мин при 35°C.

Все приведенных в качестве примеров конечные соединения анализировали с помощью протонного ЯМР.

Спектры ¹H ЯМР либо записывали в CDCl₃, *d*₆-DMCO или CD₃OD на спектрометре Bruker Avance 400 МГц, либо записывали на спектрометре Bruker Ultrashield AV300 МГц с 5 мм зондом Bruker BBI 1H/D-BB Z-GRD, используя устройство для смены образцов VACS-60, и регистрировали с помощью программного обеспечения Bruker Topspin 2.1. Химические сдвиги приведены в миллионных долях (м.д.) относительно остаточного протированного растворителя (7.26 м.д. для CDCl₃, 2.50 м.д. для *d*₆-DMCO и 3.31 м.д. для CD₃OD). Для спектров ¹H ЯМР в скобках указаны мультиплетности, постоянные

спин-спинового взаимодействия в герцах и число протонов. Сокращения, применяемые для данных ЯМР, являются следующими: s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квадруплет, m = мультиплет, br s = широкий синглет.

Альтернативно, запись спектров ^1H -ЯМР выполняли на спектрометре
 5 Bruker Avance III 500 МГц, используя ДМСО-d6 (гексадейтеродиметилсульфоксид) или CDCl_3 (дейтерохлороформ) в качестве растворителя. Данные ^1H -ЯМР приведены в форме дельта-значений, выраженных в миллионных долях (м.д.), с использованием остаточного пика растворителя (2.50 м.д. для ДМСО-d6 и 7.26 м.д. для CDCl_3) в качестве
 10 внутреннего стандарта. Структуры расщепления обозначены следующим образом: s (синглет), 2s (2x синглет), d (дублет), 2d (2x дублет), t (триплет), 2t (2x триплет), q (квартет), 2q (2x квартет), quint (квинтет), sept (септет), m (мультиплет), 2m (2x мультиплет), brs (широкий синглет), brd (широкий дублет), brt (широкий триплет), brq (широкий квартет), brm (широкий мультиплет), vbbs (очень широкий синглет), dd (дублет дублетов), td (триплет дублетов), dt (дублет триплетов), dq (дублет квартета), ddd (дублет дублета дублетов), dm (дублет мультиплетов), tm (триплет мультиплетов), qm (квартет мультиплетов).

Сокращения:

20 В данной заявке используются следующие сокращения:

Ph = фенил

Ac = ацетат

Bn = бензил

t-Bu = *трет*-бутил

25 n-Bu = линейный бутил

Me = метил

Et = этил

Pr = пропил

iPr = изопропил

30 Bu = бутил

TMS = триметилсилил

TBS = *трет*-бутилдиметилсилил

ТФУ = трифторуксусная кислота

i-Pr₂NEt или DIPEA = *N,N*-диизопропилэтиламин

- TEA = триэтиламин
 DMAP = 4-диметиламинопиридин
 Pd/C = палладий на угле
 KOH = гидроксид калия
 5 NaOH = гидроксид натрия
 LiOH = гидроксид лития
 Ar = аргон
 N₂ = азот
 H₂ = водород
 10 LAH = алюмогидрид лития
 Boc = *трет*-бутоксикарбонил
 Cbz = карбоксибензил
 LDA = диизопропиламид лития
 NBS = *N*-бромсукцинимид
 15 NIS = *N*-йодсукцинимид
 ACN = ацетонитрил
 PTSA = *n*-толуолсульфоновая кислота
 ТГФ = тетрагидрофуран
 ДХМ = дихлорметан
 20 ДМФА = *N,N*-диметилформаид
 АА = уксусная кислота
 ТВМЕ = простой метил-*трет*-бутиловый эфир
 Hept = гептан
 EtOAc = этилацетат
 25 DHP = 3,4-дигидро-2H-пиран
 THP = тетрагидропиран
 TBAF = фторид тетрабутиламмония
 cataC₄H₉ = ди(1-адамантил)-*n*-бутилфосфин
 XPhos = 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
 30 dppe = 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
 мас.% = % содержание по массе
 e.e. = энантиомерный избыток
 мин = минута(-ы)
 ч = час(-ы)

л = литр(-ы)

мл = миллилитр(-ы)

мкл = микролитр(-ы)

г = грамм(-ы)

5 мг = миллиграмм(-ы)

моль = моль(-и)

ммоль = миллимоль(-и)

КТ = комнатная температура

t_R = время удержания

10 насыщ. = насыщенный

водн. = водный

ТСХ = тонкослойная хроматография

ВЭЖХ = высокоэффективная жидкостная хроматография

ЖХ/МС = высокоэффективная жидкостная хроматография/масс-

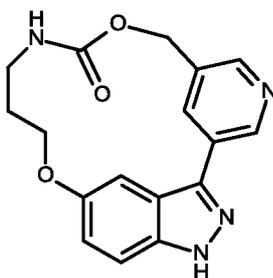
15 спектрометрия

МС или Масс. Спектр. = масс-спектрометрия

ЯМР = ядерный магнитный резонанс

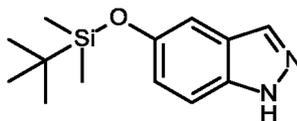
м.д. = миллионные доли

20 **Пример 1:** **8,14-диокса-4,10,19,20-**
тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-
9-он



25 Пример 1 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей
Схеме А.

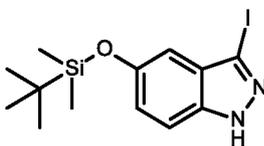
Получение промежуточного соединения 1: **5-((трет-**
бутилдиметилсилил)окси)-1H-индазол



1H-индазол-5-ол (19 г, 141.643 ммоль) растворяли в 425 мл ДХМ, затем добавляли имидазол (11.572 г, 169.972 ммоль) и *tert*-бутилхлордиметилсилан (23.485 г, 155.807 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение 16 часов. Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃, и реакционную смесь экстрагировали с помощью ДХМ (2х). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя смеси Непт/ЕтОАс (от 100:0 до 70:30). Целевые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-1H-индазола **1** в виде оранжево-розового твердого вещества.

ЖХМС метод А: [M+H]⁺ = 249.0, t_R = 0.997 мин

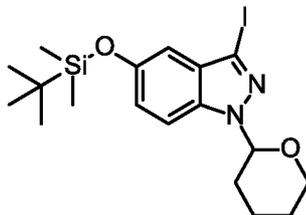
Получение промежуточного соединения 2: 5-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-3-йод-1H-индазол



5-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-3-йод-1H-индазол **1** (20 г, 80.515 ммоль) растворяли в 240 мл ДХМ, добавляли N-йодсукцинимид (19.021 г, 84.541 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и добавляли насыщенный раствор NaHCO₃. Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (2х). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя смеси Непт/ЕтОАс (от 100:0 до 80:20) в качестве элюента. Целевые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 5-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-3-йод-1H-индазола **2** в виде светло-коричневого твердого вещества.

ЖХМС метод А: $[M+H]^+ = 374.9$, $t_R = 1.156$ мин

Получение промежуточного соединения 3: 5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-йод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол



5

К раствору 5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-йод-1Н-индазола **2** (27.960 г, 74.699 ммоль) в 224 мл ДХМ добавляли моногидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (1.421 г, 7.470 ммоль) и 3,4-дигидро-2Н-пиран (20.490 мл, 224.097 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 часов. Смесь разбавляли ДХМ и добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 . Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (2х). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Концентрированный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель; гептан/ EtOAc , от 100:0 до 95:5). Целевые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-йод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазола **3** в виде светло-оранжевого масла.

15

ЖХМС метод А: $[M+H]^+ = 458.9$, $t_R = 1.377$ мин

Получение промежуточного соединения 4: 3-йод-1-(тетрагидропиран-2-ил)-1Н-индазол-5-ол

20



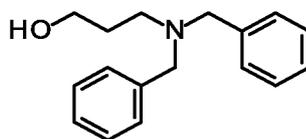
25

5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-йод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол **3** (10.000 г, 21.814 ммоль) растворяли в 62 мл ТГФ. Добавляли ТВАФ [1М] в ТГФ (32.8 мл, 32.800 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 и два слоя

разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (2х). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель; гептан/ $EtOAc$ от 100:0 до 60:40). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и растворитель упаривали при пониженном давлении с получением 3-йод-1-(тетрагидропиран-2-ил)-1H-индазол-5-ола **4** в виде кремового твердого вещества.

ЖХМС метод В: $[M+H]^+ = 345.0$, $t_R = 0.767$ мин

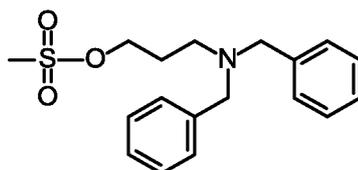
Получение промежуточного соединения 5: 3-(дибензиламино)пропан-1-ол



К раствору 3-аминопропан-1-ола (5 г, 66.569 ммоль) в 200 мл осторожно добавляли $EtOH$, карбонат калия (18.861 г, 136.466 ммоль) и бензилбромид (17.395 мл, 146.452 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при нагревании до $70^\circ C$ с обратным холодильником в течение 4 часов. Смесь фильтровали и фильтрат промывали водой. Водный слой экстрагировали с помощью $EtOAc$ (2х) и объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя смеси $Hept/EtOAc$ (от 100:0 до 80:20) в качестве элюента. Целевые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 3-(дибензиламино)пропан-1-ола **5** в виде желтоватого масла.

ЖХМС метод В: m/z не обнаружено, $t_R = 0.248$ мин

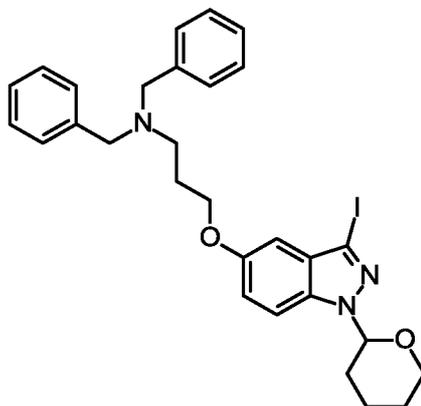
Получение промежуточного соединения 6: 3-(дибензиламино)пропилметансульфонат



3-(дибензиламино)пропан-1-ол **5** (5.000 г, 19.580 ммоль) растворяли в 60 мл ДХМ и добавляли триэтиламин (8.187 мл, 58.740 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли метансульфонилхлорид (1.970 мл, 25.454 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 часов. Добавляли ДХМ и насыщенный раствор NaHCO₃. Два слоя разделяли и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (x2). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 3-(дибензиламино)пропилметансульфоната **6** в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС метод В: m/z не обнаружено, t_R = 0.380 мин

Получение промежуточного соединения 7: N,N-дибензил-3-((3-йод-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-ил)окси)пропан-1-амин



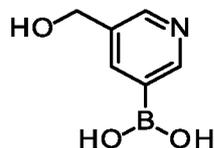
3-(дибензиламино)пропилметансульфонат **6** (сырой, 6.298 г, 18.888 ммоль) растворяли в 10 мл N,N-диметилформаида и добавляли к перемешиваемой смеси 3-йод-1-(тетрагидропиран-2-ил)-1H-индазол-5-ола **4** (5.000 г, 14.529 ммоль) и карбоната цезия (7.101 г, 21.794 ммоль) в 40 мл N,N-диметилформаида. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 минут и затем нагревали при 85°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc и добавляли воду. Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (x2). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя смеси Непт/EtOAc (от 100:0 до 80:20). Фракции, содержащие целевое соединение, объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением N,N-дибензил-3-

((3-йод-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-ил)окси)пропан-1-амина **7** в виде желтоватого масла.

ЖХМС метод В: $[M+H]^+ = 582.2$, $t_R = 0.890$ мин

Получение промежуточного соединения **8**: (5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)бороновая кислота

5

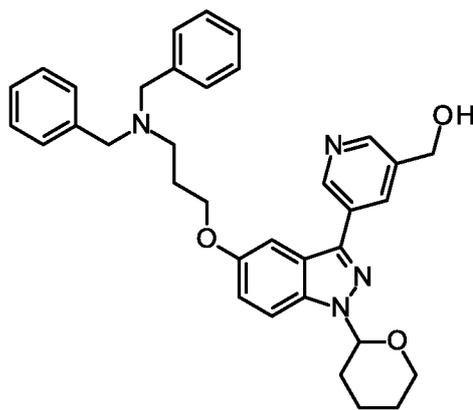


(5-бромпиридин-3-ил)метанол (3.000 г, 15.956 ммоль), бис(пинаколато)дибор (4.862 г, 19.147 ммоль) и ацетат калия (4.698 г, 47.868 ммоль) растворяли в 50 мл 1,4-диоксана. После дегазирования с помощью N_2 в течение 5 минут, добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot ДХМ$ (1.303 г, 1.596 ммоль), и реакцию смесь перемешивали при $110^\circ C$ в течение 4 часов. Смесь разбавляли $EtOAc$ и фильтровали через набивку целита. Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением (5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты **8** в виде темно-коричневого твердого вещества. Сырой продукт использовали на следующей стадии без очистки.

10
15

ЖХМС метод В: $[M+H]^+ = 154.1$, $t_R = 0.107$ мин

Получение промежуточного соединения **9**: {5-[5-(3-добензиламинопропокси)-1-(тетрагидропиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол



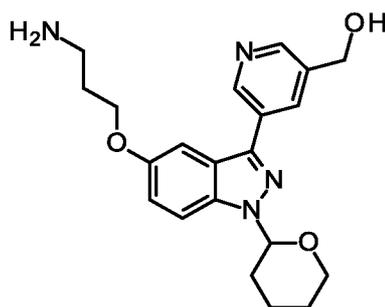
20

Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (1.411 г, 1.221 ммоль) и XPhos (0.291 г, 0.611 ммоль) добавляли к смеси N,N -добензил-3-((3-йод-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-ил)окси)пропан-1-амина **7** (7.100 г, 12.210 ммоль), (5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты **8** (сырая, 8.84 г, 15.873

ммоль) и ортофосфата калия (7.77 г, 36.63 ммоль) в 122.00 мл смеси 1,4-диоксан/Н₂О (3:1). Реакционную смесь дегазировали с помощью N₂ в течение 5 мин и перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Смесь разбавляли EtOAc и добавляли воду. Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (x2). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя смеси ДХМ:MeOH (от 100:0 до 98:2). Целевые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением {5-[5-(3-добензиламинопропокси)-1-(тетрагидропиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанола **9** в виде желтого масла.

ЖХМС метод В: [M+H]⁺ = 563.3, t_R = 0.749 мин

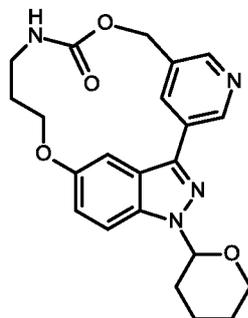
Получение промежуточного соединения 10: {5-[5-(3-аминопропокси)-1-(тетрагидропиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол



{5-[5-(3-Дибензиламинопропокси)-1-(тетрагидропиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанол **9** (6.000 г, 10.662 ммоль) растворяли в 106 мл EtOAc, дегазированного с помощью N₂. Добавляли Pd/C 10% мас./мас. (6.000 г), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ из баллона при КТ в течение 66 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали смесью ДХМ:MeOH:DMA (9:1:1). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, ДХМ/MeOH/MeOH (NH₃), от 100:0:0 до 90:9:1). Целевые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением {5-[5-(3-аминопропокси)-1-(тетрагидропиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метанола **10** в виде кремового твердого вещества.

ЖХМС метод В: [M+H]⁺ = 383.3, t_R = 0.316 мин

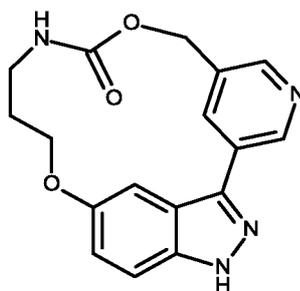
Получение промежуточного соединения 11: 19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетра-цикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



5 CDI (0.103 г, 0.633 ммоль) добавляли к раствору (5-(5-(3-аминопропокси)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)пиридин-3-ил)метанола **10** (0.220 г, 0.575 ммоль) в 133 мл DMA. Смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов и при 90°C в течение 72 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, охлаждали до 0°C и добавляли насыщенный раствор NaHCO₃. Два слоя
10 разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (x2). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, ДХМ:MeOH, от 100:0 до 97.5:2.5). Целевые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 19-(оксан-2-ил)-
15 8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **11** в виде бесцветной пены.

ЖХМС метод В: [M+H]⁺ = 409.1, t_R = 0.753 мин

Получение **Примера** **1:** **8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**



Смесь 19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-

она **11** (0.135 г, 0.331 ммоль) в HCl в 1,4-диоксане [4 н.] (33 мл) перемешивали при КТ в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 0°C, разбавляли с помощью ДХМ и осторожно гасили насыщенным раствором NaHCO₃. Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (x2). Объединенные органические
 5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65
 70
 75
 80
 85
 90
 95
 100
 105
 110
 115
 120
 125
 130
 135
 140
 145
 150
 155
 160
 165
 170
 175
 180
 185
 190
 195
 200
 205
 210
 215
 220
 225
 230
 235
 240
 245
 250
 255
 260
 265
 270
 275
 280
 285
 290
 295
 300
 305
 310
 315
 320
 325
 330
 335
 340
 345
 350
 355
 360
 365
 370
 375
 380
 385
 390
 395
 400
 405
 410
 415
 420
 425
 430
 435
 440
 445
 450
 455
 460
 465
 470
 475
 480
 485
 490
 495
 500
 505
 510
 515
 520
 525
 530
 535
 540
 545
 550
 555
 560
 565
 570
 575
 580
 585
 590
 595
 600
 605
 610
 615
 620
 625
 630
 635
 640
 645
 650
 655
 660
 665
 670
 675
 680
 685
 690
 695
 700
 705
 710
 715
 720
 725
 730
 735
 740
 745
 750
 755
 760
 765
 770
 775
 780
 785
 790
 795
 800
 805
 810
 815
 820
 825
 830
 835
 840
 845
 850
 855
 860
 865
 870
 875
 880
 885
 890
 895
 900
 905
 910
 915
 920
 925
 930
 935
 940
 945
 950
 955
 960
 965
 970
 975
 980
 985
 990
 995

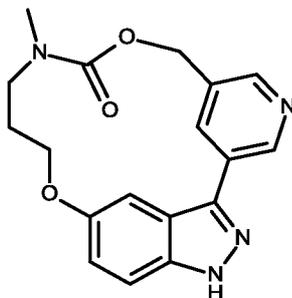
она - **примера 1** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод C: [M+H]⁺ = 325.05, t_R = 2.020 мин

ЖХМС метод D: [M+H]⁺ = 325.1, t_R = 3.945 мин

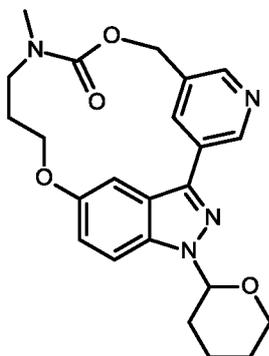
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 13.32 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (t, J = 5.9 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 5.28 (brs, 2H), 4.29 (t, J = 8.3 Гц, 2H), 3.17 (d, J = 4.6 Гц, 2H), 1.97 (brs, 2H) м.д.

Пример 2: **10-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**



Пример 2 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме А**.

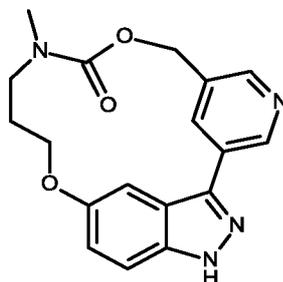
Получение промежуточного соединения 12: 10-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



- 5 К раствору промежуточного соединения **11** (0.05 г, 0.12 ммоль) в 5 мл сухого *N,N*-диметилформамида в атмосфере азота при 0°C добавляли 60% гидрид натрия в минеральном масле (0.007 г, 0.15 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут, затем добавляли йодметан (0.02 мл, 0.33 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение 15 минут. Смесь охлаждали до 0°C, разбавляли
- 10 EtOAc и осторожно гасили водой. Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (x2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH, от 100:0 до 97.5:2.5). Целевые
- 15 фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 10-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **12** в виде желтого масла.

ЖХМС метод В: [M+H]⁺ = 423.1, t_R = 0.897 мин

Получение Примера 2: 10-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



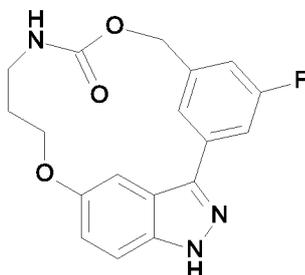
5 Смесь 10-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **12** (0.042 г, 0.099 ммоль) в HCl в 1,4-диоксане [4 н.] (5.0 мл) перемешивали при КТ в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 0°C, разбавляли с помощью ДХМ и осторожно гасили насыщенным раствором NaHCO₃. Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (x2). Объединенные органические 10 слои сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH, от 100:0 до 94:6). Целевые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 10-метил-8,14-диокса-15 4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 2** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод E: [M+H]⁺ = 339.1, t_R = 2.298 мин

ЖХМС метод D: [M+H]⁺ = 339.1, t_R = 3.425 мин

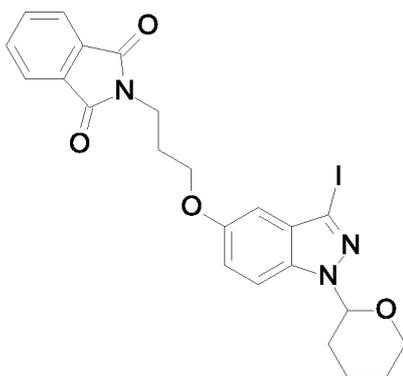
20 ¹H ЯМР (300 МГц, 100°C, d₆-DMSO) δ 13.00 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.52 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 9.0, 2.3 Гц, 1H), 5.40 (brs, J = 17.6 Гц, 2H), 4.32 (t, J = 8.4 Гц, 2H), 3.68 – 3.21 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.33 – 2.04 (m, 2H) м.д.

Пример 3: **4-фтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**



5 Пример 3 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме А.

Получение промежуточного соединения 13: **2-[3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропил]изоиндолин-1,3-дион**



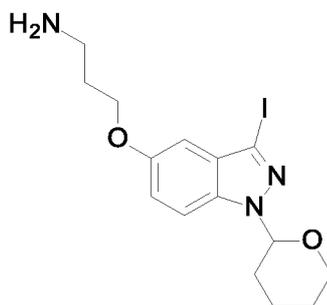
10 Суспензию 3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола **4** (4 г, 11.63 ммоль), карбоната цезия (7.560 г, 23.26 ммоль) и *N*-(3-бромпропил)фталимида (4.679 г, 17.45 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (48 мл) нагревали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученное в результате белое твердое вещество растирали с этилацетатом и

15 вещество выделяли. Выделенный фильтрат промывали водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 х). Объединенный органический слой промывали водой, затем соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме с получением кремового твердого вещества.

20 Оба, белое и кремовое твердые вещества собирали с получением 2-[3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропил]изоиндолин-1,3-диона **13** в виде кремового твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 532$, $t_R = 3.12$ мин

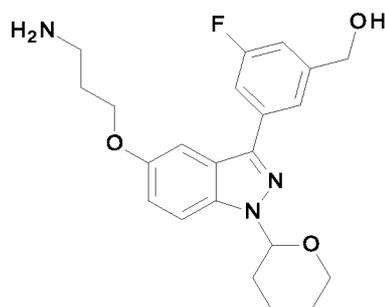
Получение промежуточного соединения 14: 3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропан-1-амин



Смесь 2-[3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропил]изоиндолин-1,3-диона **13** (6.176 г, 11.63 ммоль) и гидразина моногидрата (2.04 мл, 58.15 ммоль) в EtOH (40 мл) нагревали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и к белому твердому веществу добавляли EtOH. Твердое вещество отфильтровывали, промывали EtOH (3 х) и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением 3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропан-1-амина **14** в виде бледно-коричневого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 402$, $t_R = 1.65$ мин

Получение промежуточного соединения 15: [3-[5-(3-аминопропокси)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-5-фторфенил]метанол

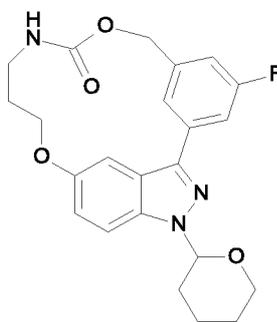


К дегазированному раствору 3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропан-1-амина **14** (200 мг, 0.500 ммоль), 3-фтор-5-(гидроксиметил)фенилбороновой кислоты (127 мг, 0.750 ммоль), трикалийфосфата (318 мг, 1.500 ммоль) и xPhos (24 мг, 0.050 ммоль) в 1,4-диоксане (3.2 мл) и воде (1.4 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (29 мг, 0.025 ммоль). Реакционную смесь облучали микроволновым облучением (Biotage initiator+), уровень поглощения: высокий, при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой

целита, затем целит промывали этилацетатом. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3х). Органический слой промывали водой, затем соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением [3-[5-(3-аминопропокси)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-5-фторфенил]метанола **15** в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 400$, $t_R = 1.76$ мин

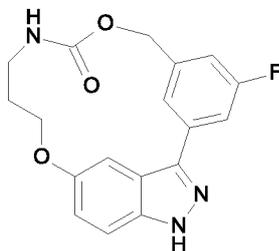
Получение промежуточного соединения 16: 4-фтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



К раствору [3-[5-(3-аминопропокси)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-5-фторфенил]метанола **15** (199 мг, 0.499 ммоль) в DMA (150 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимдазол (89 мг, 0.549 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов, затем нагревали до 90°C в течение 48 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор NaHCO₃. Смесь экстрагировали этилацетатом (2х). Объединенные органические слои промывали водой и затем соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя смесями циклогексан/EtOAc/EtOH (3-1): от 100/0 до 70/30, с получением 4-фтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она **16** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 426$, $t_R = 2.84$ мин

Получение Примера 3: 4-фтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



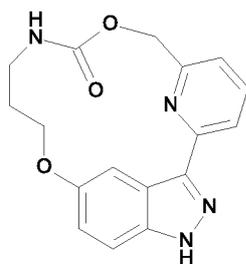
5 К раствору 4-фтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она **16** (92 мг, 0.217 ммоль) в 1,4-диоксане (2.6 мл) добавляли 4М раствор HCl в 1,4-диоксане (0.54 мл, 2.17 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч 30 мин. Реакционную смесь нагревали при
10 50°C в течение 60 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и кремное твердое вещество перекристаллизовывали из ацетонитрила с получением 4-фтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 3** в виде белого твердого вещества.

15 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 342$, $t_R = 2.16$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 342$, $t_R = 2.24$ мин

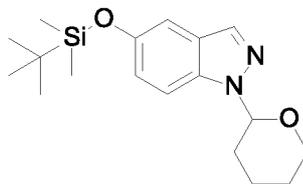
¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-DMCO) δ 13.06 (1H, s), 7.74 (2H, m), 7.62 - 7.58 (1H, m), 7.52 - 7.49 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.14 - 7.11 (1H, m), 7.00 (1H, m), 5.29 (2H, s), 4.33 (2H, t), 3.22 - 3.18 (2H, m), 2.06 - 2.05 (2H, m) м.д.

20 **Пример 4: 8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**



25 Пример 4 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме В**.

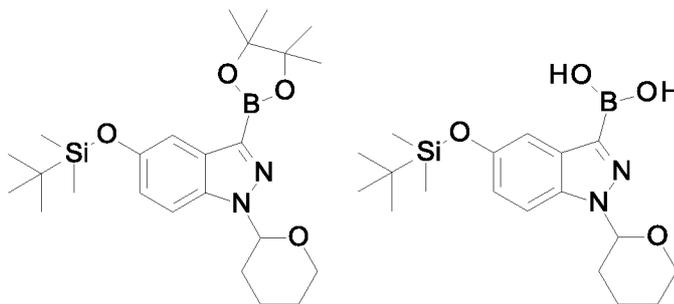
Получение промежуточного соединения 17: трет-бутилдиметил-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксисилан



К раствору *tert*-бутил-(1H-индазол-5-илокси)-диметилсилана **1** (15.95 г, 64.28 ммоль) в ДХМ (200 мл) и ТГФ (100 мл) при КТ добавляли метансульфоновую кислоту (0.834 мл, 12.86 ммоль) и DHP (17.59 мл, 192.84 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Остаток разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и два раза экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (120 г силикагеля, Biotage) (циклогексан – этилацетат, от 1:0 до 90/10). Целевые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением *tert*-бутилдиметил-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксисилана **17** в виде белых кристаллов.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 333.2$, $t_R = 3.53$ мин

Получение промежуточного соединения 18: [5-[*tert*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]бороновая кислота и 5-[(*tert*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол



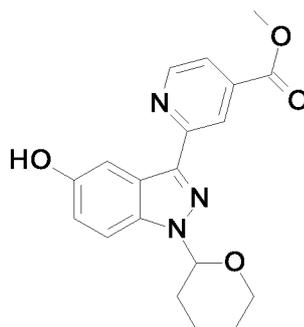
В закупоренную пробирку загружали *tert*-бутилдиметил-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксисилан **17** (3 г; 9.03 ммоль), ТВМЕ (15 мл), 4,4,5,5-тетраметил-2-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (2.3 г; 9.03 ммоль), 4,4'-ди-*tert*-бутил-2,2'-бипиридин (145 мг;

0.54 ммоль) и димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (119 мг; 0.18 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 мин, и затем оставляли стоять в течение ночи при 80°C, обеспечивая тем самым протекание превращения. Растворитель удаляли при пониженном давлении, масло затем растворяли в смеси этилацетата и воды. Слои разделяли и водный слой два раза экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением смеси [5-*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]бороновой кислоты и 5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола **18** в виде коричневого масла. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 459$, $t_R = 3.80$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 377.2$, $t_R = 3.15$ мин

Получение промежуточного соединения 19: 2-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)пиридин-4-карбоксилат

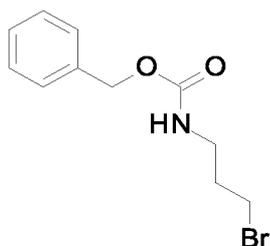


К раствору [5-*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]бороновой кислоты и 5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола **18** (1.5 г, 3.99 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) при КТ добавляли метил 6-бромпиридин-2-карбоксилат (1.030 г, 4.78 ммоль), карбонат цезия (3.8 г, 11.96 ммоль) и PdCl₂dppf.ДХМ (163 мг, 0.2 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при 110°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и масло растворяли в смеси EtOAc и воды. Два слоя разделяли и водную фазу два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (30 г силикагеля, BIOTAGE) (циклогексан –

этилацетат, от 100/0 до 50/50) с получением метил 2-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)пиридин-4-карбоксилата **19** в виде желтого порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 354.1$, $t_R = 2.59$ мин

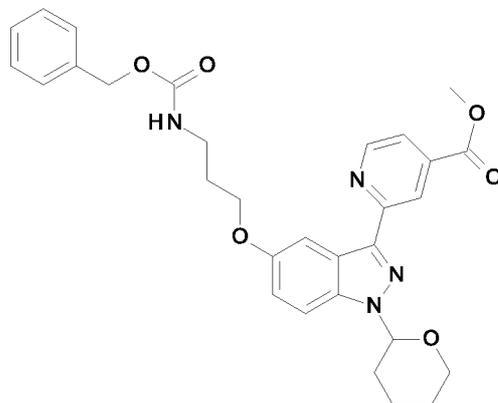
5 **Получение промежуточного соединения 20:** бензил N-(3-бромпропил)карбамат



К раствору гидрохлорида 3-бромпропиламина (6 г, 27 ммоль) в водном 10 % растворе NaOH (40 мл) при 0°C медленно добавляли CbzCl (4.3 мл, 30 ммоль) и 10 % раствор NaOH (40 мл). Спустя 12 ч реакционную смесь разбавляли ДХМ. Водный слой два раза экстрагировали ДХМ (100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Этот остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Macherey Nagel, 80 г) с градиентным элюированием: циклогексан/EtOAc 0-20 % с получением бензил N-(3-бромпропил)карбамата **20** в виде прозрачного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 274$, $t_R = 2.41$ мин

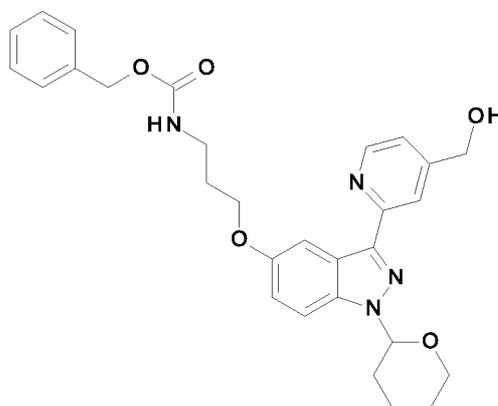
15 **Получение промежуточного соединения 21:** метил 6-[5-(3-ил)пиридин-2-карбоксилат



К раствору метил 6-[5-гидрокси-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил]пиридин-2-карбоксилата **19** (1 г, 2.82 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (100 мл) добавляли карбонат цезия (1.83 г, 5.6 ммоль) и бензил *N*-(3-бромпропил)карбамат **20** (0.765 г, 2.82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (200 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (4 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 x 50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением коричневого/оранжевого масла. Этот остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Macherey Nagel, 120 г) с градиентным элюированием: циклогексан/EtOAc 0-70 % с получением метил 6-[5-(3-{{(бензилокси)карбонил} амино}пропокси)-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил]пиридин-2-карбоксилата **21** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 545.2$, $t_R = 3.21$ мин

Получение промежуточного соединения 22: бензил *N*-[3-{{3-[6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ил}окси}пропил]карбамат

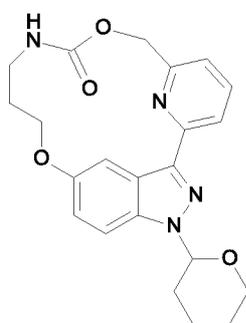


К метил 6-[5-(3-{{(бензилокси)карбонил}амино}пропокси)-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил]пиридин-2-карбоксилату **21** (1.2 г, 2.2 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли 1 М раствор алюмогидрида лития (4.4 мл, 4.2 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. К реакционной смеси при 0°C добавляли EtOAc (10 мл), и смесь выливали в 10% раствор соли Рошелля (100 мл) и EtOAc (100 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов. После отделения водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2x50 мл).

Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении до коричневого/оранжевого масла. Этот остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Macherey Nagel, 120 г) с градиентным элюированием: циклогексан/EtOAc 0-100 % с получением бензил N-[3-({3-[6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ил}окси)пропил]карбамата **22** в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 517.3$, $t_R = 2.76$ мин

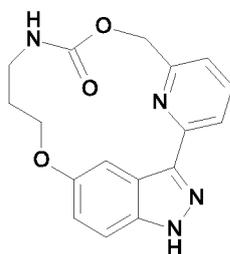
Получение промежуточного соединения 23: 19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Раствор бензил N-[3-({3-[6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ил}окси)пропил]карбамата **22** (0.4 г; 0.775 ммоль) в 100 мл толуола добавляли в течение 30 мин к раствору гидрида натрия (60% суспензия в парафиновом масле) (310 мг, 7.75 ммоль) в 100 мл толуола при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 мин и затем один час при 130°C. Реакционной смеси давали охладиться и затем осторожно добавляли 10 мл EtOH. Добавляли 100 мл воды. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением оранжевого масла. Очистка с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH 0-10 %) приводила к получению чистого 19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **23** в виде беловатого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 409.2$, $t_R = 2.53$ мин

Получение **Примера** **4:** **8,14-диокса-10,19,20,23-**
тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-
9-он



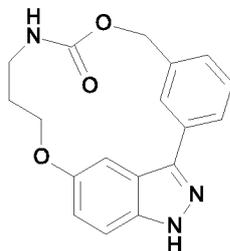
5 К раствору 19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20,23-
тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-
она **23** (0.2 г; 0.489 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли трифторуксусную кислоту
(0.38 мл, 4.89 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при
10 добавляли 50 мл толуола, и реакцию смесь концентрировали при
пониженном давлении с получением оранжевого масла. Добавляли 25 мл воды и
25 мл ДХМ, и 25 мас.% водного раствора аммиака (1.5 мл). После отделения
водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (2x20 мл). Объединенные
органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом
15 натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением оранжевого
масла. Очистка с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH 0-5 %)
приводила к получению чистого 8,14-диокса-10,19,20,23-
тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-
она - **примера 4** в виде беловатого твердого вещества.

20 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 325.2$, $t_R = 1.93$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 325.2$, $t_R = 1.94$ мин

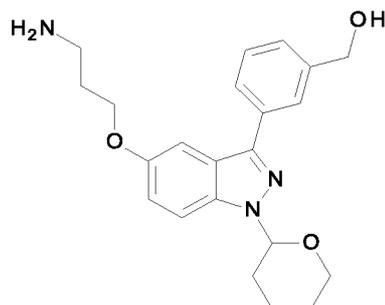
¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.2 (1H, m), 8.08 (1H, d, J = 9.7 Гц), 7.90
(1H, d, J = 3.5 Гц), 7.83 (1H, t, J = 8.3 Гц), 7.75 (1H, t, J = 5.9 Гц), 7.47 (1H, d, J =
8.3 Гц), 7.26 (1H, d, J = 8.3 Гц), 6.97 (1H, dd, J = 2.5, 9.1 Гц), 5.31 (2H, m), 4.31
25 (2H, dd, J = 7.7, 8.6 Гц), 3.11 - 3.09 (2H, m), 1.97- 2.03 (2H, m) м.д.

Пример 5: **8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**



5 Пример 5 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме А**.

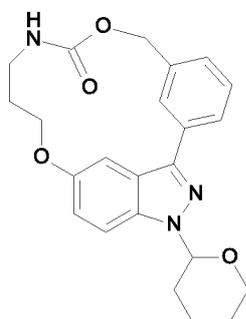
Получение промежуточного соединения 24: ***[3-[5-(3-аминопропокси)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]фенил]метанол***



10 К дегазированному раствору 3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропан-1-амина **14** (400 мг, 0.998 ммоль), 3-(гидроксиметил)фенилбороновой кислоты (227 мг, 1.497 ммоль), трикалийфосфата (636 мг, 2.994 ммоль) и xPhos (48 мг, 0.100 ммоль) в диоксане (6.4 мл) и воде (2.8 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (58 мг, 0.050 ммоль). Реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения (Biotage initiator+) при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита, затем целит промывали этилацетатом. Фильтрат затем разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3x). Органический слой промывали водой, затем соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **24** в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 382$, $t_R = 1.64$ мин

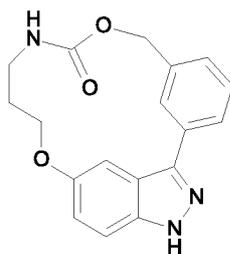
Получение промежуточного соединения 25: 19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



5 К раствору [3-[5-(3-аминопропокси)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]фенил]метанола **24** (380 мг, 0.998 ммоль) в DMA (300 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (178 мг, 1.100 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов, затем при 90°C течение 64 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем добавляли этилацетат и насыщенный водный
10 раствор NaHCO₃. Смесь экстрагировали этилацетатом (2 х). Объединенные органические слои промывали водой и затем соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя
15 смесями циклогексан/этилацетат-EtOH (3-1): от 100/0 до 70/30, с получением белого твердого вещества. Твердое вещество перекристаллизовывали из ацетонитрила с получением 19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **25** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 408, t_R = 2.76 мин

20 **Получение Примера 5:** **8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**



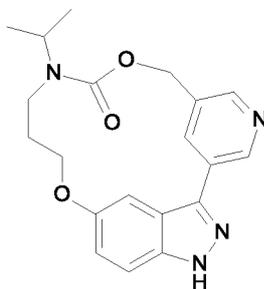
К раствору 19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **25** (81 мг, 0.199 ммоль) в диоксане (2.4 мл) добавляли 4М раствор HCl в диоксане (0.75 мл, 2.985 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и твердое вещество отфильтровывали и затем промывали простым диизопропиловым эфиром (3 х) с получением 8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 5** в виде белого твердого вещества.

10 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 324$, $t_R = 2.02$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 324$, $t_R = 2.10$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 7.93 - 7.87 (2H, m), 7.69 - 7.66 (1H, m), 7.50 - 7.44 (2H, m), 7.36 (1H, d, $J = 2.3$ Гц), 7.28 - 7.25 (1H, m), 6.98 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9$ Гц), 5.33 - 5.29 (3H, m), 4.32 (2H, m), 3.18 (2H, m), 2.04 (2H, m) м.д.

15 **Пример 6:** 10-(пропан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



20 Пример 6 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме А.

Пример 6 получали с использованием условий, аналогичных условиям получения примера 2. 2-Йодпропан использовали для стадии алкилирования карбамата с получением 10-(пропан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 6**.

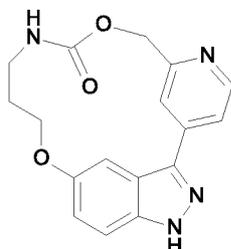
25 ЖХМС метод E: $[M+H]^+ = 367.2$, $t_R = 2.829$ мин

ЖХМС метод D: $[M+H]^+ = 367.2$, $t_R = 3.832$ мин

¹H ЯМР (300 МГц, 100°C, *d*6-ДМСО) δ 12.96 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.39 (t, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.50 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.99 (dd, $J = 9.0$,

2.3 Гц, 1H), 5.36 (brs, 2H), 4.28 (t, J = 8.6 Гц, 2H), 4.20 – 4.04 (m, 1H), 3.32 (brt, J = 7.3 Гц, 2H), 2.19 (brs, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (s, 3H) м.д.

Пример 7: **8,14-диокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**



Пример 7 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме В**.

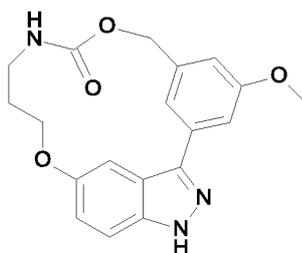
Пример 7 получали с использованием условий, аналогичных условиям получения примера 4. Для реакции Сузуки использовали метил 4-бромпиридин-2-карбоксилат, получая 8,14-диокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 7**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 325.1$, $t_R = 1.58$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 325.2$, $t_R = 1.83$ мин

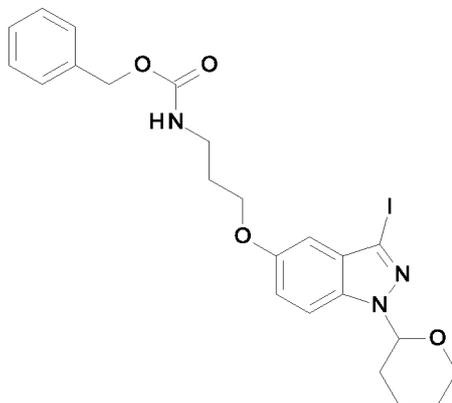
¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.28 (1H, s), 8.59 - 8.57 (1H, m), 7.86 (2H, m), 7.83 (1H, dd, J = 2.1, 5.5 Гц), 7.55 (1H, d, J = 9.0 Гц), 7.44 (1H, d, J = 2.1 Гц), 7.03 (1H, dd, J = 2.1, 9.0 Гц), 5.32 - 5.31 (2H, m), 4.37 (2H, dd, J = 8.3, 8.6 Гц), 3.19 - 3.18 (2H, m), 2.10 - 2.05 (2H, m) м.д.

Пример 8: **4-метокси-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**



Пример 8 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме С.

Получение промежуточного соединения 26: бензил *N*-[3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропил]карбамат

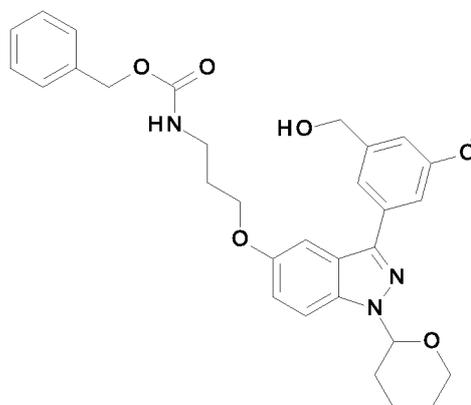


5

Суспензию 3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола **4** (17.012 г, 49.453 ммоль), карбоната цезия (32.144 г, 98.906 ммоль) и бензил *N*-(3-бромпропил)карбамата **20** (10.6 мл, 54.398 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (250 мл) нагревали при 60°C в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали ацетонитрилом. Фильтрат кристаллизовали, и его фильтровали с получением белого твердого вещества, которое промывали водой (3х). Фильтрат выделяли и упаривали при пониженном давлении с получением розового твердого вещества. Его солюбилизировали в ДХМ и добавляли воду. Смесь экстрагировали с помощью ДХМ (2х), затем объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-розового твердого вещества. Твердое вещество перекристаллизовывали из ацетонитрила с получением бензил *N*-[3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропил]карбамата **26** в виде белого твердого вещества.

20 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 536.0$, $t_R = 3.11$ мин

Получение промежуточного соединения 27: бензил N-[3-[3-[3-(гидроксиметил)-5-метокси-фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамат



5 К дегазированному раствору бензил N-[3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропил]карбамата **26** (600 мг, 1.12 ммоль), [3-метокси-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола (444 мг, 1.68 ммоль), трикалийфосфата (713 мг, 3.36 ммоль) и xPhos (53 мг, 0.112 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) и воде (4.8 мл) добавляли

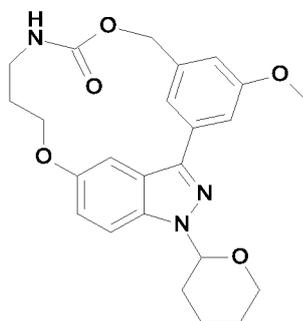
10 тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (65 мг, 0.056 ммоль). Реакционную смесь облучали микроволновым облучением (Biotage initiator+), уровень поглощения: высокий, при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита затем целит промывали этилацетатом. Фильтрат затем

15 разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3x). Органический слой промывали водой, затем соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя смесями ДХМ/этилацетат, от 100/0 до 70/30, с получением бензил N-[3-[3-[3-(гидроксиметил)-5-метокси-фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата **27** в виде

20 бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 546$, $t_R = 2.89$ мин

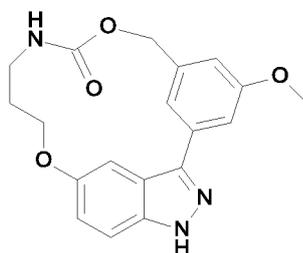
Получение промежуточного соединения 28: 4-метокси-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



5 К суспензии карбоната калия (80 мг, 0.582 ммоль) в ацетонитриле (12 мл) по каплям добавляли раствор бензил N-[3-[3-[3-(гидроксиметил)-5-метокси-фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата **27** (53 мг, 0.097 ммоль) в ацетонитриле (7 мл) при КТ. Реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 140°C в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали и непосредственно очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя смесями ДХМ/этилацетат, от 100/0 до 80/20, с получением 4-метокси-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **28** в виде бесцветного масла.

15 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 438$, $t_R = 2.76$ мин

Получение Примера 8: 4-метокси-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



20 К раствору 4-метокси-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **28** (23 мг, 0.053 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (80 мкл, 1.06 ммоль) при КТ. Реакционную смесь облучали микроволновым

облучением (Biotage initiator+), уровень поглощения: высокий, при 80°C в течение 1 ч 30 мин.

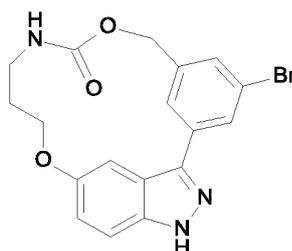
5 Сырую реакционную смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя смесями ДХМ/этилацетат: от 100/0 до 80/20, с получением 4-метокси-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 8** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 354$, $t_R = 2.07$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 354$, $t_R = 2.09$ мин

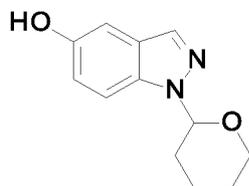
10 ¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.89 (1H, s), 7.67 (1H, m), 7.52 - 7.47 (2H, m), 7.42 - 7.34 (2H, m), 6.99 - 6.96 (1H, m), 6.88 (1H, m), 5.25 (2H, m), 4.31 (2H, t), 3.86 (3H, s), 3.17 (2H, m), 2.03 (2H, m) м.д.

Пример 9: 4-бром-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Пример 9 можно получить в соответствии с путем синтеза, описанным на общих Схемах А, С и D.

20 **Получение промежуточного соединения 29:** 1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ол

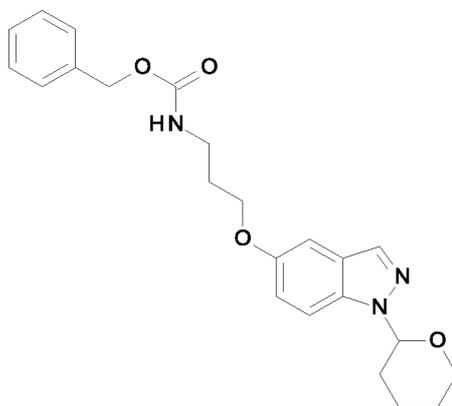


25 К раствору *трет*-бутилдиметил-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксисилана **17** (12.58 г, 37.8 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) порциями добавляли 1.0 М раствор фторида тетра-*n*-бутиламмония в ТГФ (47.58 мл, 47.58 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (300 мл) и перемешивали в

течение 1 ч. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2x150 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Очистка на колонке с силикагелем (RS SiOH 80 г) с использованием смесей циклогексан/этилацетат, от 90/10 до 80/20, в качестве элюента приводила к получению 1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола **29** в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 219$, $t_R = 1.81$ мин

Получение промежуточного соединения 30: бензил N-[3-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропил]карбамат

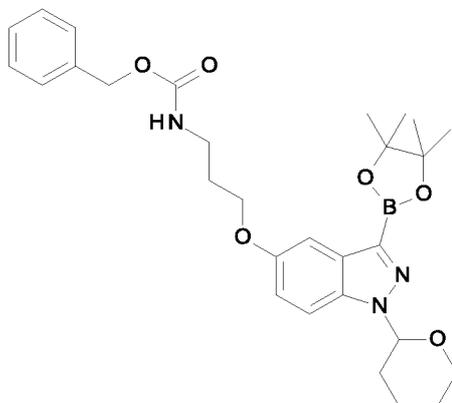


К раствору 1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола **29** (7.06 г, 32.3 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (110 мл) добавляли карбонат цезия (21.0 г, 64.6 ммоль) и бензил *N*-(3-бромпропил)карбамат **20** (10.14 г, 37.3 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (100 мл) и этилацетат (200 мл). После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом (2x 50 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении досуха.

Очистка на колонке с силикагелем (RS SiOH 200 г) с использованием смесей циклогексан/этилацетат, от 80/20 до 60/40, в качестве элюента приводила к получению бензил *N*-[3-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропил]карбамата **30** в виде бежевого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 410.2$, $t_R = 2.77$ мин (ток 20В)

Получение промежуточного соединения 31: бензил N-[3-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксипропил]карбамат



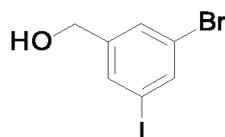
5 К раствору бензил N-[3-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропил]карбамата **30** (11.42 г, 27.9 ммоль) в смеси ТВМЕ/ТГФ (500/100 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (7.79 г, 30.69 ммоль) и 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин (450 мг, 1.67 ммоль). Реакционную смесь дегазировали путем

10 барботирования азота в течение 15 мин и добавляли димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (370 мг, 0.56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере азота. Растворитель удаляли при пониженном давлении, масло затем растворяли в смеси этилацетата и воды. Слои разделяли и водный слой два раза экстрагировали этилацетатом.

15 Органические слои объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением бензил N-[3-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксипропил]карбамата **31** в виде коричневого масла. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

20 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 536.2$, $t_R = 3.18$ мин (ток 20В)

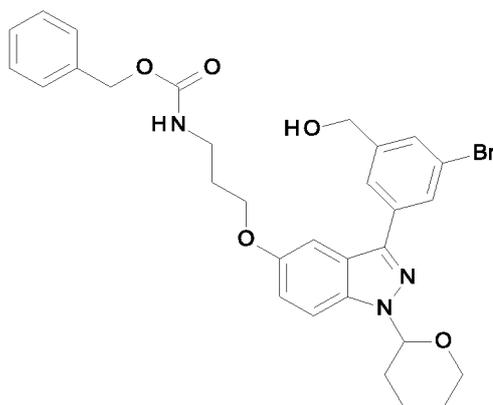
Получение промежуточного соединения 32: (3-бром-5-йод-фенил)метанол



К раствору 3-бром-5-йодбензойной кислоты (10.0 г, 30.6 ммоль) в ТГФ (450 мл) медленно добавляли твердый борогидрид натрия (3.47 г, 91.8 ммоль) при 0°C. По окончании выделения газа (т.е. 5 мин) по каплям добавляли диэтилэфират трифторида бора (11.3 мл, 91.8 ммоль) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до КТ и перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли 1 М водный раствор гидроксида натрия (100 мл). Реакционную смесь фильтровали через слой целита и элюировали этилацетатом. Раствор промывали водой (100 мл) и соляным раствором (100 мл). Органический слой сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением чистого (3-бром-5-йод-фенил)метанола **32** в виде бежевого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = не обнаружен, $t_R = 2.54$ мин (ток 20В)

Получение промежуточного соединения 33: бензил N-[3-[3-[3-бром-5-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-ил]-индазол-5-ил]оксипропил]карбамат

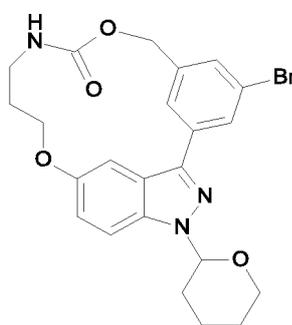


К раствору бензил N-[3-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксипропил]карбамата **32** (1.870 г, 3.50 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (15 мл) при КТ добавляли (3-бром-5-йодфенил)метанол **31** (1.314 г, 4.20 ммоль) и Cs_2CO_3 (3.421 г, 10.50 ммоль). Реакционную смесь дегазировали путем барботирования азота в течение 15 мин и добавляли $PdCl_2dppf$ (0.128 г, 0.18 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 110°C под микроволновым облучением в течение 50 мин. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Растворитель удаляли при пониженном давлении и масло растворяли в смеси $EtOAc$ и воды. Два слоя разделяли и водную фазу два раза экстрагировали

этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (40 г RS SiOH) (циклогексан – этилацетат, от 100/ 0 до 50/50) приводила к получению бензил N-[3-[3-[3-бром-5-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата **33** в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 596.1$, $t_R = 3.07$ мин (ток 20В)

Получение промежуточного соединения 34: 4-бром-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



К раствору бензил N-[3-[3-[3-бром-5-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата **33** (288 мг, 0.48 ммоль) в сухом толуоле (300 мл) добавляли 60 % гидрид натрия в масле (480 мг, 12 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем перемешивали при КТ в течение ночи и добавляли 60 % гидрид натрия в масле (192 мг, 4.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество 60 % гидрида натрия в масле (192 мг, 4.8 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение ночи. Добавляли дополнительное количество 60 % гидрида натрия в масле (192 мг, 4.8 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 5 ч. Снова добавляли 60 % гидрид натрия в масле (192 мг, 4.8 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 1 ч до завершения реакции. Реакционной смеси давали охладиться до КТ и охлаждали на ледяной бане. Медленно добавляли EtOH (50 мл). Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и добавляли воду (200 мл). После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом (x3 50 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (150 мл), сушили над

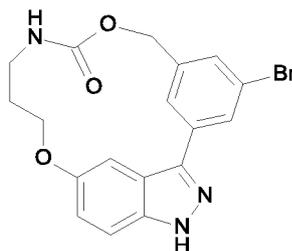
сульфатом натрия, фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением оранжевого масла.

Очистка на колонке с силикагелем (RS SiOH 80 г) с использованием смесей циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 0/100, и ДХМ/MeOH 90/10 в качестве элюентов приводила к получению 60 мг целевого продукта. Загрязненные фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (RS SiOH 40 г) с использованием смесей циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением

4-бром-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **34** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 487.7$, $t_R = 3.05$ мин

Получение **Примера** **9:** **4-бром-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**



К раствору 4-бром-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **34** (30 мг, 0.062 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (95 мкл, 1.24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C под микроволновым облучением в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл). Добавляли воду (50 мл) и 25 мас.% водный раствор гидроксида аммония (3 мл). После отделения водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия (30 мл) и соевым раствором (30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением бежевого твердого вещества. К твердому веществу добавляли ДХМ. Осадок отфильтровывали и фильтрат очищали с помощью препаративной ТСХ, используя смесь циклогексан/этилацетат 50/50 в качестве

элюента. Полученный в результате продукт очищали второй раз с помощью препаративной ТСХ, используя смесь циклогексан/этилацетат 50/50 в качестве элюента с получением 4-бром-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она

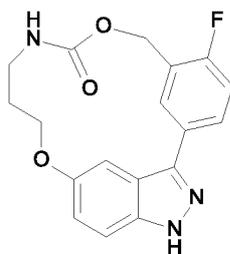
5 - **примера 9** в виде бежевого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 403$, $t_R = 2.40$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 403$, $t_R = 2.38$ мин

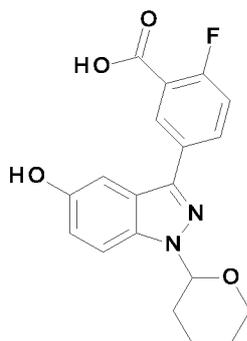
¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.07 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.51 (2H, q, J = 2.8 Гц), 7.32 (1H, d, J = 2.7 Гц), 7.00 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 5.29 (2H, m), 4.32 (2H, m), 3.18 (2H, m, J = 8.1 Гц), 2.03 (2H, m) м.д.

Пример 10: **5-фтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**



15 Пример 10 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме Е.

Получение промежуточного соединения 35: 2-фтор-5-[5-гидрокси-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил] бензойная кислота

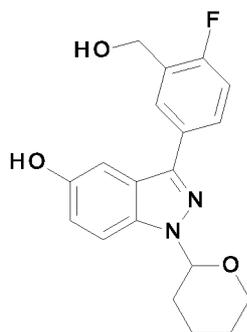


20 К раствору 3-йод-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ола **4** (1 г, 2.90 ммоль) и 2-фтор-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойной кислоты (0.925 г, 2.52 ммоль) в смеси диоксан/вода 70/30 (12 мл) добавляли трикалийфосфат (1.84 г, 8.7 ммоль). Смесь дегазировали путем барботирования азота в течение 15 минут.

Добавляли Xrphos (0.138 г, 0.29 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0.167 г, 0.145 ммоль). Смесь нагревали при 120°C в течение 2 часов под микроволновым облучением (BIOTAGE). Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и элюировали этилацетатом. Раствор промывали водой (50 мл) и соляным раствором (50 мл). Органический слой сушили сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением коричневого масла. Очистка на колонке с силикагелем Biotage с использованием смесей циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 20/80, в качестве элюента приводила к получению 2-фтор-5-[5-гидрокси-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил]бензойной кислоты **35** в виде белого порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 357.1$, $t_R = 2.34$ мин

Получение промежуточного соединения 36: 3-[4-фтор-3-(гидроксиметил)фенил]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ол

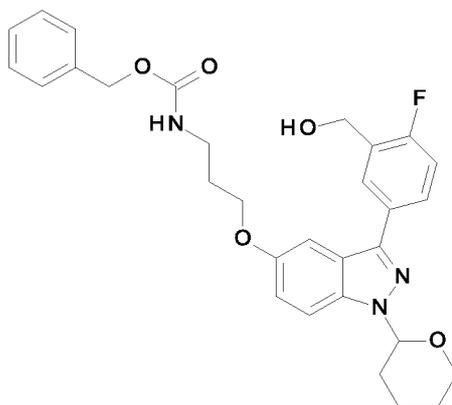


К раствору 2-фтор-5-[5-гидрокси-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил]бензойной кислоты **35** (0.2 г, 0.56 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли твердый борогидрид натрия (0.062 г, 1.68 ммоль) при КТ. По окончании выделения газа (т.е. 5 мин) реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли чистый диэтилэфират трифторида бора (0.163 мл, 1.68 ммоль) в течение 1 ч. Реакционной смеси давали нагреться до КТ и перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли 1 М водный раствор гидроксида натрия (50 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и элюировали этилацетатом. Раствор промывали водой (50 мл) и соляным раствором (50 мл). Органический слой сушили сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением коричневого масла. Очистка (Biotage) на колонке с силикагелем с использованием смесей циклогексан/этилацетат, от 100/00 до 50/50, в качестве элюента приводила к получению 3-[4-фтор-3-

(гидроксиметил)фенил]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ола **36** в виде белого порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 343.1$, $t_R = 2.27$ мин

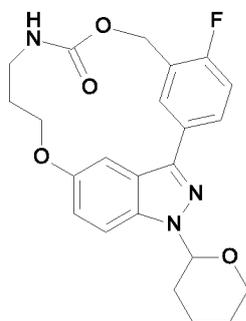
5 Получение промежуточного соединения 37: бензил N-[3-({3-[4-фтор-3-(гидроксиметил)фенил]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ил}окси)пропил]карбамат



К раствору 3-[4-фтор-3-(гидроксиметил)фенил]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ола **36** (0.18 г, 0.52 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) добавляли карбонат цезия (0.338 г, 1.04 ммоль) и *трет*-бутил 3-[(метансульфонилокси)метил]пирролидин-1-карбоксилат **20** (0.169 г, 0.624 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (50 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (4 x 100 мл).
10
15 Объединенные органические слои промывали насыщенным соляным раствором (2 x 50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением коричневого/оранжевого масла. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Macherey Nagel, 12 г) с градиентным элюированием: циклогексан/EtOAc 0-70 %
20 с получением бензил N-[3-({3-[4-фтор-3-(гидроксиметил)фенил]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ил}окси)пропил]карбамата **37** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 534.2$, $t_R = 2.90$ мин

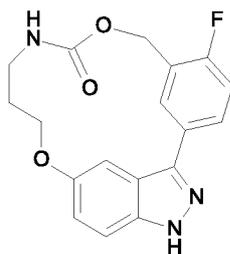
Получение промежуточного соединения 38: 5-фтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



5 Раствор бензил N-[3-({3-[4-фтор-3-(гидроксиметил)фенил]-1-(оксан-2-ил)-1Н-индазол-5-ил}окси)пропил]карбамата **37** (0.153 г; 0.28 ммоль) в 50 мл толуола добавляли к раствору гидрида натрия (60% суспензия в парафиновом масле) (114 мг, 24 ммоль) в 50 мл толуола при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 мин и затем один час при
10 130°C. Реакционной смеси давали охладиться и затем осторожно добавляли 10 мл EtOH. Добавляли 100 мл воды. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением оранжевого масла. Очистка с
15 помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH 0-10 %) приводила к получению чистого 5-фтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **38** в виде беловатого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 426.2$, $t_R = 2.78$ мин

20 **Получение Примера 10:** **5-фтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**



К раствору 5-фтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **38** (35 мг, 0.082 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (63 мкл, 0.82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 6 ч и при 30°C в течение ночи. Добавляли дополнительное количество трифторуксусной кислоты (32 мкл, 0.41 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Снова добавляли дополнительное количество трифторуксусной кислоты (32 мкл, 0.41 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение еще 2 ч. Реакционную смесь упаривали досуха и затем упаривали совместно с толуолом. Добавляли ДХМ (40 мл), воду (125 мл) и 25 мас.% водный раствор гидроксида аммония (3 мл). После отделения водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (3x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором карбоната натрия (100 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением бежевого твердого вещества.

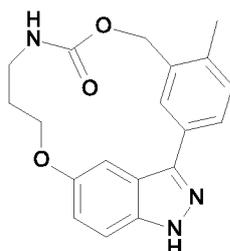
Растирание остатка один раз в ацетонитриле, пять раз в ДХМ и два раза в EtOH приводило к получению 5-фтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 10** в виде белого порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 342.1$, $t_R = 2.18$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 342.1$, $t_R = 2.36$ мин

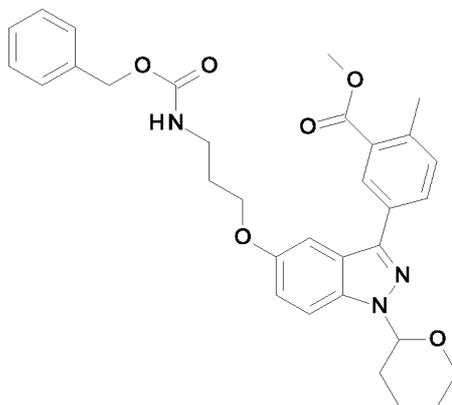
¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.95 (1H, s), 7.93 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 9.0 Гц), 7.33 (2H, m), 6.99 (1H, dd, J = 9.1 Гц), 5.35 (2H, s), 4.33 (2H, m), 3.19 (2H, m), 2.03 (2H, m) м.д.

Пример 11: 5-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Пример 11 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме F.

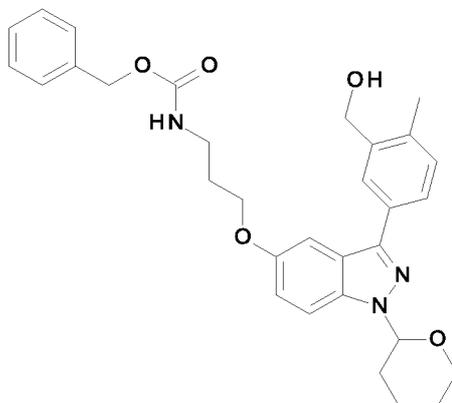
Получение промежуточного соединения 39: метил 5-[5-[3-(бензилоксикарбониламино)пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-метилбензоат



Раствор бензил N-[3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропил]карбамата **26** (1.2 г, предположительно 2.2 ммоль), (3-метоксикарбонил-4-метилфенил)бороновой кислоты (467 мг, 2.42 ммоль), ортофосфата калия (1.4 г, 6.6 ммоль) и триэтиламина (1.4 мл, 9.9 ммоль) в смеси ТГФ/Н₂О (6.5/3.2 мл) дегазировали в течение 15 минут. Добавляли Pd(dppf)Cl₂.ДХМ (179 мг, 0.22 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 17 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc. Фильтрат разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 x 50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Macherey Nagel, 40 г) с использованием смесей циклогексан/EtOAc (от 100/0 до 80/20) в качестве элюента. Целевые фракции собирали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением метил 5-[5-[3-(бензилоксикарбониламино)пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-метилбензоата **39** (1.04 г, 1.87 ммоль) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 558, t_R = 3.33 мин

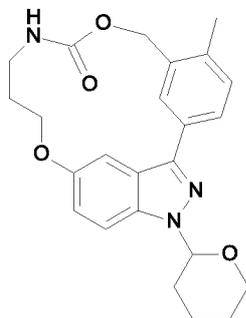
Получение промежуточного соединения 40: бензил N-[3-[3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамат



- 5 К раствору метил 5-[5-[3-(бензилоксикарбониламино)пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-метилбензоата **39** (1 г, 1.8 ммоль) в ТГФ (6 мл) в атмосфере N₂ добавляли 1М раствор ЛАН в ТГФ (2.2 мл, 2.2 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов и 30 минут. Смесь гасили водой (1 мл), 10 % раствором NaOH (0.2 мл) и водой (0.5 мл).
- 10 Смесь фильтровали и промывали EtOAc. Фильтрат разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 x 50 мл), сушили безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с
- 15 помощью колонки с силикагелем, используя смеси циклогексан/EtOAc (60/40) в качестве элюента с получением бензил N-[3-[3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата **40** в виде белого масла.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 530, t_R = 2.90 мин

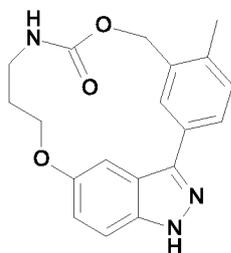
Получение промежуточного соединения 41: 5-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



5 К раствору бензил N-[3-[3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата **40** (120 мг, 0.23 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) добавляли карбонат калия (190 мг, 1.38 ммоль). Смесь разделяли на две пробирки и затем нагревали в микроволновой печи при 140°C в течение 4 часов и 30 минут. Две пробирки снова нагревали в микроволновой печи при 140°C в течение 4 часов. Смесь фильтровали для
10 удаления карбоната калия и растворитель упаривали при пониженном давлении с получением 5-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **41** в виде белого порошка. Сырой продукт использовали на следующей стадии
15 без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 422$, $t_R = 2.87$ мин

Получение Примера 11: 5-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



20 К раствору 5-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **41** (84 мг, 0.2 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (306 мкл, 4 ммоль). Смесь нагревали в микроволновой печи при 80°C в течение 1

5 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением маслянистого остатка, который растворяли в ДХМ (20 мл). Наблюдали образование осадка, который затем отфильтровали. Твердое вещество растворяли в смеси ДХМ/MeOH (15 мл), затем добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (15 мл). После отделения водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 5-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она

10 - **примера 11** в виде белого твердого вещества.

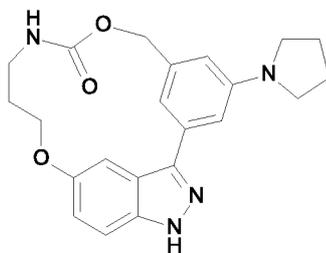
ЖХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 338$, $t_R = 2.32$ мин

ЖХМС метод G: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 338$, $t_R = 2.35$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-DMCO) δ 12.86 - 12.79 (1H, m), 7.84 (1H, m), 7.82 (1H, m), 7.74 (1H, s), 7.46 (1 H, d, $J = 8.9$ Гц), 7.42 (1H, m), 7.28 (1H, dd, $J = 0.6, 8.3$ Гц), 6.98 (1H, dd, $J = 2.4, 9.0$ Гц), 5.28 (2H, s), 4.34 (2H, dd, $J = 8.2, 8.5$ Гц), 3.2 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.04 - 1.99 (2H, m) м.д.

15

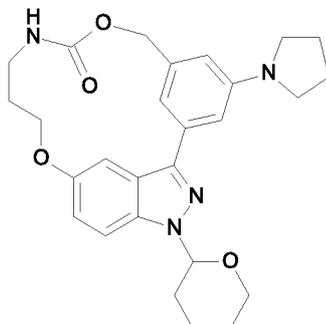
Пример 12: 4-(пирролидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



20

Пример 12 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**. Для реакции Бухвальда пирролидин использовали с бромистым промежуточным соединением **34**.

Получение промежуточного соединения 42: 19-(оксан-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он

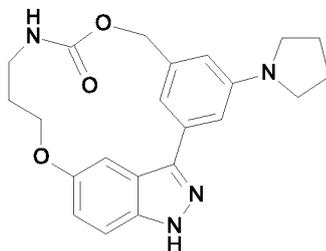


5

К дегазированному раствору 4-бром-10-метил-19-(оксан-2-ил)-7-окса-10,13,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.12,6.018,21]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен-14-она - **примера 9** (100 мг, 0.206 ммоль), пирролидина (19 мкл, 0.227 ммоль), tBuONa (40 мг, 0.412 ммоль) и SPhos (3 мг, 0.008 ммоль) в диоксане (2.5 мл) добавляли Pd₂dba₃ (4 мг, 0.004 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали под микроволновым облучением в течение 45 мин при 60°C. Добавляли дополнительное количество пирролидина (2 мкл; 0.021 ммоль), и реакционную смесь перемешивали под микроволновым облучением в течение 20 мин при 60°C. После охлаждения до 15 КТ реакционную смесь разбавляли водой и два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (5 г SiO₂) (циклогексан/этилацетат, от 1:0 до 50/50) с получением 20 19-(оксан-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **42** в виде белого порошка.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 477.2, t_R = 3.00 мин

Получение Примера 12: 4-(пирролидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



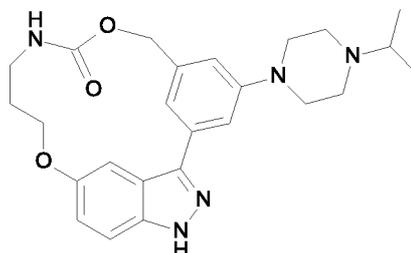
5 К смеси 19-(оксан-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **42** (60 мг; 0.126 ммоль) в ДХМ (2.5 мл) добавляли ТФУ (48 мкл; 0.630 ммоль). Реакционную смесь перемешивали под микроволновым облучением при 80°C в течение 30 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении, смесь
10 растворяли в EtOAc и промывали 1 н. раствором NaOH (pH=7), и затем водой. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и продукт очищали с помощью хроматографии, используя 4 г SiO₂ колонку с элюированием смесями ДХМ/MeOH, от 100/0 до 90/10. Целевые фракции объединяли с получением 4-(пирролидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
15 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 12** в виде желтого порошка.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 393.1, t_R = 2.39 мин (ток 20В)

ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 393.1, t_R = 2.47 мин (pH10 ток 20В)

20 ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 7.61 (1H, m), 7.47 - 7.44 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 2.7 Гц), 7.20 (1H, s), 7.04 (1H, t, J = 1.9 Гц), 6.95 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Гц), 6.50 (1H, s), 5.22 - 5.20 (2H, m), 4.30 (2H, d, J = 16.9 Гц), 3.32 (4H, m), 3.17 - 3.15 (2H, m), 2.03 - 1.99 (6H, m), 1.07 (1H, d, J = 6.1 Гц) м.д.

Пример 13: 4-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



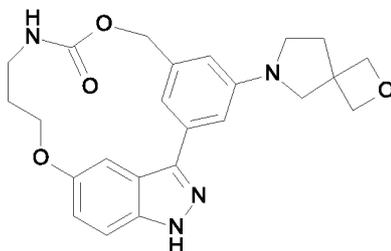
5 Пример 13 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей
Схеме С, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для
 получения **примера 12**. Для реакции Бухвальда 1-(пропан-2-ил)пиперазин
 использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-[4-
 10 (пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он -
пример 13.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 450.2$, $t_R = 1.54$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 450.2$, $t_R = 2.26$ мин

15 ¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО, 80°C) δ 12.80 (1H, s), 7.68 - 7.57 (1H, m), 7.46
 (1H, d, $J = 9.3$ Гц), 7.37 - 7.34 (3H, m), 6.96 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Гц), 6.87 (1H, s),
 5.23 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.25 - 3.22 (4H, m), 3.17 (2H, s), 2.76 - 2.67 (1H, m), 2.66
 - 2.61 (4H, m), 2.02 (2H, s), 1.05 (6H, d, $J = 6.5$ Гц) м.д.

Пример 14: 4-{2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил}-8,14-диокса-10,19,20-
 20 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-
он



Пример 14 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей
Схеме С, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для
 получения **примера 12**. Для реакции Бухвальда 2-окса-6-азаспиро[3.4]октан
 25 использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-{2-окса-

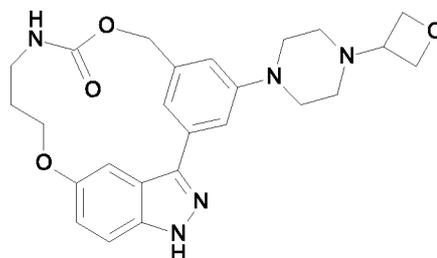
6-азаспиро[3.4]октан-6-ил}-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он -
пример 14.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 435$, $t_R = 2.16$ мин

5 ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 435$, $t_R = 2.20$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО, 80°C) δ 12.77 (1H, s), 7.61 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J = 9.2$ Гц), 7.36 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.04 (1H, m), 6.96 (1H, m), 6.51 (1H, m), 5.22 (2H, m), 4.64 – 4.56 (4H, m), 4.30 (2H, m), 3.60 (2H, s), 3.35 (2H, t), 3.16 (2H, m), 2.31 (2H, m), 2.02 (2H, m) м.д.

10 **Пример 15:** 4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-
 он



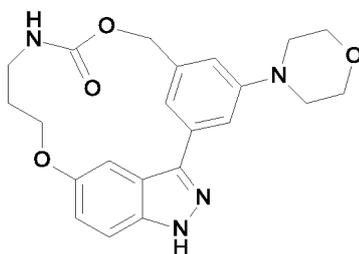
15 Пример 15 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей
Схеме С, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для
 получения **примера 12**. Для реакции Бухвальда 1-(оксетан-3-ил)пиперазин
 использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-[4-
 (оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он -
 20 **пример 15.**

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 464.2$, $t_R = 1.47$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 464.2$, $t_R = 2.00$ мин

25 ¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО, 80°C) δ 12.81 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.48 - 7.45
 (1H, d, $J = 9.0$ Гц), 7.39 - 7.34 (3H, m), 6.96 (1H, dd, $J = 2.2, 8.8$ Гц), 6.89 (1H, m),
 5.23 (2H, s), 4.62 – 4.57 (2H, t, $J = 6.5$ Гц), 4.55 - 4.51 (2H, m), 4.33 – 4.27 (2H, t, J
 = 8.6 Гц), 3.58 - 3.51 (1H, q, $J = 6.2$ Гц), 3.30 - 3.26 (4H, m), 3.17 - 3.11 (2H, m),
 2.10 - 1.99 (2H, m) м.д. 4 протона были расположены под пиком ДМСО и здесь
 не указаны.

Пример 16: 4-(морфолин-4-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



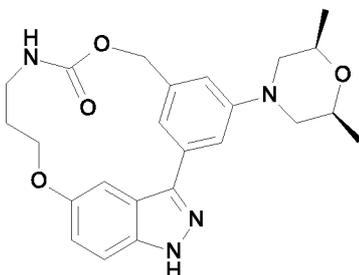
5 Пример 16 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для получения **примера 12**. Для реакции Бухвальда морфолин использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-(морфолин-4-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 16**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 409.2$, $t_R = 2.13$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 409.2$, $t_R = 2.15$ мин

15 ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО, 80°C) δ 12.82 (1H, s), 7.63 (1H, m), 7.48 - 7.45 (1H, d, J = 9.0 Гц), 7.40 (2H, m), 7.34 (1H, m), 6.97 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 6.89 (1H, s), 5.23 (2H, s), 4.33 - 4.28 (2H, t, J = 8.32), 3.82 - 3.76 (4H, t, J = 4.8 Гц), 3.23 - 3.20 (4H, t, J = 4.9 Гц), 3.17 (2H, s), 2.02 (2H, s) м.д.

Пример 17: 4-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



20 Пример 17 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для получения **примера 12**. Для реакции Бухвальда цис-2,6-диметилморфолин использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-[(2R,6S)-

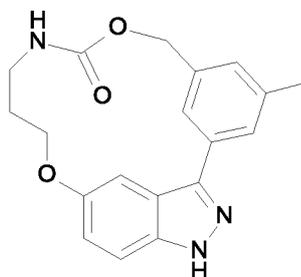
2,6-диметилморфолин-4-ил]-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он -
пример 17.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 437.1$, $t_R = 2.30$ мин

5 ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 437.2$, $t_R = 2.36$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО, 80°C) δ 12.81 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.48 - 7.45
 (1H, m), 7.39 - 7.34 (3H, m), 6.98 - 6.90 (2H, m), 5.23 (2H, s), 4.30 (2H, m), 3.80 -
 3.73 (2H, m), 3.64 (2H, dd, $J = 1.5, 12.1$ Гц), 3.17 (2H, s), 2.41 - 2.35 (2H, m), 2.06 -
 2.05 (2H, m), 1.21 (6H, d, $J = 6.3$ Гц) м.д.

10 **Пример 18:** **4-метил-8,14-диокса-10,19,20-**
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-
он



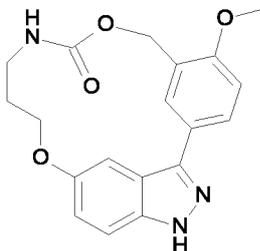
15 Пример 18 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей
 Схеме F, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для
 получения **примера 11**. Для реакции сочетания Сузуки (3-метоксикарбонил-5-
 метилфенил)бороновую кислоту использовали с промежуточным соединением
26, получая **4-метил-8,14-диокса-10,19,20-**
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он -
 20 **пример 18.**

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 338$, $t_R = 2.25$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 338$, $t_R = 2.30$ мин

25 ¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 7.73 - 7.65 (3H, m), 7.49 - 7.45 (1H, m), 7.34
 (1H, d, $J = 2.1$ Гц), 7.10 - 7.07 (1H, m), 6.97 (1H, dd, $J = 2.2, 9.0$ Гц), 5.26 - 5.25
 (2H, m), 4.34 - 4.28 (2H, m), 3.17 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.04 - 2.01 (2H, m) м.д. NH
 протон индазола не был виден в этом растворителе.

Пример 19: 5-метокси-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



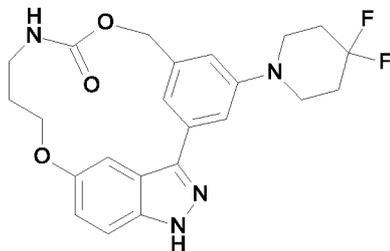
5 Пример 19 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме F, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для получения **примера 11**. Для реакции сочетания Сузуки (4-метокси-3-метоксикарбонилфенил)бороновую кислоту использовали с промежуточным соединением **26**, получая 5-метокси-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 19**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 354$, $t_R = 2.19$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 354$, $t_R = 2.17$ мин

15 ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 12.75 (1H, s), 7.91 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Гц), 7.83 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.9 Гц), 7.37 (1H, d, J = 2.2 Гц), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Гц), 6.97 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Гц), 5.26 (2H, s), 4.33 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.18 (2H, m), 2.02 (2H, m) м.д.

Пример 20: 4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



25 Пример 20 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме С, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для получения **примера 12**. Для реакции Бухвальда 4,4-дифторпиперидин использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-(4,4-

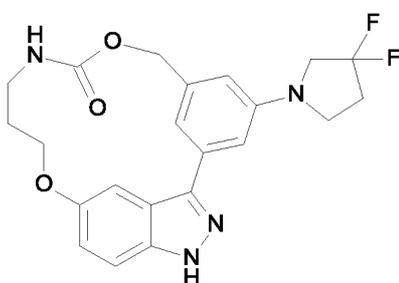
дифторпиперидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он -
пример 20.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 443.1$, $t_R = 2.46$ мин

5 ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 443.1$, $t_R = 2.49$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО, 80°C) δ 12.83 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.49 – 7.43
 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.36 – 7.33 (1H, m), 5.24 (2H, s), 4.36 – 4.27 (2H, m), 3.46 –
 3.42 (4H, m), 3.17 (4H, s), 2.17 – 1.98 (6H, m) м.д.

Пример 21: 4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
 10 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-
 он



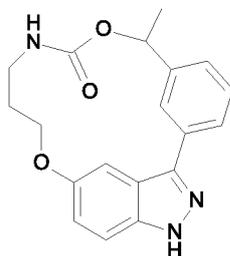
Пример 21 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей
 15 **Схеме С**, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для
 получения **примера 12**. Для реакции Бухвальда 3,3-дифторпирролидин
 использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-(3,3-
 дифторпирролидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он -
пример 21.

20 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 429.1$, $t_R = 2.46$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 429.1$, $t_R = 2.48$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО, 80°C) δ 12.82 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.47 (1H, d,
 J = 8.9 Гц), 7.36 - 7.31 (2H, m), 7.10 - 7.08 (1H, m), 6.96 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Гц),
 6.59 - 6.58 (1H, m), 5.23 (2H, s), 4.33 - 4.27 (2H, m), 3.37 (2H, t, J = 13.7 Гц), 3.58
 25 (2H, t, J = 7.2 Гц), 3.16 (2H, s), 2.63 – 2.53 (2H, m) 2.02 (2H, m) м.д.

Пример 22: 7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



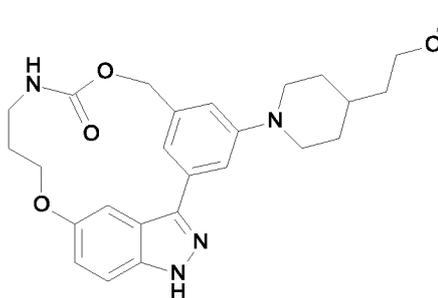
5 Пример 22 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для получения **примера 8**. Для реакции сочетания Сузуки использовали (3-(1-гидроксиэтил)фенил)бороновую кислоту, получая 7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 22**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 338$, $t_R = 2.22$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 338$, $t_R = 2.25$ мин

15 ¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.12 (1H, s), 7.95 – 7.92 (1H, m), 7.86 - 7.83 (2H, m), 7.50 – 7.46 (2H, m), 7.35 (1H, m), 7.31 - 7.29 (1H, m), 7.00 - 6.97 (1H, m), 5.95 - 5.90 (1H, m), 4.37 - 4.25 (2H, m), 3.56 - 3.49 (1H, m), 2.77 - 2.68 (1H, m), 2.24 – 2.15 (1H, m), 1.77 – 1.69 (1H, m), 1.59 (3H, d, $J = 6.7$ Гц) м.д.

Пример 23: 4-[4-(2-метоксиэтил)пиперидин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



20 Пример 23 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для получения **примера 12**. Для реакции Бухвальда 4-(2-метоксиэтил)пиперидин использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-[4-(2-

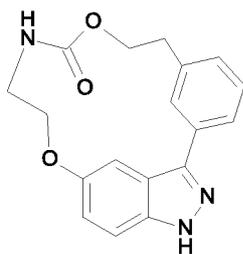
метоксиэтил)пиперидин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он -
пример 23.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 465.2$, $t_R = 1.81$ мин

5 ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 465.2$, $t_R = 2.53$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО, 80°C) δ 12.79 (1H, br. s), 7.63 - 7.59 (1H, m),
 7.46 (1H, d, $J = 9.2$ Гц), 7.37 (1H, d, $J = 2.0$ Гц), 7.34 (1H, d, $J = 2.0$ Гц), 7.32 (1H,
 s), 6.96 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9$ Гц), 6.86 (1H, s), 5.22 - 5.19 (2H, m), 4.33 - 4.28 (2H,
 m), 3.77 - 3.73 (2H, m), 3.43 (2H, t, $J = 8.0$ Гц), 3.21 - 3.16 (2H, m), 3.09 - 3.06 (3H,
 10 br. s), 2.78 (2H, dt, $J = 4.0, 11.2$ Гц), 2.05 - 2.01 (2H, m), 1.82 - 1.77 (2H, m), 1.58 -
 1.49 (3H, m), 1.38 - 1.27 (2H, m) м.д.

Пример 24: **9,14-диокса-11,19,20-**
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-10-
он



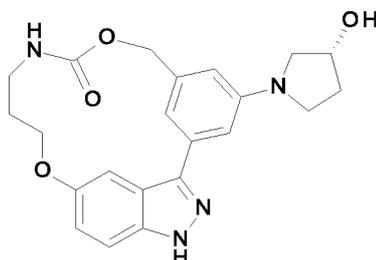
15 Пример 24 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей
Схеме С, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для
 получения **примера 8**. Для реакции сочетания Сузуки использовали 2-[3-(4,4,5,5-
 тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этан-1-ол, получая 9,14-диокса-
 20 11,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-
 гептаен-10-он - **пример 24.**

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 324.1$, $t_R = 2.14$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 324.1$, $t_R = 2.19$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.05 - 13.03 (1H, m), 7.99 (1H, t, $J = 5.9$ Гц),
 25 7.82 (1H, s), 7.68 (1H, d, $J = 7.6$ Гц), 7.58 (1H, d, $J = 1.9$ Гц), 7.46 - 7.41 (2H, m),
 7.28 - 7.25 (1H, m), 7.04 (1H, dd, $J = 2.2, 9.0$ Гц), 4.33 - 4.21 (4H, m), 3.40 - 3.3
 (2H, m), 3.01 (2H, t, $J = 5.0$ Гц) м.д.

Пример 25: 4-[(3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



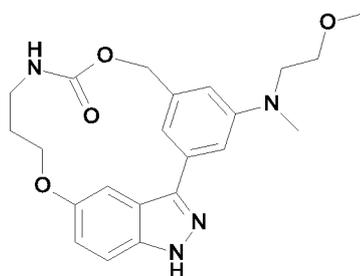
5 Пример 25 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей
Схеме С, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для
 получения **примера 12**. Для реакции Бухвальда (3R)-пирролидин-3-ол
 использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-[(3R)-3-
 10 гидроксипирролидин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он -
пример 25.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 409.1$, $t_R = 1.96$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 409.2$, $t_R = 2.04$ мин

15 ¹H ЯМР (400 МГц, *d*₆-ДМСО) δ 7.65- 7.56 (1H, m), 7.48 - 7.45 (1H, m), 7.36
 (1H, d, $J = 2.5$ Гц), 7.19 (1H, s), 7.01 (1H, s), 6.93 (1H, dd, $J = 2.3, 9.1$ Гц), 6.46
 (1H, s), 5.22 (2H, s), 4.48 - 4.43 (1H, m), 4.32 - 4.27 (2H, m), 3.53 - 3.32 (3H, m),
 3.18- 3.13 (2H, m), 3.11- 2.99 (2H, m), 2.15 - 2.07 (1H, m), 2.07 -1.97 (2H, m), 1.97
 - 1.92 (1H, m) м.д. NH протон индазола не был виден в этом растворителе.

20 **Пример 26:** 4-[(2-метоксиэтил)(метил)амино]-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-
 он



Пример 26 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей
Схеме С, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для

получения **примера 12**. Для реакции Бухвальда 2-метокси-N-метилэтанамин использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-[(2-метоксиэтил)(метил)амино]-8,14-диокса-10,19,20-

триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он -

5 **пример 26**.

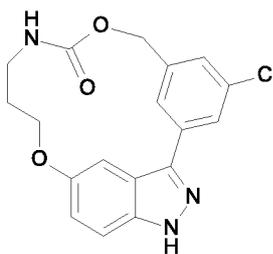
ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 411.2$, $t_R = 2.07$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 411.2$, $t_R = 2.32$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12.74 (1H, s), 7.48 - 7.45 (1H, m), 7.36 (1H, d, $J = 2.3$ Гц), 7.23 - 7.19 (2H, m), 6.96 (1H, dd, $J = 2.4, 9.0$ Гц), 6.67 (1H, dd, $J = 1.3, 2.5$ Гц), 5.22 (1H, t, $J = 9.7$ Гц), 4.30 (2H, d, $J = 16.7$ Гц), 3.31 - 3.31 (3H, m), 3.11 - 3.04 (8H, s), 3.01 (3H, s), 2.01 - 2.02 (2H, m) м.д.

10

Пример 27: **4-хлор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**



15

Пример 27 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме F и методиками, аналогичными тем, которые использовались для получения **примера 11**. Для реакции сочетания Сузуки (3-хлор-5-метоксикарбонилфенил)бороновую кислоту использовали с промежуточным соединением **26**, получая 4-хлор-8,14-диокса-10,19,20-

20

триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 27**.

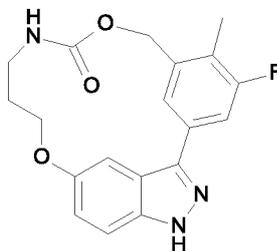
ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 358.0$, $t_R = 2.38$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 358.1$, $t_R = 2.52$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО, 80°C) δ 13.08 (1H, s), 7.85 (2H, d, $J = 15.0$ Гц), 7.77 - 7.75 (1H, m), 7.50 (1H, d, $J = 8.0$ Гц), 7.36 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J = 2.4$ Гц), 7.00 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9$ Гц), 5.29 - 5.25 (2H, m), 4.35 - 4.30 (2H, m), 3.23 - 3.12 (2H, m), 2.06 - 2.00 (2H, m) м.д.

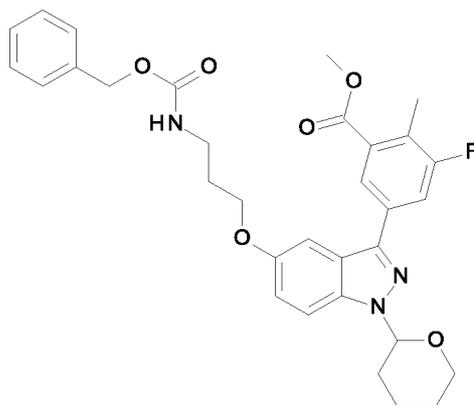
25

Пример 28: 4-фтор-5-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



5 Пример 28 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме G.

Получение промежуточного соединения 43: метил 5-[5-(3-{{(бензилокси)карбонил}амино}пропокси)-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил]-3-фтор-2-метилбензоат

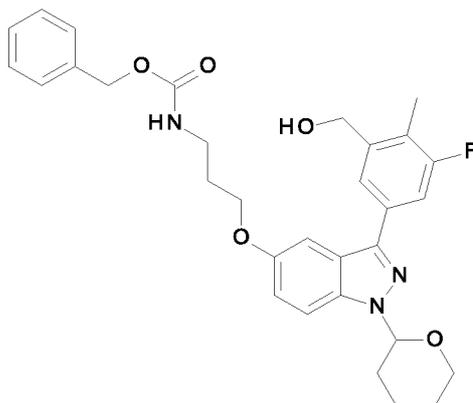


10 К раствору бензил N-(3-{[1-(оксан-2-ил)-3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]окси}пропил)карбамата **31** (0.6 г, 1.12 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (15 мл) при КТ добавляли (метил 5-бром-3-фтор-2-метилбензоат (0.332 г, 1.35 ммоль), Cs₂CO₃ (1.096 г, 3.36 ммоль) и
15 PdCl₂(dppf)·ДХМ (0.041 г, 0.06 ммоль). Полученную в результате смесь дегазировали путем барботирования азота в течение 10 минут и перемешивали при 110°C под микроволновым облучением в течение 50 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении и масло растворяли в смеси EtOAc и воды. Два слоя разделяли и водную фазу два раза экстрагировали этилацетатом.
20 Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (25 г силикагеля, BIOTAGE) (циклогексан – этилацетат, от

100/0 до 50/50) с получением метил 5-[5-(3-
 {[(бензилокси)карбонил]амино}пропокси)-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил]-3-
 фтор-2-метилбензоата **43** в виде желтого порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 576.2$, $t_R = 3.48$ мин

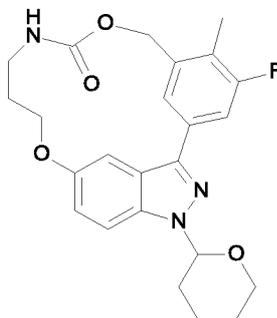
5 **Получение промежуточного соединения 44: бензил N-[3-({3-[3-фтор-5-(гидроксиметил)-4-метилфенил]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ил}окси)пропил]карбамат**



К метил 5-[5-(3-{{(бензилокси)карбонил]амино}пропокси)-1-(оксан-2-ил)-
 10 1H-индазол-3-ил]-3-фтор-2-метилбензоату **43** (0.225 г, 0.39 ммоль) в ТГФ (50 мл)
 добавляли 1М раствор алюмогидрида лития (0.78 мл, 0.78 ммоль) при 0°C. Смесь
 перемешивали при 0°C в течение 1 часа. К реакционной смеси при 0°C
 добавляли EtOAc (10 мл), и полученную смесь выливали в 10% раствор соли
 Рошелля (100 мл) и EtOAc (100 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 2
 15 часов. После отделения водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2x50
 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили
 над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении до
 коричневого/оранжевого масла. Этот остаток очищали с помощью флэш-
 хроматографии на силикагеле (Macherey Nagel, 25 г) с градиентным
 20 элюированием: циклогексан/EtOAc 0-100 % с получением бензил N-[3-({3-[3-
 фтор-5-(гидроксиметил)-4-метилфенил]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-
 ил}окси)пропил]карбамата **44** в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 548.2$, $t_R = 3.10$ мин

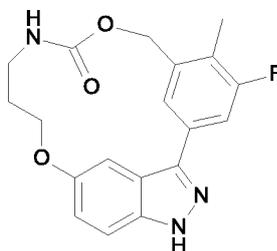
Получение промежуточного соединения 45: 4-фтор-5-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



5 К раствору бензил-N-[3-({3-[3-фтор-5-(гидроксиметил)-4-метилфенил]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ил}окси)пропил]карбамата **44** (0.125 г, 0.23 ммоль) в безводном ацетонитриле (33 мл) при КТ добавляли карбонат цезия (0.447 г, 1.37 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч 30 мин. Реакционную смесь фильтровали, растворитель удаляли при
10 пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (15 г силикагеля Macherey Nagel) (ДХМ – этилацетат, от 1:0 до 8:2) с получением 4-фтор-5-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **45** в виде белой пены.

15 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 440.2$, $t_R = 3.03$ мин

Получение Примера 28: 4-фтор-5-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



20 К раствору 4-фтор-5-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **45** (0.066 г, 0.15 ммоль) в ДХМ (3 мл) при КТ добавляли ТФУ (0.143 мл, 1.92 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали под микроволновым облучением при 80°C в течение 1 ч 30 мин. Реакционную смесь

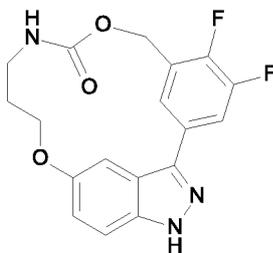
концентрировали при пониженном давлении, разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (5 г силикагеля Macherey Nagel) (ДХМ – этилацетат, от 1:0 до 4:6) с получением твердого вещества, которое растирали в ацетонитриле и отфильтровывали с получением 4-фтор-5-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 28** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 356.2$, $t_R = 2.36$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 356.2$, $t_R = 2.39$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 7.80 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 11.2 Гц), 7.48 (1H, dd, J = 0.6, 9.1 Гц), 7.40 (1H, d, J = 2.4 Гц), 6.96 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 5.29 (2H, s), 4.35 (2H, t, J = 8.1 Гц), 3.24 – 3.17 (2H, m), 2.22 (3H, d, J = 1.7 Гц), 2.06 – 2.05 (2H, m) м.д. NH протон индазола не был виден в этом растворителе.

Пример 29: 4,5-дифтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



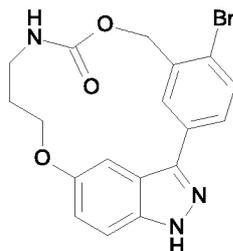
Пример 29 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме F и методиками, аналогичными тем, которые использовались для получения **примера 11**. Для реакции сочетания Сузуки метил 2,3-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат использовали с промежуточным соединением **26**, получая 4,5-дифтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 29**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 360$, $t_R = 2.47$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 360$, $t_R = 2.52$ мин

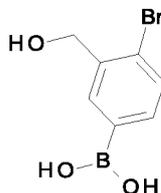
^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО, 80°C) δ 13.06 (1H, s), 7.84 - 7.78 (2H, m), 7.71 - 7.69 (1H, m), 7.51 (1H, d, $J = 9.1$ Гц), 7.31 (1H, d, $J = 2.1$ Гц), 7.01 (1H, dd, $J = 2.4, 9.0$ Гц), 5.38 (2H, m), 4.34 (2H, dd, $J = 8.1, 8.8$ Гц), 3.18 (2H, m), 2.03 (2H, m) м.д.

5 **Пример 30:** **5-бром-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**



10 Пример 30 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для получения **примера 8**.

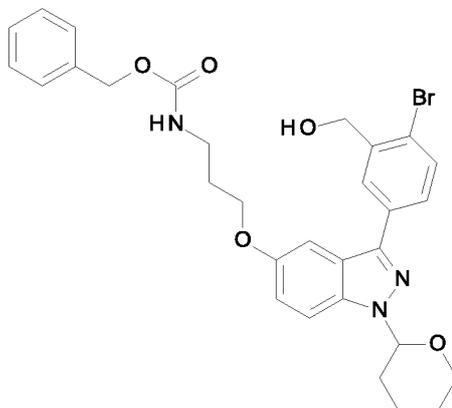
Получение промежуточного соединения 46: **[3-бром-5-(гидроксиметил)фенил]бороновая кислота**



15 Раствор комплекса боран-тетрагидрофуран (1.0 М в ТГФ, 8.2 мл, 8.2 ммоль) медленно добавляли к раствору 3-бороно-6-бромбензойной кислоты (500 мг, 2.05 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0°C . Реакционной смеси давали достичь комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Добавляли MeOH (25 мл) при 0°C , выполняя гашение реакции до тех пор, пока не перестанет
20 выделяться газ. Растворитель упаривали, и остаток распределяли между этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния-натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с
25 получением [3-бром-5-(гидроксиметил)фенил]бороновой кислоты **46** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: m/z не обнаружено, $t_R = 1.58$ мин

Получение промежуточного соединения 47: бензил N-[3-[3-[4-бром-3-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамат



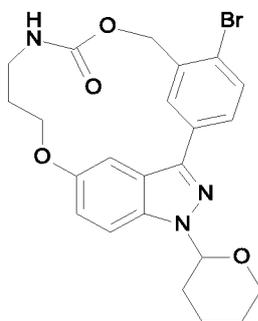
5

К раствору бензил-N-[3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропил]карбамата **26** (692 мг, 1.29 ммоль), [4-бром-3-(гидроксиметил)фенил]бороновой кислоты **46** (357 мг, 1.55 ммоль) и 1M раствора Na_2CO_3 (3.9 мл, 3.87 ммоль) в DME (13 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (75 мг, 0.065 ммоль, 5 моль %). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли водой (20 мл) и два раза экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (CyH/EtOAc, от 0 до 100% EtOAc) с 24 г Redisep с получением бензил N-[3-[3-[4-бром-3-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата **47** в виде белого твердого вещества.

20

ЖХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 594$, $t_R = 3.12$ мин

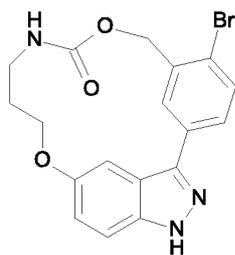
Получение промежуточного соединения 48: 5-бром-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



5 Суспензию бензил N-[3-[3-[4-бром-5-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата **47** (590 мг, 0.99 ммоль) и карбоната цезия (1.94 г, 5.96 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое
10 вещество растирали с ацетонитрилом с получением 5-бром-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **48** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 486/488, t_R = 3.25 мин

Получение Примера 30: 5-бром-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



К раствору 5-бром-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она
20 **48** (50 мг, 0.10 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (157 мкл, 2.05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл). Добавляли воду (20 мл) и 25 мас.% водный раствор гидроксида аммония (3 мл). В органическом слое образовался белый осадок, который не растворялся в ДХМ. Твердое вещество

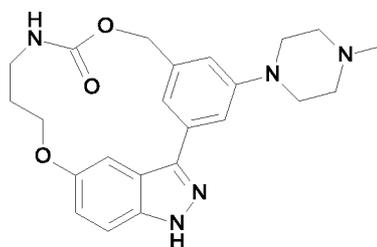
отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с получением 5-бром-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 30** в виде белого твердого вещества.

5 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 403$, $t_R = 2.58$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 403$, $t_R = 2.48$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.05 (1H, s), 7.91 - 7.87 (3H, m), 7.73 - 7.69 (1H, m), 7.52 - 7.49 (1H, m), 7.37 (1H, d, $J = 1.7$ Гц), 7.01 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9$ Гц), 5.27 (2H, s), 4.37 - 4.33 (2H, m), 3.19 (2H, m), 2.02 - 1.99 (2H, m) м.д.

10 **Пример 31:** **4-(4-метилпиперазин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**



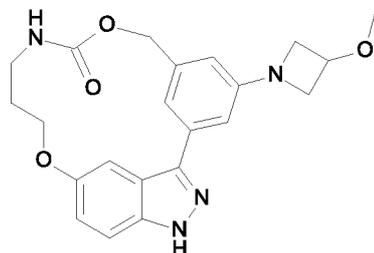
15 Пример 31 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для получения **примера 12**. Для реакции Бухвальда 1-метилпиперазин использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 31**.

20 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 422$, $t_R = 1.44$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 422$, $t_R = 2.02$ мин

25 ¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12.80 (1H, s), 7.62 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J = 9.2$ Гц), 7.38 (1H, m), 7.35 (2H, m), 6.98 - 6.95 (1H, m), 6.88 (1H, m), 5.23 (2H, m), 4.32 - 4.28 (2H, m), 3.25 (4H, m), 3.16 (2H, m), 2.53 (4H, m), 2.28 (3H, s), 2.04 (2H, m) м.д.

Пример 32: 4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



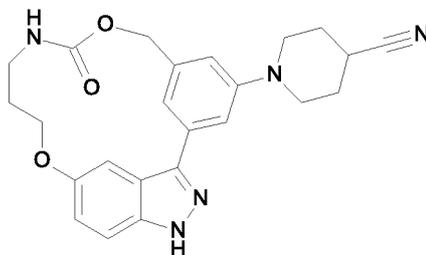
5 Пример 32 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для получения **примера 12**. Для реакции Бухвальда гидрохлорид 3-метоксиазетидина использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 32**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 409.2$, $t_R = 2.15$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 409.1$, $t_R = 2.13$ мин

15 ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО, 80°C) δ 12.85 (1H, br s), 7.61 (1H, br s), 7.48 - 7.45 (1H, m), 7.36 - 7.34 (1H, m), 7.27 (1H, s), 6.95 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Гц), 6.90 (1H, t, J = 2.0 Гц), 6.37 (1H, dd, J = 1.5, 2.1 Гц), 5.20 (2H, s), 4.40 - 4.27 (3H, m), 4.15 - 4.11 (2H, m), 3.69 (2H, dd, J = 4.3, 8.6 Гц), 3.30 (3H, s), 3.22 - 3.12 (2H, m), 2.09 - 1.96 (2H, m) м.д.

20 **Пример 33:** 1-{9-оксо-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-4-ил}пиперидин-4-карбонитрил



25 Пример 33 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для получения **примера 12**. Для реакции Бухвальда пиперидин-4-карбонитрил

использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 1-{9-оксо-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-

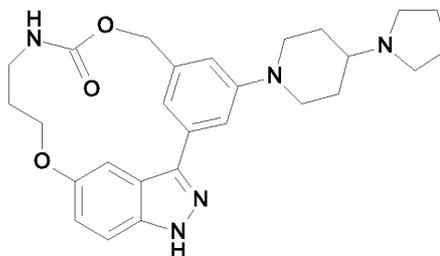
1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-4-ил}пиперидин-4-карбонитрил - **пример 33**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 432$, $t_R = 2.15$ мин

5 ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 432$, $t_R = 2.21$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12.82 (1H, s), 7.63 (1H, m), 7.48 – 7.46 (1H, m), 7.40 – 7.35 (3H, m), 7.98 – 7.95 (1H, m), 7.90 (1H, m), 5.23 (2H, m), 4.30 (2H, m), 3.50 – 3.44 (2H, m), 3.22 – 3.15 (4H, m), 2.08 – 2.00 (4H, m), 1.92 – 1.84 (2H, m), 1.07 (1H, d, $J = 5.9$ Гц) м.д.

10 **Пример 34:** 4-[4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



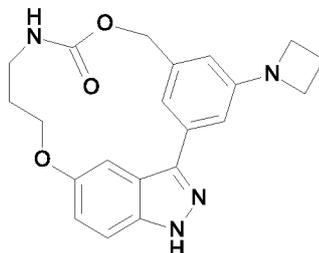
15 Пример 34 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для получения **примера 12**. Для реакции Бухвальда 4-пирролидин-1-илпиперидин использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-[4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 34**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 476$, $t_R = 1.59$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 476$, $t_R = 1.51$ мин

25 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12.85 (1H, m), 7.47 (1H, d, $J = 8.7$ Гц), 7.37 (3H, t, $J = 13.0$ Гц), 6.98 - 6.92 (2H, m), 5.28 (2H, m), 4.30 (2H, s), 3.85 (2H, m), 3.42 (1H, q, $J = 7.0$ Гц), 3.18 (3H, s), 2.88 - 2.82 (2H, m), 2.14 (2H, s), 2.04 (10H, m) м.д. Два протона были расположены под пиком ДМСО и здесь не указаны.

Пример 35: 4-(азетидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



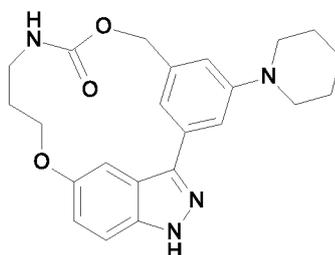
5 Пример 35 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для получения **примера 12**. Для реакции Бухвальда азетидин использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-(азетидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 35**.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 379, t_R = 2.08 мин

ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 379, t_R = 2.23 мин

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 12.78 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.48 - 7.44 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.25 (1H, s), 6.98 - 6.94 (1H, m), 6.88 - 6.87 (1H, m), 6.34 (1H, s), 5.20 (2H, s), 4.32 - 4.27 (2H, m), 3.90 (3H, t, J = 7.2 Гц), 3.15 (3H, m), 2.39 - 2.32 (2H, m), 2.06 (2H, s) м.д.

Пример 36: 4-(пиперидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



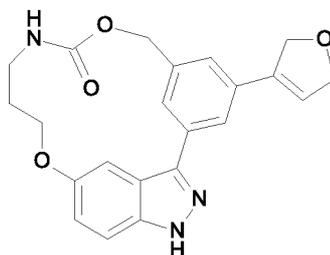
20 Пример 36 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме А**. Для реакции Бухвальда пиперидин использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-(пиперидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 36**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 407.2$, $t_R = 1.65$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 407.2$, $t_R = 2.48$ мин

1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО, $80^\circ C$) δ 12.79 (1H, s), 7.64 - 7.62 (1H, m), 7.48 - 7.44 (1H, d, $J = 8.4$ Гц), 7.38 - 7.32 (3H, m), 6.96 (1H, dd, $J = 2.3, 9.1$ Гц), 6.87 - 6.86 (1H, m), 5.22 (2H, s), 4.30 (2H, dd, $J = 7.6, 10.0$ Гц), 3.27 - 3.21 (4H, m), 3.20 - 3.11 (2H, m), 2.06 - 1.97 (2H, m), 1.71 - 1.64 (4H, m), 1.63 - 1.58 (2H, m) м.д.

Пример 37: 4-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



10

Пример 37 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме А**. Для реакции Сузуки 2-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 37**.

15

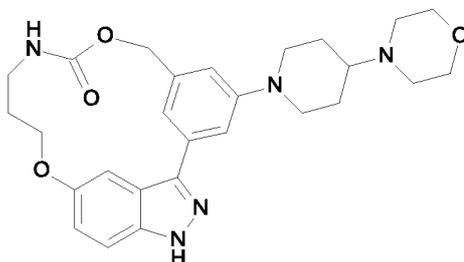
ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 392.2$, $t_R = 2.19$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 392.2$, $t_R = 2.19$ мин

1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО, $80^\circ C$) δ 12.94 (1H, s), 7.85 (2H, d, $J = 6.3$ Гц), 7.69 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J = 9.6$ Гц), 7.37 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J = 2.0$ Гц), 6.99 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9$ Гц), 6.55 - 6.52 (1H, m), 5.33 - 5.30 (2H, m), 5.00 - 4.96 (2H, m), 4.80 - 4.77 (2H, m), 4.35 - 4.29 (2H, m), 3.19 - 3.17 (2H, m), 1.99 (2H, s) м.д.

20

Пример 38: 4-[4-(морфолин-4-ил)пиперидин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



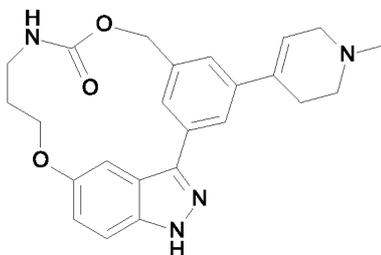
5 Пример 38 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме С, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для получения примера 12. Для реакции Бухвальда 4-(4-пиперидил)морфолин использовали с бромистым промежуточным соединением 34, получая 4-[4-(морфолин-4-ил)пиперидин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - пример 38.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 492.2$, $t_R = 1.48$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 492.2$, $t_R = 2.07$ мин

15 ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 12.79 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 5.8 Гц), 7.39- 7.29 (3H, m), 6.97 (1H, dd, J = 2.2, 9.1 Гц), 6.89 (1H, s), 5.22 (2H, s), 4.36 - 4.26 (2H, m), 3.87 - 3.75 (2H, m), 3.64 - 3.54 (4H, m), 3.23- 3.12 (2H, m), 2.88- 2.76 (2H, m), 2.57- 2.52 (4H, m), 2.41 - 2.29 (1H, m), 2.09 -1.88 (4H, m), 1.63 - 1.5 (2H, m) м.д.

20 **Пример 39:** 4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



25 Пример 39 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме А. Для реакции Сузуки 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин использовали с бромистым

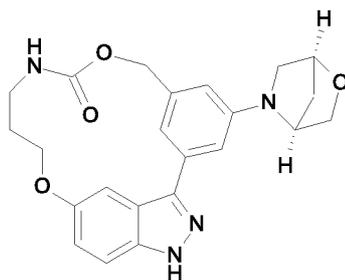
промежуточным соединением **34**, получая 4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 39**.

5 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 419.2$, $t_R = 1.49$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 419.2$, $t_R = 2.16$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО, 80°C) δ 12.95 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.71 - 7.69 (1H, m), 7.50 (1H, d, $J = 8.0$ Гц), 7.40 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J = 1.5$ Гц), 7.00 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9$ Гц), 6.28 - 6.25 (1H, m), 5.35 - 5.32 (2H, m), 4.32 (2H, dd, $J = 8.1, 9.0$ Гц), 3.94 - 3.91 (2H, m), 3.55 - 3.41 (2H, m), 3.25 - 3.17 (2H, m), 2.92 (3H, s), 2.90 - 2.84 (2H, m), 2.10 - 1.99 (2H, m) м.д.

Пример 40: 4-[(2S,5S)-2,5-диметилморфолин-4-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



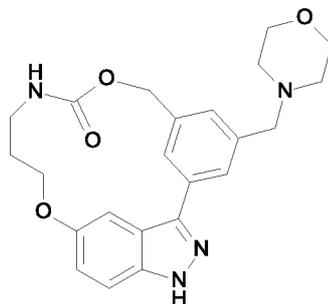
15 Пример 40 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для получения **примера 12**. Для реакции Бухвальда гидрохлорид (1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-[(2S,5S)-2,5-диметилморфолин-4-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 40**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 421.1$, $t_R = 2.06$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 421.2$, $t_R = 2.06$ мин

25 ¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12.78 (1H, s), 7.62 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J = 9.1$ Гц), 7.36 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.06 (1H, s), 6.97 - 6.95 (1H, m), 6.58 (1H, s), 5.21 (2H, m), 4.63 (2H, d, $J = 17.5$ Гц), 4.32 - 4.28 (2H, m), 3.82 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.58 - 3.56 (1H, m), 3.16 (2H, m), 3.10 (1H, m), 2.03 (2H, m), 1.98 - 1.95 (1H, m), 1.90 - 1.88 (1H, m) м.д.

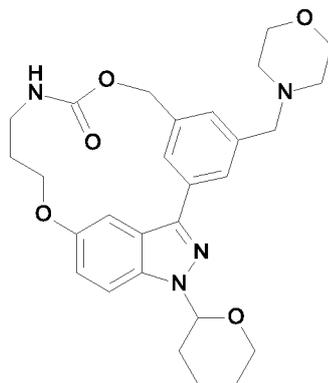
Пример 41: 4-[(морфолин-4-ил)метил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



5 Пример 41 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме С.

Получение промежуточного соединения 49: 4-[(морфолин-4-ил)метил]-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он

10



К раствору 4-бром-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.12,6.018,21]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - **примера 12** (100 мг, 0.21 ммоль) в смеси ТГФ/Н₂О 9/1 (4 мл) в закупоренной пробирке добавляли калий 1-трифторборатометилморфолин (87 мг, 0.42 ммоль) и карбонат цезия (205 мг, 0.63 ммоль) при КТ. Реакционную смесь дегазировали в течение 15 мин путем барботирования газообразного азота через раствор, затем добавляли ацетат палладия (2 мг, 0.01 ммоль) и Xphos (10 мг, 0.02 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 часов. Реакционной смеси давали охладиться до КТ и растворитель удаляли при пониженном давлении. EtOAc (50 мл) добавляли к остатку и суспензию фильтровали через целит. Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc (2x20 мл),

15

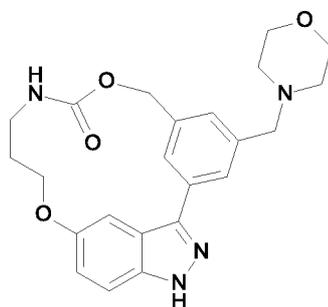
20

промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением желтого масла. Масло растирали с ацетонитрилом и диэтиловым эфиром с получением 4-[(морфолин-4-ил)метил]-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-

5 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **49** в виде бежевого порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 507$, $t_R = 1.74$ мин

Получение примера 41: 4-[(морфолин-4-ил)метил]-8,14-диокса-10,19,20-
10 он



Раствор 4-[(морфолин-4-ил)метил]-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **49** (60 мг, 0.13 ммоль) в ДХМ (2 мл) перемешивали при КТ в течение 6 часов.

15 Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением коричневого масла. К остатку добавляли ДХМ (20 мл) и насыщенный раствор бикарбоната (10 мл), после разделения органический слой экстрагировали с помощью ДХМ (2x10 мл), промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением желтого
20 масла. К маслу добавляли небольшое количество ацетонитрила и диэтилового эфира и образовавшийся осадок отфильтровывали с получением 4-[(морфолин-4-ил)метил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-
1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 41** в виде бежевого твердого вещества.

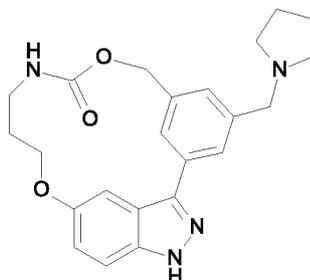
25 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 423$, $t_R = 1.42$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 423$, $t_R = 2.03$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12.89 (1H, s), 7.81 (2H, d, J = 11.8 Гц), 7.66 (1H, s), 7.50 - 7.47 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 1.9 Гц), 7.22 (1H, s), 6.98 (1H, dd, J = 2.4,

9.0 Гц), 5.29 - 5.26 (2H, m), 4.34 - 4.28 (2H, m), 3.63 (4H, m), 3.56 (2H, s), 3.18 (2H, s), 2.46 (4H, m), 2.06 - 2.03 (2H, m) м.д.

Пример 42: 4-[(пирролидин-1-ил)метил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



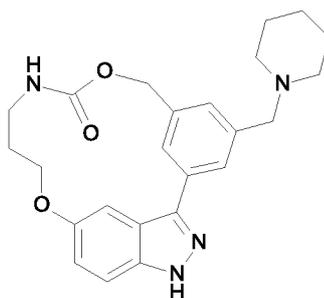
Пример 42 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для получения **примера 41**. Для реакции сочетания Сузуки трифтор[(пирролидин-1-ил)метил]борат калия использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-[(пирролидин-1-ил)метил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 42**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 407$, $t_R = 1.44$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 407$, $t_R = 2.12$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 12.88 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.66 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Гц), 7.35 (1H, d, J = 1.7 Гц), 7.22 (1H, s), 6.98 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 5.28 (2H, s), 4.32 (2H, dd, J = 8.1, 8.6 Гц), 3.69 (2H, s), 3.17 (2H, m), 2.54 (4H, m), 2.03 (2H, m), 1.75 (4H, m) м.д.

Пример 43: 4-[(пирролидин-1-ил)метил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



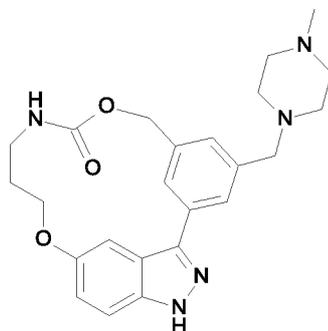
Пример 43 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для получения **примера 41**. Для реакции сочетания Сузуки трифтор[(пиперидин-1-ил)метил]борат калия использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-[(пирролидин-1-ил)метил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 43**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 421$, $t_R = 1.49$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 421$, $t_R = 2.33$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО, 80°C) δ 12.86 (1H, s), 7.86 (2H, m), 7.59 (1H, m), 7.48 (1H, d, $J = 8.4$ Гц), 7.37 (1H, d, $J = 2.1$ Гц), 7.25 (1H, m), 6.99 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9$ Гц), 5.30 (2H, s), 4.32 (2H, m), 3.19 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.62 (4H, m), 1.48 (2H, m) м.д. Некоторые протоны невидимы из-за присутствия разных конформаций. Структура подтверждена с помощью COSY.

Пример 44: 4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



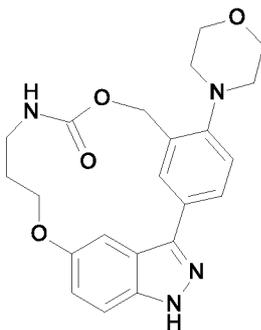
Пример 44 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для получения **примера 41**. Для реакции сочетания Сузуки трифтор[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]борат калия использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 44**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 436$, $t_R = 1.36$ мин (ток 20В)

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 436$, $t_R = 1.95$ мин (pH10, ток 20В)

^1H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО, 80°C) δ 12.89 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.66 (1H, m), 7.48 (1H, d, $J = 8.8$ Гц), 7.35 (1H, m), 7.20 (1H, m), 6.98 (1H, dd, $J = 2.3, 9.1$ Гц), 5.28 (2H, s), 4.31 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.17 (2H, m), 2.46 – 2.37 (8H, m), 2.20 (3H, s), 2.04 (2H, m) м.д.

5 **Пример 45:** 5-(морфолин-4-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



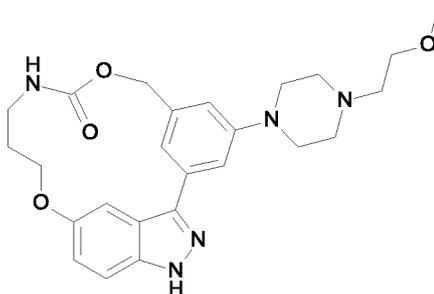
10 Пример 45 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме С. Для реакции сочетания Бухвальда морфолин использовали с бромистым промежуточным соединением **48**, получая 5-(морфолин-4-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 45**.

ЖХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 409$, $t_{\text{R}} = 2.17$ мин

15 ЖХМС метод G: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 409$, $t_{\text{R}} = 2.16$ мин

^1H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12.80 (1H, s), 7.89 - 7.86 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.49 - 7.45 (1H, m), 7.35 (1H, d, $J = 1.3$ Гц), 7.29 - 7.25 (1H, m), 6.97 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9$ Гц), 5.37 (2H, s), 4.31 (2H, dd, $J = 8.3, 8.6$ Гц), 3.78 (4H, m), 3.17 (2H, s), 2.91 (4H, m), 2.05 (2H, s) м.д.

20 **Пример 46:** 4-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Пример 46 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме А**. Для реакции Бухвальда 1-(2-метоксиэтил)пиперазин использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-[4-(2-

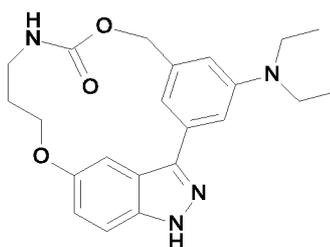
5 метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 46**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 466.2$, $t_R = 1.48$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 466.2$, $t_R = 2.06$ мин

10 ¹H ЯМР (400 МГц, *d6*-ДМСО, 80°C) δ 12.83 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.49 - 7.46 (1H, m), 7.40 (2H, s), 7.34 (1H, s), 6.99 - 6.91 (2H, m), 5.24 (2H, s), 4.33 - 4.27 (2H, m), 3.67 - 3.63 (2H, m), 3.17 - 3.08 (15H, m), 2.10 - 1.99 (2H, m) м.д.

Пример 47: 4-(диэтиламино)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



15

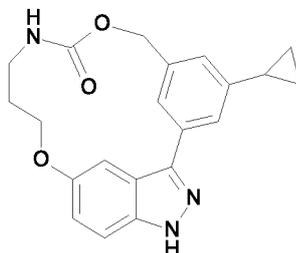
Пример 47 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме А**. Для реакции Бухвальда диэтиламин использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-(диэтиламино)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 47**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 395.2$, $t_R = 1.57$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 395.2$, $t_R = 2.48$ мин

25 ¹H ЯМР (400 МГц, *d6*-ДМСО, 80°C) δ 12.73 (1H, br s), 7.59 (1H, br s), 7.46 (1H, d, $J = 9.3$ Гц), 7.36 (1H, d, $J = 2.1$ Гц), 7.18 - 7.16 (2H, m), 6.95 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Гц), 6.63 (1H, s), 5.21 - 5.20 (2H, m), 4.32 - 4.27 (2H, m), 3.42 (4H, q, $J = 7.0$ Гц), 3.21 - 3.10 (2H, m), 2.08 - 1.96 (2H, m), 1.17 (6H, t, $J = 6.9$ Гц) м.д.

Пример 48: 4-циклопропил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



5 Пример 48 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**. Для реакции сочетания Сузуки трифтор[циклопропил]борат калия использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-циклопропил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 48**.

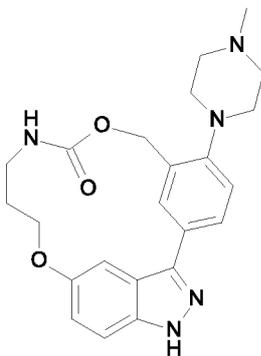
10 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 364$, $t_R = 2.40$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 364$, $t_R = 2.39$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО, 80°C) δ 12.87 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.64 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J = 9.1$ Гц), 7.33 (1H, d, $J = 2.1$ Гц), 6.99 (1H, s), 6.97 (1H, dd, $J = 9.0, 2.3$ Гц), 5.24 (2H, m), 4.30 (2H, m), 3.17 (2H, m), 2.03 (3H, m), 1.00 (2H, m), 0.74 (2H, m) м.д.

15

Пример 49: 5-(4-метилпиперазин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



20 Пример 49 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**. Для реакции сочетания Бухвальда 4-метилпиперазин использовали с бромистым промежуточным соединением **48**, получая 5-(4-метилпиперазин-1-

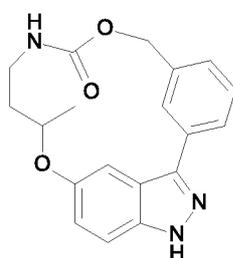
ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 49**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 422$, $t_R = 1.44$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 422$, $t_R = 2.13$ мин

5 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.01 - 7.99 (1H, m), 7.92 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Гц), 7.79 (1H, t, J = 6.1 Гц), 7.49 - 7.34 (4H, m), 7.04 (1H, dd, J = 2.3, 9.1 Гц), 5.51 - 5.47 (2H, m), 4.36 (2H, m), 3.74 - 3.63 (2H, m), 3.42 (4H, m), 3.21 (4H, m), 3.03 (3H, s), 2.12 (2H, m) м.д.

10 **Пример 50:** **13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**



15 Пример 50 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для получения **примера 8**.

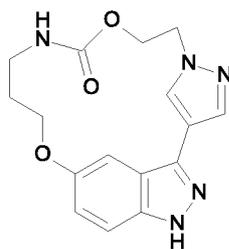
К раствору 13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она (330 мг, 0.78 ммоль) в дихлорметане (12 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1.19 мл, 15.65 ммоль) при КТ. Раствор затем
20 облучали микроволновым облучением (Biotage initiator+) в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при
25 пониженном давлении. Полученное твердое вещество растирали в диизопропиловом эфире и сушили с получением ожидаемого соединения 13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 50** в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 338$, $t_R = 2.25$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 338$, $t_R = 2.24$ мин

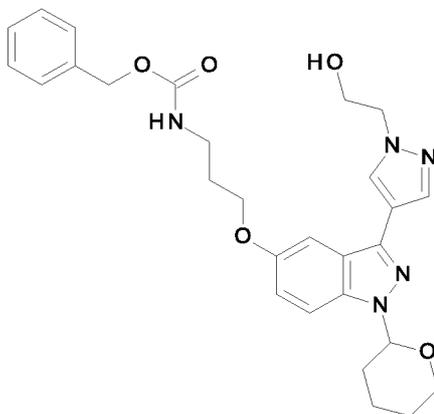
1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 13.12 (1H, s), 7.93 - 7.84 (3H, m), 7.47 (2H, dd, $J = 8.5, 15.8$ Гц), 7.27 (2H, d, $J = 7.0$ Гц), 6.97 (1H, dd, $J = 2.1, 8.9$ Гц), 5.75 (1H, d, $J = 12.1$ Гц), 4.81 (1H, d, $J = 12.5$ Гц), 4.57 (1H, dd, $J = 6.0, 9.2$ Гц), 3.59 - 3.54 (1H, m), 2.93 - 2.86 (1H, m), 2.47-2.33 (1H, m), 1.41 - 1.38 (4H, m) м.д.

Пример 51: **8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он**



Пример 51 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме С.

Получение промежуточного соединения 50: бензил *N*-[3-({3-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ил}окси)пропил]карбамат

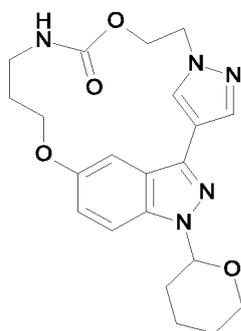


К раствору бензил-*N*-(3-{{3-йод-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ил}окси}пропил)карбамата **26** (0.535 г, 1.0 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (1 мл) при КТ добавляли сложный пинаколовый эфир 1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-бороновой кислоты (0.286 г, 1.2 ммоль), K_3PO_4 (0.637 г, 3.0 ммоль), XPhos (0.048 г, 0.1 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (0.058 г, 0.05 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали под микроволновым облучением при 120°C в течение 1 ч. Остаток разбавляли насыщенным раствором хлорида

натрия и два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические
слои сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли при
пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-
хроматографии (25 г силикагеля Macherey Nagel) (циклогексан – этилацетат 3 /
EtOH 1, от 1:0 до 1:1) с получением бензил N-[3-({3-[1-(2-гидроксиэтил)-1Н-
5 пиразол-4-ил]-1-(оксан-2-ил)-1Н-индазол-5-ил}окси)пропил]карбамата **50** в виде
желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 520.2$, $t_R = 2.56$ мин

Получение промежуточного соединения 51:

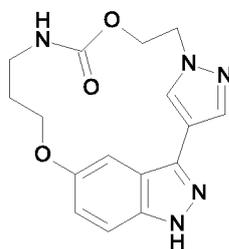


10

К раствору бензил N-[3-({3-[1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-1-(оксан-
2-ил)-1Н-индазол-5-ил}окси)пропил]карбамата **50** (0.380 г, 0.73 ммоль) в
безводном ацетонитриле (146 мл) при КТ добавляли карбонат цезия (1.430 г,
4.39 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при
15 90°C в течение 36 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат
концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью
колоночной флэш-хроматографии (15 г силикагеля Macherey Nagel)
(циклогексан – этилацетат 3 / EtOH 1, от 1:0 до 3:7) с получением 19-(оксан-2-
ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-
20 1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-она **51** в виде белого твердого вещества.

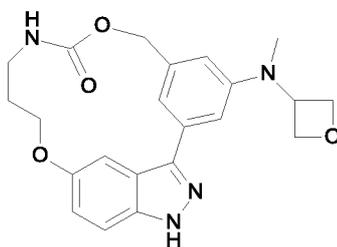
ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 412.2$, $t_R = 2.20$ мин

Получение **Примера** **51:** **8,14-диокса-4,5,10,19,20-**
пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-
гексаен-9-он



- 5 К раствору 19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20-
пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-
гексаен-9-она **51** (0.155 г, 0.38 ммоль) в ДХМ (3 мл) при КТ добавляли ТФУ
(0.561 мл, 7.53 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь
перемешивали под микроволновым облучением при 80°C в течение 1 ч 30 мин.
- 10 Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли
насыщенным раствором бикарбоната натрия и два раза экстрагировали
этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным
сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток
очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (15 г силикагеля
15 Macherey Nagel) (циклогексан – этилацетат 3 / EtOH 1, от 9:1 до 0:1) с
получением твердого вещества (70 мг), которое растирали в диизопропиловом
эфире и отфильтровывали с получением 8,14-диокса-4,5,10,19,20-
пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-
гексаен-9-она - **примера 51** в виде белого твердого вещества.
- 20 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 328.1$, $t_R = 1.68$ мин
 ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 328.1$, $t_R = 1.68$ мин
 ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 12.82 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.86 (1H, t, J = 6.1
Гц), 7.77 (1H, d, J = 0.6 Гц), 7.44 - 7.41 (1H, m), 7.07 (1H, d, J = 2.3 Гц), 6.94 (1H,
dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 4.53 - 4.49 (2H, m), 4.38 - 4.28 (4H, m), 3.14 - 3.09 (2H, m),
25 1.86 (2H, q, J = 8.7 Гц) м.д.

Пример 52: 4-[метил(оксетан-3-ил)амино]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



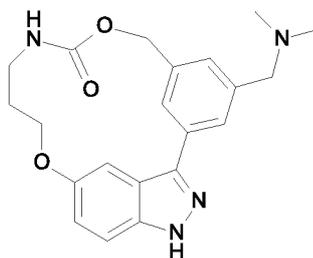
5 Пример 52 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**. Для реакции Бухвальда N-метилоксетан-3-амин использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-[метил(оксетан-3-ил)амино]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 52**.

10 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 409$, $t_R = 2.04$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 409$, $t_R = 2.06$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, d6-DMCO) δ 12.81 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.34 (2H, s), 7.13 (1H, s), 6.98 – 6.95 (1H, m), 6.64 (1H, s), 5.22 (2H, m), 4.84 – 4.81 (2H, m), 4.77 - 4.74 (1H, m), 4.65 – 4.64 (2H, m), 4.32 – 4.28 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.96 (3H, s), 2.03 (2H, m) м.д.

15 **Пример 53:** 4-[(диметиламино)метил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



20 Пример 53 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**. Для реакции сочетания Сузуки (диметиламино)метилтрифторборат калия использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-[(диметиламино)метил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 53**.

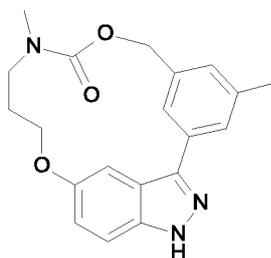
25

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 381$, $t_R = 1.39$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 381$, $t_R = 2.03$ мин

1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 12.93 (1H, s), 7.87 (2H, m), 7.70 - 7.66 (1H, m), 7.51 - 7.47 (1H, m), 7.36 (1H, d, $J = 2.1$ Гц), 7.25 (1H, s), 6.99 (1H, dd, $J = 2.3$, 9.1 Гц), 5.30 - 5.26 (2H, m), 4.34 - 4.30 (2H, m), 3.73 (2H, m), 3.17 (2H, s), 2.40 - 2.33 (6H, m), 2.06 (2H, s) м.д.

Пример 54: 4,10-диметил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он

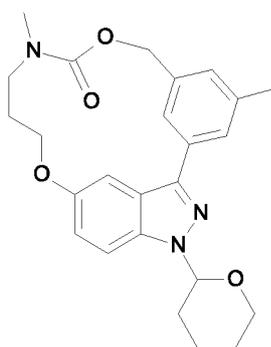


10

Пример 54 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме F.

Получение промежуточного соединения 52: 4,10-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он

15



К смеси 4-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - **примера 18** (115 мг, 0.273 ммоль) в ТГФ (2.5 мл) при 0°C добавляли 60% дисперсию NaH в масле (8 мг, 0.328 ммоль) и MeI (20 мкл, 0.328 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Добавляли дополнительное количество 60% дисперсии NaH в масле (8 мг, 0.328 ммоль) и MeI (20 мкл, 0.328 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи

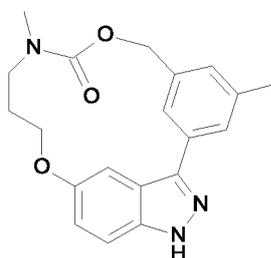
20

при КТ. Растворитель удаляли при пониженном давлении, добавляли EtOAc и воду. Слои разделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические

слои объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 4,10-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **52** в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 436.2$, $t_R = 3.15$ мин

Получение Примера 54: 4,10-диметил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



К смеси 4,10-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **52** (150 мг; 0.345 ммоль) в ДХМ (2.5 мл) добавляли ТФУ (132 мкл, 1.723 ммоль).

15 Реакционную смесь перемешивали в условиях микроволнового облучения при 80°C в течение 60 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении, смесь растворяли в EtOAc и промывали 1 н. насыщенным раствором NaHCO₃ (pH=7) и затем водой. Органический слой концентрировали при пониженном давлении, масло очищали с помощью хроматографии, используя 10 г SiO₂ колонку с элюированием смесями ДХМ/MeOH, от 100/0 до 95/5. Целевые фракции объединяли, но продукт был недостаточно чистым, в связи с чем его повторно очищали с помощью хроматографии, используя 10 г SiO₂ колонку с элюированием циклогексан/этилацетат, от 70/30 до 50/50. Целевые фракции объединяли, растворитель удаляли при пониженном давлении, и полученное

25 масло затем растирали с пентаном. Твердое вещество отфильтровывали и нагревали в горячей воде, затем его отфильтровывали и сушили в высоком вакууме с получением 4,10-диметил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - примера **54** в виде белого порошка.

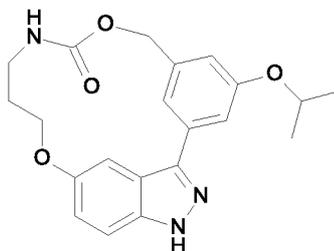
ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 352.2$, $t_R = 2.49$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 352.2$, $t_R = 2.49$ мин

1H ЯМР анализ показал присутствие ротамеров.

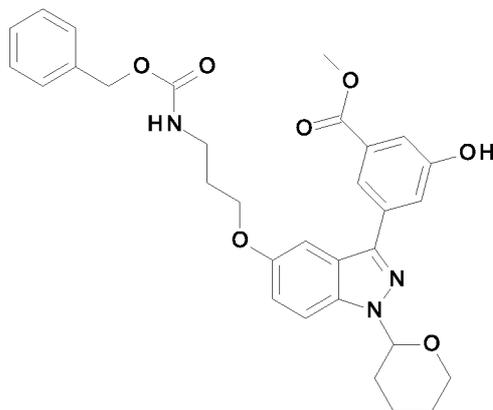
1H ЯМР (400 МГц, *d6*-ДМСО) δ 13.11 - 13.05 (1H, m), 7.68 (2H, d, $J = 13.7$ Гц), 7.51 - 7.47 (1H, m), 7.20 - 7.12 (2H, m), 6.99 (1H, dd, $J = 2.2, 9.0$ Гц), 5.82 (0.75H, d, $J = 13.3$ Гц), 5.15 (0.25H, s), 4.78 (0.75H, d, $J = 13.5$ Гц), 4.43 - 4.35 (0.75H, m), 4.28 - 4.12 (1.25H, m), 3.94 - 3.84 (0.75H, m), 3.47 - 3.39 (0.25H, m), 3.04 - 3.03 (3H, m), 2.91 - 2.82 (1.25H, m), 2.41 - 2.39 (4H, m), 2.27 - 2.16 (0.25H, m), 1.77 - 1.70 (0.75H, m) м.д.

10 **Пример 55:** **4-(пропан-2-илокси)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**



15 Пример 54 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме F.

Получение промежуточного соединения 53: метил 3-[5-[3-(бензилоксикарбониламино)прокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-5-гидроксibenzoат

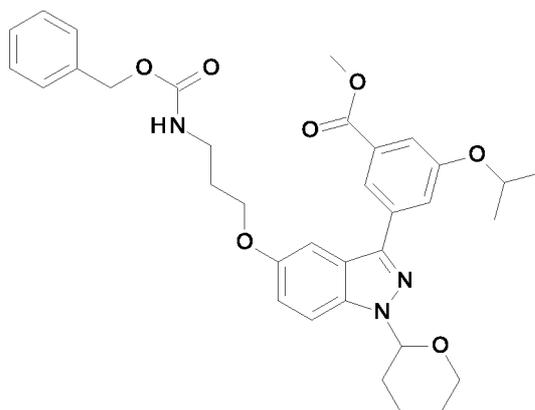


20 К дегазированному раствору бензил N-[3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропил]карбамата **26** (2.876 г, 5.372 ммоль), метил 3-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (2.988 г,

10.473 ммоль), XPhos (256 мг, 0.537 ммоль) и K_3PO_4 (3.421 г, 16.116 ммоль) в диоксане (40.0 мл) и воде (10.0 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (311 мг, 0.269 ммоль). Полученный в результате мутный коричневый раствор дегазировали с помощью газообразного азота в течение 5 минут и разделяли на три партии, затем герметизировали и каждую партию нагревали до $120^\circ C$ под микроволновым облучением в течение 1 ч. Смесь вливали в воду (50 мл), добавляли EtOAc (100 мл), и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 100 мл) и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl (1 x 50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное в результате сырое вещество (коричневое масло, 4.1 г) очищали с помощью колоночной хроматографии (220 г Macherey Nagel SiO_2 , 100 мл/мин, CyH/EtOAc от 100:0 до 60:40) с получением метил 3-[5-[3-(бензилоксикарбониламино)пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-5-гидрокси-бензоата **53** в виде коричневого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 560.1$, $t_R = 2.97$ мин

Получение промежуточного соединения 54: метил 3-[5-[3-(бензилоксикарбониламино)пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-5-изопропокси-бензоат

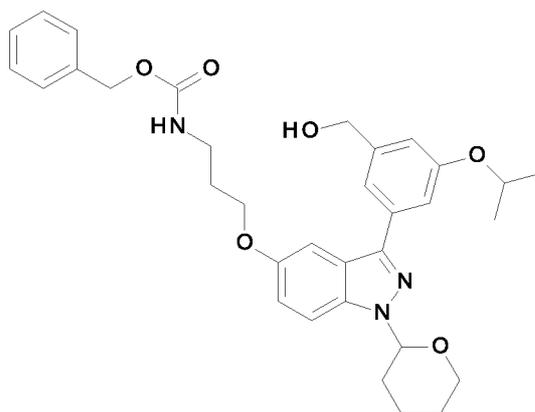


К раствору метил 3-[5-[3-(бензилоксикарбониламино)пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-5-гидроксибензоата **53** (2.800 г, 5.004 ммоль) и K_2CO_3 (1.729 г, 12.510 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (25.0 мл) добавляли 2-бромпропан (940 мкл, 1.231 мг, 10.008 ммоль). Полученный в результате мутный коричневый раствор нагревали при $70^\circ C$ в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (20 мл), добавляли EtOAc (50 мл) и фазы

разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл) и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl (1 x 20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное в результате сырое вещество (коричневое твердое вещество, 3.5 г) очищали с помощью колоночной хроматографии (120 г Macherey Nagel SiO₂, CyH/EtOAc от 100:0 до 70:30) с получением метил 3-[5-[3-(бензилоксикарбониламино)пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-5-изопропокси-бензоата **54** в виде коричневого твердого вещества.

10 ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 602.3, t_R = 3.48 мин

Получение промежуточного соединения 55: бензил N-[3-[3-(гидроксиметил)-5-изопропокси-фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамат



15 К раствору метил 3-[5-[3-(бензилоксикарбониламино)пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-5-изопропоксибензоата **54** (3.000 г, 4.986 ммоль) в ТГФ (50.0 мл) при 0°C по каплям добавляли LiAlH₄ (1.0 М в ТГФ, 9.97 мл, 9.972 ммоль). Полученный в результате коричневый раствор перемешивали при 0°C в течение 15 минут, затем при комнатной температуре в течение 1 ч.

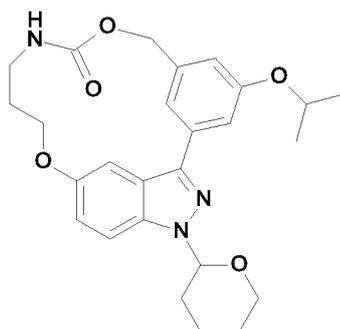
20 Реакционную смесь осторожно гасили насыщенным водным раствором соли Рошелля (20 мл), добавляли EtOAc (50 мл) и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл) и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl (1 x 50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого бензил N-[3-[3-(гидроксиметил)-5-изопропокси-фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-

25

ил]оксипропил]карбамата **55** в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 574.2$, $t_R = 3.06$ мин

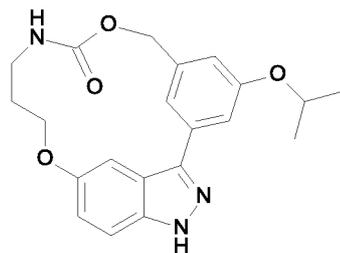
5 **Получение промежуточного соединения 56: 19-(оксан-2-ил)-4-(пропан-2-илокси)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**



К раствору бензил N-[3-[3-[3-(гидроксиметил)-5-изопропокси-фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата **55** (100 мг, 0.174 ммоль) в MeCN (18.0 мл) добавляли Cs₂CO₃ (341 мг, 1.046 ммоль). Полученную в результате мутную желтую смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное в результате сырое вещество (желтое масло, 100 мг) очищали с помощью колоночной хроматографии (4 г Macherey Nagel SiO₂, 15 мл/мин, CH₂Cl₂/MeOH, от 100:0 до 98:2) с получением 19-(оксан-2-ил)-4-(пропан-2-илокси)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **56** в виде прозрачного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 466.2$, $t_R = 3.03$ мин

20 **Получение Примера 55: 4-(пропан-2-илокси)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**



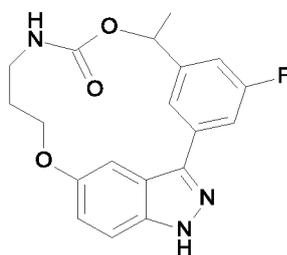
К раствору 19-(оксан-2-ил)-4-(пропан-2-илокси)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **56** (54 мг, 0.116 ммоль) в CH₂Cl₂ (5.0 мл) добавляли ТФУ (300 мкл, 447 мг, 3.920 ммоль). Пробирку, содержащую полученный в результате прозрачный желтый раствор герметизировали и нагревали до 50°C под микроволновым облучением в течение 3 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (1 мл), и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (3 x 5 мл) и объединенные органические экстракты промывали водой (1 x 5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное в результате сырое вещество (бледно-желтое масло, 49 мг) растирали с *i*Pr₂O с получением 4-(пропан-2-илокси)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 55** в виде белого аморфного твердого вещества.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 382.1, t_R = 2.41 мин

ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 382.2, t_R = 2.40 мин

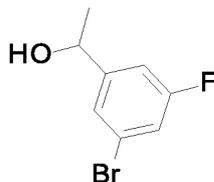
¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-DMCO, 80°C) δ 7.66 (brs, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 6.98 (dd, *J* = 2.4, 9.0 Гц, 1H), 6.85 (brs, 1H), 5.24 (brs, 1H), 4.72 - 4.63 (sept, *J* = 5.9 Гц, 1H), 4.33 - 4.29 (m, 2H), 3.19 - 3.15 (m, 2H), 2.04 - 2.02 (m, 2H), 1.35 - 1.33 (m, 6H) м.д. В этом растворителе не были видны два лабильных протона.

Пример 56: 4-фтор-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Пример 56 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме А**.

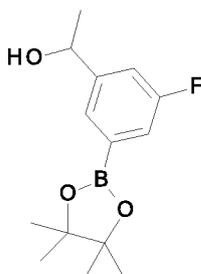
Получение промежуточного соединения 57: 1-(3-бром-5-фторфенил)этанол



К охлажденному раствору 3-бром-5-фторбензальдегида (1.5 г, 7.389 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (19 мл) по каплям добавляли раствор бромида метилмагния 3М в диэтиловом эфире (4.93 мл, 14.778 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин и при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и затем экстрагировали этилацетатом (2 х). Объединенные органические слои промывали водой и затем соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя смесями циклогексан/этилацетат-EtOH (3-1): от 100/0 до 80/20, с получением 1-(3-бром-5-фторфенил)этанола **57** в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = масса не обнаружена, t_R = 2.32 мин

Получение промежуточного соединения 58: 1-[3-фтор-5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этанол

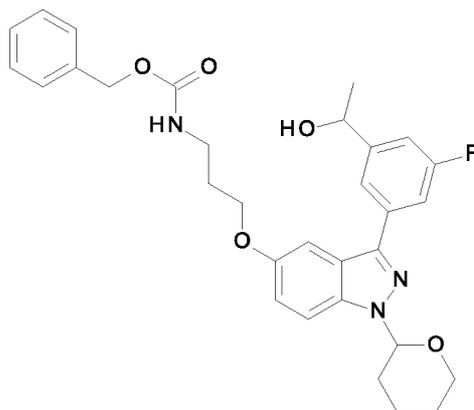


К дегазированному раствору 1-(3-бром-5-фторфенил)этанола **57** (1.196 г, 5.461 ммоль), бис(пинаколато)дибора (2.080 г, 8.192 ммоль) и ацетата калия (2.144 г, 21.844 ммоль) в диоксане (17 мл) в закупоренной пробирке добавляли PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0.446 г, 0.546 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит на ватманской бумаге и промывали этилацетатом. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3 х). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом

натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этанола **58** в виде черного масла.

ЖХМС метод F: m/z не обнаружено, $t_R = 2.65$ мин.

5 **Получение промежуточного соединения 59: бензил N-[3-[3-[3-фтор-5-(1-гидроксиэтил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамат**



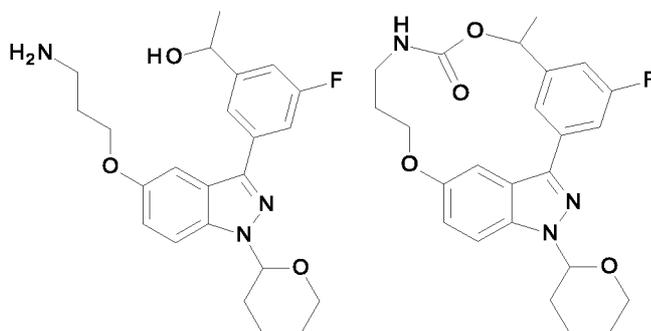
10 К дегазированному раствору бензил N-[3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропил]карбамата **26** (1.462 г, 2.734 ммоль), 1-[3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этанола **58** (1.453 г, 5.466 ммоль), трикалийфосфата (1.742 г, 8.202 ммоль) и xPhos (0.130 г, 0.274 ммоль) в диоксане (14.6 мл) и воде (8.8 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0.158 г, 0.137 ммоль). Реакционную смесь облучали микроволновым облучением (Biotage initiator+) при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и целит промывали этилацетатом. Фильтрат затем разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3x). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении.

20 Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя смесями ДХМ/этилацетат, от 100/0 до 80/20, с получением бензил N-[3-[3-[3-фтор-5-(1-гидроксиэтил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата **59** в виде кремового твердого вещества.

Выход: 780 мг промежуточного соединения 59 (50%)

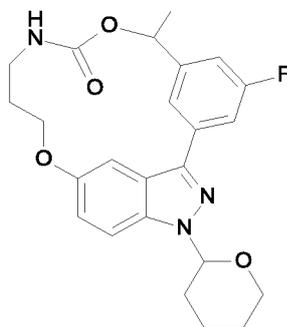
25 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 548$, $t_R = 3.07$ мин

Получение промежуточного соединения 60: 1-[3-[5-(3-аминопропокси)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-5-фторфенил]этанол и 4-фтор-7-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Суспензию бензил N-[3-[3-[3-фтор-5-(1-гидроксиэтил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата **59** (0.780 г, 1.426 ммоль) и карбоната цезия (2.781 г, 8.556 ммоль) в ацетонитриле (300 мл) нагревали при 90°C в течение 16 ч. ЖХМС анализ показал образование целевого продукта, но исходное вещество оставалось и наблюдалось образование 1-[3-[5-(3-аминопропокси)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-5-фторфенил]этанола. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, и затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением смеси 1-[3-[5-(3-аминопропокси)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-5-фторфенил]этанола (66 %) и 4-фтор-7-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она (26 %) (0.667 г, 1.426 ммоль (предположительно)) в виде оранжевого масла. Сырой продукт не очищали, а переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

Получение промежуточного соединения 61: 4-фтор-7-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



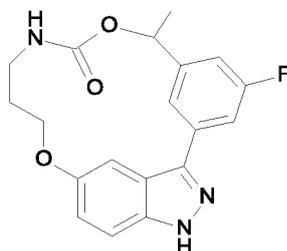
5 К раствору 1-[3-[5-(3-аминопропокси)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-5-фторфенил]этанола и 4-фтор-7-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она **60** (0.567 г, 1.373 ммоль) в DMA (350 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (0.245 г, 1.510 ммоль).
10 Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов, затем при 90°C в течение 22 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор NaHCO₃. Смесь экстрагировали этилацетатом (2 х). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия,
15 фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя смесями циклогексан/этилацетат – EtOH (3-1): от 100/0 до 70/30, с получением кремового твердого вещества. Твердое вещество растирали с диизопропиловым эфиром с получением 4-фтор-7-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **61** в виде белого твердого вещества.

Выход: 100 мг промежуточного соединения 61 (14%)

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 440, t_R = 2.96 мин

Получение примера 56: 4-фтор-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



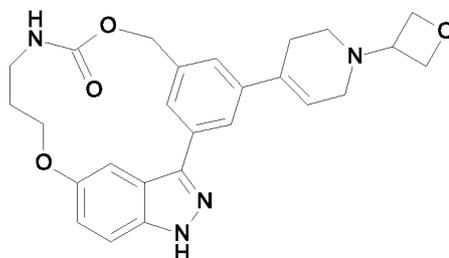
5 К раствору 4-фтор-7-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **61** (100 мг, 0.228 ммоль) в ДХМ (16 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (350 мкл, 4.560 ммоль) при КТ. Реакционную смесь облучали в условиях микроволнового облучения (Biotage initiator). Твердое вещество растирали с
10 диизопропиловым эфиром с получением 4-фтор-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 56** в виде кремового твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 356$, $t_R = 2.33$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 356$, $t_R = 2.32$ мин

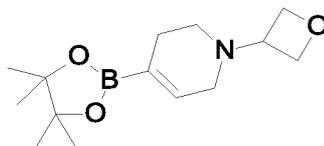
15 ¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.26 (1H, s), 8.01 – 7.98 (1H, m), 7.69 (1H, s), 7.59 – 7.56 (1H, m), 7.53 – 7.50 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.22 – 7.18 (1H, m), 7.02 – 6.99 (1H, m), 5.91 – 5.86 (1H, m), 4.35 – 4.28 (2H, m), 3.56 – 3.49 (1H, m), 2.79 – 2.72 (1H, m), 2.21 – 2.16 (1H, m), 1.77 – 1.71 (1H, m), 1.61 – 1.58 (3H, d) м.д.

Пример 57: 4-[1-(оксетан-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



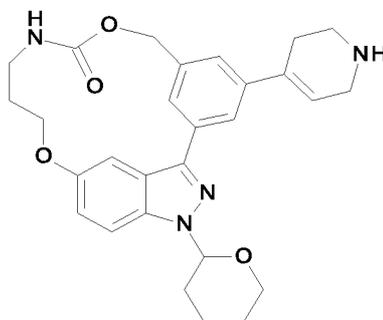
Пример 57 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме С.

Получение промежуточного соединения 62: 1-(оксетан-3-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин



К раствору 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (370 мг, 1.77 ммоль) в ДХМ (9 мл) добавляли триэтиламин (245 мкл, 1.77 ммоль) и 3-бромоксетан (750 мг, 5.5 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением 1-(оксетан-3-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридина **62** (500 мг, 1.77 предположительно) в виде оранжевого масла. На следующей стадии соединение использовали без дополнительной очистки.

Получение промежуточного соединения 63: 19-(оксан-2-ил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он

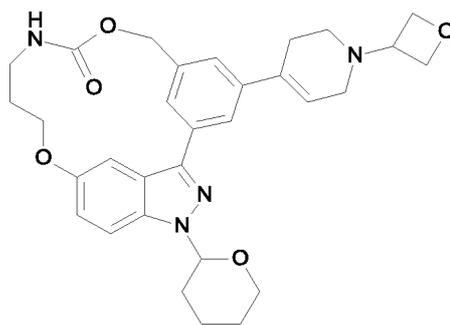


К раствору 4-бром-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - промежуточного соединения **34** (260 мг, 0.53 ммоль) в смеси диоксан/вода (15/1.5 мл) добавляли 1-(оксетан-3-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин **62** (300 мг, 1.06 ммоль предположительно) и K₃PO₄ (337 мг, 1.59 ммоль). Смесь дегазировали в течение 10 минут, затем добавляли Pd(dppf)Cl₂. ДХМ (17 мг, 0.021 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение 20 часов. Мониторинг с помощью ЖХМС анализ показал образование ожидаемого продукта без оксетана. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли дополнительное

количество 1-(оксетан-3-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридина (200 мг, 0.71 ммоль предположительно) и K_3PO_4 (168 мг, 0.79 ммоль). Смесь дегазировали в течение 10 минут и добавляли дополнительное количество $Pd(dppf)Cl_2$. ДХМ (8 мг, 0.0098 ммоль). Смесь нагревали при $90^\circ C$ в течение 1 дня. Реакционную смесь фильтровали через целит, разбавляли $EtOAc$ (50 мл) и водой (50 мл). После отделения водный слой экстрагировали с помощью $EtOAc$ (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной (Macherey Nagel, 25 г) хроматографии, используя смеси ДХМ/($MeOH/NH_3$) (от 100/0 до 90/10). Целевые фракции собирали, объединяли и упаривали с получением 19-(оксан-2-ил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **63** в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 489$, $t_R = 1.81$ мин

Получение промежуточного соединения 64: 19-(оксан-2-ил)-4-[1-(оксетан-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он

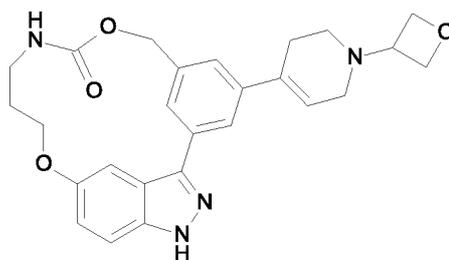


К раствору 19-(оксан-2-ил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **63** (289 мг, 0.59 ммоль) в сухом ТГФ (15 мл) добавляли оксетан-3-он (212 мг, 2.95 ммоль). Смесь охлаждали до $0^\circ C$ и затем добавляли трис(ацетокси)борогидрид натрия (248 мг, 1.18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили 1М раствором Na_2CO_3 (~ 7 мл, $pH = 8$) и затем

смесь разбавляли EtOAc (50 мл). После отделения водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Macherey Nagel, 15 г) с использованием смесей ДХМ/MeOH (от 100/0 до 97/3) в качестве элюента с получением 19-(оксан-2-ил)-4-[1-(оксетан-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **64** в виде белых кристаллов.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 545$, $t_R = 1.84$ мин

Получение примера 57: 4-[1-(оксетан-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



К раствору 19-(оксан-2-ил)-4-[1-(оксетан-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **64** (82 мг, 0.15 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (107 мкл, 1.4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь затем нагревали при 40°C в течение 4 часов. Добавляли дополнительное количество трифторуксусной кислоты (26 мкл, 0.35 ммоль), и реакцию смесь нагревали при 40°C в течение 3 часов и при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (25 мл) и насыщенным раствором NaHCO₃ (25 мл). После отделения водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт растирали в ацетонитриле, отфильтровывали и твердое вещество несколько раз промывали ацетонитрилом с получением 4-[1-(оксетан-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]-8,14-диокса-

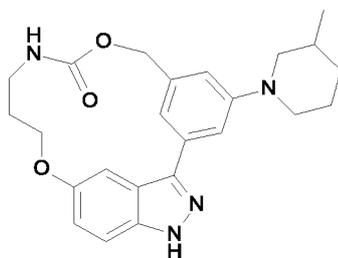
10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 57** в виде кремового порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 461$, $t_R = 1.49$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 461$, $t_R = 2.19$ мин

5 ¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО, 80°C) δ 12.89 (1H, m), 7.90 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.67 (1H, m), 7.48 (1H, d, $J = 9.5$ Гц), 7.35 (2H, m), 6.98 (1H, dd, $J = 1.5, 8.9$ Гц), 6.23 (1H, m), 5.29 (2H, m), 4.61 (2H, t, $J = 6.5$ Гц), 4.55 (2H, t, $J = 5.9$ Гц), 4.31 (2H, t, $J = 9.3$ Гц), 3.65 (1H, t, $J = 6.1$ Гц), 3.18 (2H, m), 3.09 (2H, m), 2.61 (2H, m), 2.57 (2H, m), 2.04 (2H, m) м.д.

10 **Пример 58:** **4-(3-метилпиперидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**



15 Пример 58 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**. Для реакции Бухвальда 3-метилпиперидин использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-(3-метилпиперидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 58**.

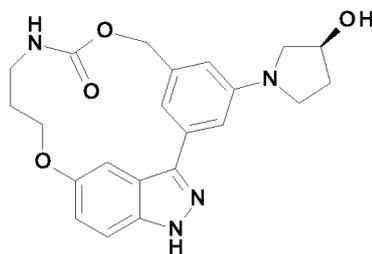
ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 421.2$, $t_R = 1.88$ мин

20 ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 421.2$, $t_R = 2.66$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 7.69 - 7.56 (1H, m), 7.48 - 7.45 (1H, m), 7.38 - 7.31 (3H, m), 6.95 (1H, dd, $J = 2.4, 9.0$ Гц), 6.87 - 6.86 (1H, m), 5.24 - 5.20 (2H, m), 4.30 (2H, dd, $J = 8.0, 9.1$ Гц), 3.22 - 3.1 (2H, m), 3.07 (6H, s), 2.79 - 2.68 (1H, m), 2.07 - 1.98 (2H, m) 1.83 - 1.74 (3H, m), 1.7 - 1.55 (1H, m), 1.19 - 1.05 (1H, m) м.д. NH протон индазола не был виден в этом растворителе.

25

Пример 59: 4-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



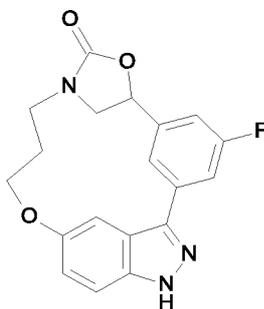
5 Пример 59 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей
Схеме С. Для реакции Бухвальда (3S)-пирролидин-3-ол использовали с
 бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-[(3S)-3-
 гидроксипирролидин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он -
 10 **пример 59.**

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 409.2$, $t_R = 1.98$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 409.2$, $t_R = 1.96$ мин

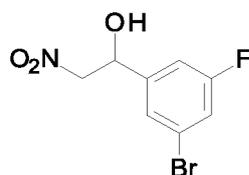
15 ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 12.84 (1H, m), 7.61 - 7.60 (1H, m), 7.48 - 7.45
 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 2.1 Гц), 7.21 - 6.93 (3H, m), 6.47 (1H, s), 5.25 - 5.21 (2H,
 m), 4.88 - 4.66 (1H, m) 4.48 - 4.45 (1H, m), 4.32 - 4.27 (2H, m), 3.53 - 3.32 (3H, m),
 3.20 - 3.16 (3H, m), 2.16 - 2.07 (1H, m), 2.02 - 1.94 (3H, m) м.д.

Пример 60: 4-фтор-8,14-диокса-10,19,20-
 триазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}]тетракоза-
 1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



20 Пример 60 получали в соответствии с путем синтеза, описанным ниже.

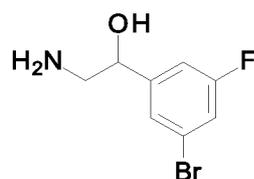
Получение промежуточного соединения 65: 1-(3-бром-5-фторфенил)-2-нитроэтан-1-ол



К перемешиваемому раствору 3-бром-5-фторбензальдегида (2 г, 10 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям при 0°C добавляли нитрометан (0.536 мл, 10 ммоль) и затем по каплям добавляли 1 н. раствор гидроксида натрия (10 мл, 10 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Раствор гасили раствором уксусной кислоты (12 мл). К полученной в результате смеси добавляли воду (25 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (4 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соляным раствором (2 x 50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением коричневого/оранжевого масла. Этот остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Macherey Nagel, 120 г) с градиентным элюированием: циклогексан/EtOAc 0-30 % с получением 1-(3-бром-5-фторфенил)-2-нитроэтан-1-ола **65** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M-H]^- = 262.2$, $t_R = 2.28$ мин

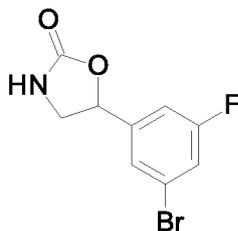
Получение промежуточного соединения 66: 2-амино-1-(3-бром-5-фторфенил)этан-1-ол



К раствору 1-(3-бром-5-фторфенил)-2-нитроэтан-1-ола **65** (6.2 г, 15.2 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли никель Ренея® (2 г) и 0.5 мл уксусной кислоты. В смесь барботировали водород в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель фильтрата удаляли при пониженном давлении с получением 2-амино-1-(3-бром-5-фторфенил)этан-1-ола **66**, которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 236$, $t_R = 1.12$ мин

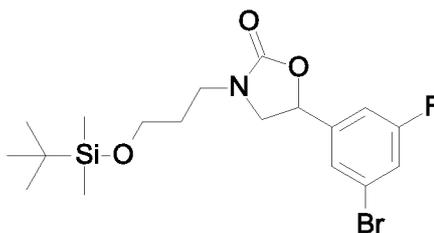
Получение промежуточного соединения 67: 5-(3-бром-5-фторфенил)-1,3-оксазолидин-2-он



К раствору 2-амино-1-(3-бром-5-фторфенил)этан-1-ола **66** (1.75 г , 1.75 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (1.34 г, 8.25 ммоль) и имидазол (0.561 г, 8.25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage, элюируя смесями циклогексан/этилацетат (3-1): от 100/0 до 70/30, с получением белого твердого вещества в качестве 5-(3-бром-5-фторфенил)-1,3-оксазолидин-2-она **67**.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 262.0, t_R = 2.07 мин

Получение промежуточного соединения 68: 5-(3-бром-5-фторфенил)-3-{3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]пропил}-1,3-оксазолидин-2-он

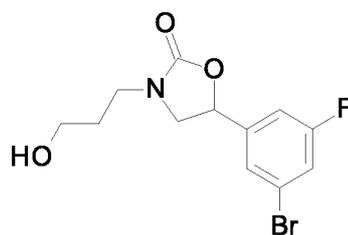


К перемешиваемому раствору 5-(3-бром-5-фторфенил)-1,3-оксазолидин-2-она **67** (1.6 г, 6.1 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли гидрид натрия (0.366 г, 9.1 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Затем к смеси добавляли раствор (3-бромпропокси)(трет-бутил)диметилсилана (1.5 г, 6.1 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор гасили насыщенным раствором хлорида аммония (25 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (4 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным

соляным раствором (2 x 50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением коричневого/оранжевого масла. Этот остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Macherey Nagel, 24 г) с градиентным элюированием: циклогексан/EtOAc 0-50 % с получением 5-(3-бром-5-фторфенил)-3-{3-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]пропил}-1,3-оксазолидин-2-она **68** в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 434.0$, $t_R = 3.42$ мин

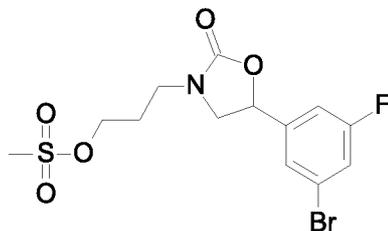
10 Получение промежуточного соединения 69: 5-(3-бром-5-фторфенил)-3-(3-гидроксипропил)-1,3-оксазолидин-2-он



К раствору 5-(3-бром-5-фторфенил)-3-{3-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]пропил}-1,3-оксазолидин-2-она **68** (0.8 г, 1.85 ммоль предположительно) в тетрагидрофуране (50 мл) порциями добавляли фторид тетра-*n*-бутиламмония 1.0 М в ТГФ (1.85 мл, 1.85 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (100 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (100 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (24 г силикагеля, BIOTAGE) (циклогексан – этилацетат, от 100/0 до 50/50) с получением 5-(3-бром-5-фторфенил)-3-(3-гидроксипропил)-1,3-оксазолидин-2-она **69** в виде бежевого порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 320.0$, $t_R = 2.02$ мин

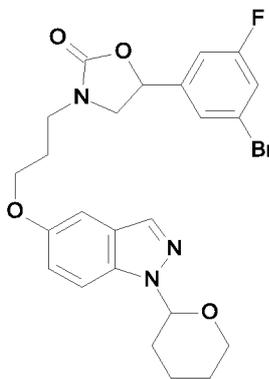
Получение промежуточного соединения 70: 3-[5-(3-бром-5-фторфенил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пропилметансульфонат



К раствору 5-(3-бром-5-фторфенил)-3-(3-гидроксипропил)-1,3-оксазолидин-2-она **69** (0.5 г, 1.57 ммоль) и диизопропилэтиламина (0.545 мл, 3.14 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C по каплям добавляли метансульфонилхлорид (0.145 мл, 1.88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором хлорида аммония, насыщенным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 3-[5-(3-бром-5-фторфенил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пропилметансульфоната **70** в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 397.9$, $t_R = 2.36$ мин

Получение промежуточного соединения 71: 5-(3-бром-5-фторфенил)-3-(3-{1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ил}окси)пропил)-1,3-оксазолидин-2-он

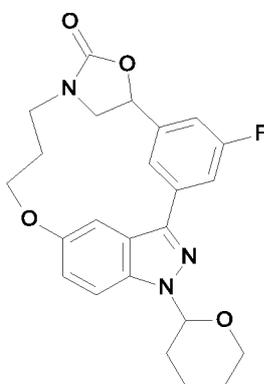


К раствору 3-[5-(3-бром-5-фторфенил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пропилметансульфоната **70** (0.618 г, 1.57 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (100 мл) добавляли карбонат цезия (1.02 г, 3.14 ммоль) и 1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ол **29** (0.343 г, 1.57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (200 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (4 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали

соляным раствором (2 x 50 мл). Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого/оранжевого масла. Этот остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Macherey Nagel, 120 г) с градиентным элюированием: циклогексан/EtOAc 0-70 % с получением 5-(3-бром-5-фторфенил)-3-(3-{[1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]окси}пропил)-1,3-оксазолидин-2-она **71** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 520.0$, $t_R = 2.91$ мин

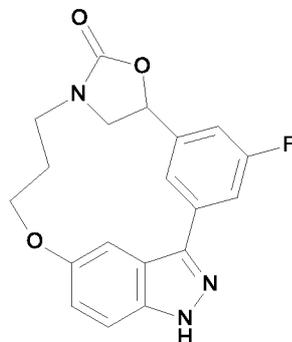
Получение промежуточного соединения 72: 4-фтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}]тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



К раствору 5-(3-бром-5-фторфенил)-3-(3-{[1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]окси}пропил)-1,3-оксазолидин-2-она **71** (50 мг, 0.0963 ммоль) в 15 мл толуола добавляли реагент ацетат калия (113 мг, 1.156 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре. Смесь дегазировали путем барботирования азота в течение 15 минут. Добавляли ацетат палладия (25 мг, 0.115 ммоль, 0.2 экв.) и катаксиум (41 мг, 0.115 ммоль, 0.2 экв.). Смесь нагревали при 140°C в течение 2 часов в условиях микроволнового облучения. Реакционную смесь фильтровали через целит и к фильтрату добавляли 20 мл воды. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2x20 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении до оранжевого масла. Очистка с помощью колоночной хроматографии на Biotage (циклогексан/этилацетат 0-100%) приводила к получению чистого 4-фтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}]тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она **72** в виде беловатого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 438.1$, $t_R = 2.77$ мин

Получение примера 60: 4-фтор-8,14-диокса-10,19,20-триазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}]тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



5

К раствору 4-фтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}]тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она **72** (0.113 г; 0.258 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0.2 мл, 2.58 ммоль) при комнатной температуре.

10 Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и добавляли толуол (50 мл). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением оранжевого масла. Добавляли воду (25 мл), ДХМ (25 мл) и 25 мас.% водный раствор аммиака (1.5 мл). После отделения водный слой экстрагировали с

15 помощью ДХМ (2x20 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении до оранжевого масла. Очистка с помощью колоночной хроматографии на Biotage (ДХМ/MeOH 0-5 %) приводила к получению чистого

20 4-фтор-8,14-диокса-10,19,20-триазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}]тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - **примера 60** в виде беловатого твердого вещества.

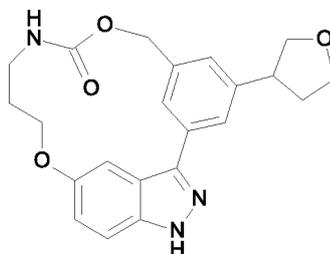
ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 354.1$, $t_R = 2.22$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 354.2$, $t_R = 2.22$ мин

25 ¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-DMCO) δ 13.26 - 13.24 (1H, m), 8.22 (1H, s), 7.59 (1H, ddd, $J = 1.5, 2.5, 9.9$ Гц), 7.52 (1H, d, $J = 8.9$ Гц), 7.49 (1H, d, $J = 2.1$ Гц), 7.36 (1H, td, $J = 1.8, 9.4$ Гц), 7.02 (1H, dd, $J = 2.3, 9.3$ Гц), 5.69 (1H, dd, $J = 2.8, 9.0$ Гц), 4.47 - 4.38 (1H, m), 4.22 (1H, q, $J = 3.9$ Гц), 4.17 (1H, t, $J = 6.0$ Гц), 4.02 - 3.96 (1H, m),

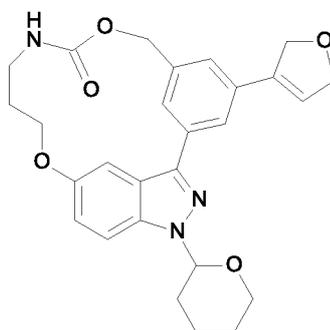
3.57 - 3.46 (1H, m), 3.08 (1H, dd, J = 4.6, 14.4 Гц), 2.36 - 2.25 (1H, m), 1.98 - 1.88 (1H, m) м.д.

Пример 61: 4-(оксолан-3-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Пример 61 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме А**.

Получение промежуточного соединения 73: 4-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он

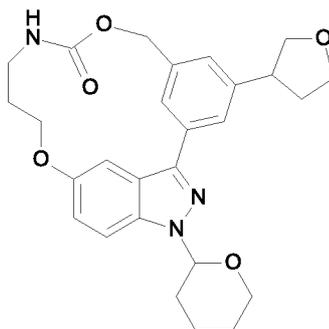


К дегазированному раствору 4-бром-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она **34** (125 мг, 0.25 ммоль), 2-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (100 мг, 0.50 ммоль) и ортофосфата калия (160 мг, 0.765 ммоль) в смеси диоксан/вода (9/1, 5.0 мл) в атмосфере аргона добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (18.5 мг, 0.025 ммоль, 10 мол.%) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов при 90°C. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом магния-натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении

с получением 4-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **73** в виде оранжевой пены. Сырой продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

5 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 476.1$, $t_R = 2.74$ мин

Получение промежуточного соединения 74: 19-(оксан-2-ил)-4-(оксолан-3-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он

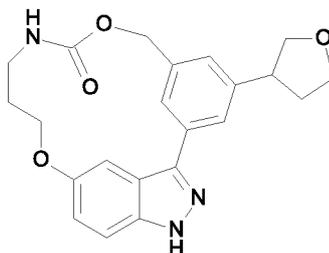


10 К перемешиваемому раствору 4-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **73** (59 мг, 0.125 ммоль) в 1.75 мл MeOH и 0.2 мл уксусной кислоты добавляли 10 % палладий на древесном угле (1.5 мг, 0.0013 ммоль, 10 моль %), и смесь перемешивали в течение 20 минут при

15 комнатной температуре в атмосфере водорода. Смесь затем фильтровали, промывали ДХМ, и растворитель фильтрата удаляли при пониженном давлении с получением 19-(оксан-2-ил)-4-(оксолан-3-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **74** в виде бесцветного масла.

20 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 478.1$, $t_R = 2.71$ мин

Получение Примера 61: 4-(оксолан-3-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



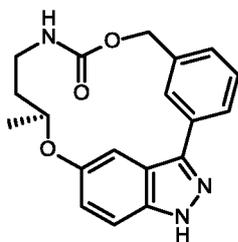
К раствору 19-(оксан-2-ил)-4-(оксолан-3-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **74** (0.019 г, 0.039 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0.06 мл, 0.78 ммоль). Смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 80°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH/NH₃: 90/9/1) с получением 4-(оксолан-3-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 61** в виде белого твердого вещества.

10 ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 394.1, t_R = 2.13 мин

ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 394.2, t_R = 2.13 мин

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО, 80°C) δ 12.88 (1H, br. s), 7.77 (2H, m), 7.65 (1H, br. s), 7.50 - 7.47 (1H, m), 7.35 - 7.33 (1H, m), 7.19 (1H, s), 6.99 - 6.96 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Гц), 5.28 (2H, s), 4.34 - 4.28 (2H, m), 4.12 - 4.07 (1H, m), 4.03 - 3.97 (1H, m), 3.88 - 3.82 (1H, m), 3.67 (1H, t, J = 5.2 Гц), 3.53 - 3.44 (1H, m), 3.22 - 3.11 (2H, m), 2.43 - 2.33 (1H, m), 2.06 - 1.96 (3H, m) м.д.

Пример 62: (13S)-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



20 Пример 62 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**, и путем разделения **примера 50** с помощью хиральной ВЭЖХ. Хиральное разделение выполняли на колонке Chiralpak IA 20x250 мм, 5 мкм, элюент [C7/EtOH]+0.1%DEA [90/10], время хроматографирования 40 мин, 19 мл/мин при КТ, с получением (13S)-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - **примера 62**.

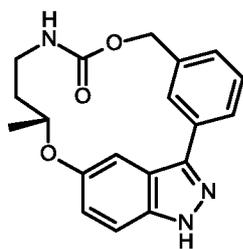
25 ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 338.1, t_R = 2.24 мин

ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 338.1, t_R = 2.25 мин

^1H ЯМР (400 МГц, *d6*-ДМСО) δ 13.11 (1H, s), 7.93 - 7.84 (3H, m), 7.47 (2H, dd, $J = 8.4, 15.7$ Гц), 7.29 - 7.25 (2H, m), 6.97 (1H, dd, $J = 2.2, 9.0$ Гц), 5.77 - 5.71 (1H, m), 4.83 - 4.79 (1H, m), 4.59 - 4.53 (1H, m), 3.58 (1H, m), 2.94 - 2.85 (1H, m), 1.41 - 1.38 (4H, m), 1.25 - 1.14 (1H, m) м.д.

5 Хиральная ВЭЖХ: е.е. 98.2%

Пример 63: (13R)-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



10 Пример 63 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей
Схеме С, и путем разделения **примера 50** с помощью хиральной ВЭЖХ.
 Хиральное разделение выполняли на колонке Chiralpak IA 20x250 мм, 5 мкм,
 элюент [C7/EtOH]+0.1%DEA [90/10], время хроматографирования 40 мин, 19
 15 мл/мин при КТ, с получением (13R)-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
 гептаен-9-она - **примера 63**.

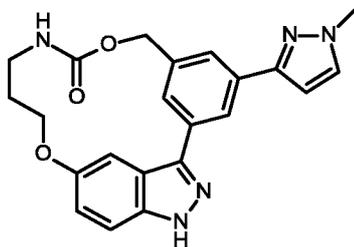
ЖХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 338.2$, $t_R = 2.25$ мин

ЖХМС метод G: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 338.2$, $t_R = 2.23$ мин

20 ^1H ЯМР (400 МГц, *d6*-ДМСО) δ 13.11 (1H, s), 7.93 - 7.84 (3H, m), 7.47 (2H, dd, $J = 8.6, 15.1$ Гц), 7.29 - 7.25 (2H, m), 6.97 (1H, dd, $J = 2.2, 9.0$ Гц), 5.77 - 5.74 (1H, m), 4.83 - 4.79 (1H, m), 4.59 - 4.53 (1H, m), 3.59 - 3.54 (1H, m), 2.96 - 2.86 (1H, m), 1.42 - 1.38 (4H, m), 1.25 - 1.14 (1H, m) м.д.

Хиральная ВЭЖХ: е.е. 98.8%

Пример 64: 4-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



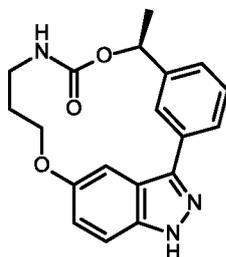
5 Пример 64 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**. Для реакции сочетания Сузуки сложный пинаколовый эфир 1-метил-1Н-пиразол-3-бороновой кислоты использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он - **пример 64**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 404$, $t_R = 2.12$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 404$, $t_R = 2.12$ мин

15 ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 12.93 (1H, s), 8.30 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.73 - 7.68 (3H, m), 7.51 - 7.49 (1H, d), 7.38 (1H, m), 7.01 - 6.98 (1H, dd), 6.71 (1H, d, J = 2.3 Гц), 5.34 (2H, m), 4.35 - 4.31 (2H, m), 3.93 (3H, s), 3.19 (2H, m), 2.05 (2H, m) м.д.

Пример 65: (7S)-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



20 Пример 65 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**. Для реакции сочетания Сузуки (1S)-1-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этанол использовали с промежуточным соединением **26**, получая (7S)-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-

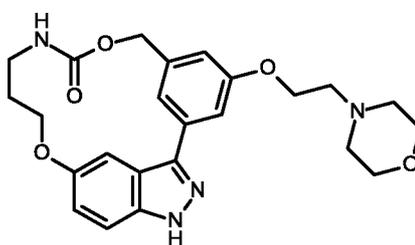
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он - **пример 65**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 338$, $t_R = 2.19$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 338$, $t_R = 2.19$ мин

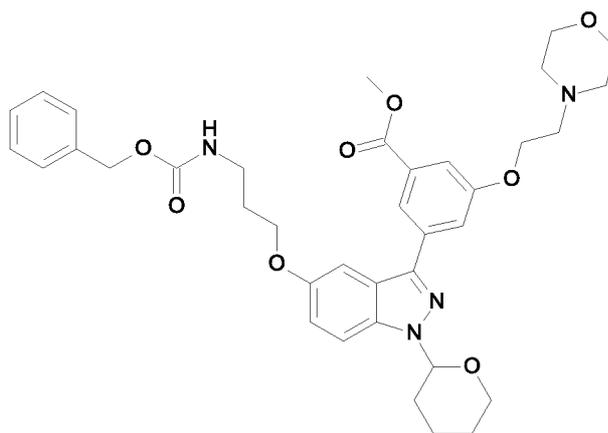
5 ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.12 (1H, s), 7.94 (1H, m), 7.86 - 7.84 (2H, m), 7.50 - 7.46 (2H, m), 7.35 - 7.29 (2H, m), 7.00 - 6.98 (1H, dd), 5.95 - 5.90 (1H, q), 4.38 - 4.23 (2H, m), 3.56 - 3.49 (1H, m), 2.78 - 2.70 (1H, m), 2.25 - 2.15 (1H, m), 1.77 - 1.69 (1H, m), 1.59 (3H, d) м.д.

10 **Пример 66:** 4-[2-(морфолин-4-ил)этокси]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Пример 66 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме F.

15 **Получение промежуточного соединения 75:** метил 3-[5-[3-(бензилоксикарбониламино)пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-5-(2-морфолиноэтокси)бензоат

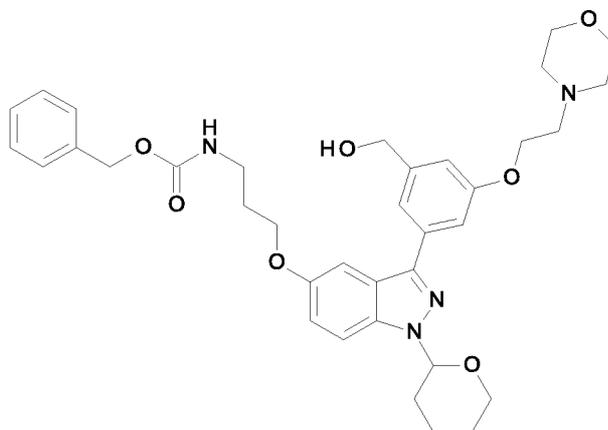


20 К раствору метил 3-[5-[3-(бензилоксикарбониламино)пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-5-гидроксибензоата **53** (400 мг, 0.715 ммоль), 2-морфолиноэтанола (131 мкл, 141 мг, 1.073 ммоль) и PPh₃ (281 мг, 1.073 ммоль) в ТГФ (5.0 мл) по каплям добавляли раствор DMEAD (251 мг, 1.073

ммоль) в ТГФ (2.5 мл). Полученный в результате прозрачный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворители упаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл) и объединенные органические слои промывали соляным раствором (1 x 20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное в результате сырое вещество (желтое масло, 700 мг) очищали с помощью колоночной хроматографии (40 г Macherey Nagel SiO₂, 30 мл/мин, CyH/EtOAc от 100:0 до 80:20, затем CH₂Cl₂/MeOH 95:5) с получением метил 3-[5-[3-(бензилоксикарбониламино)пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-5-(2-морфолиноэтокси)бензоата **75** в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 673.3, t_R = 2.24 мин

Получение промежуточного соединения 76: бензил N-[3-[3-(3-гидроксиметил)-5-(2-морфолиноэтокси)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамат

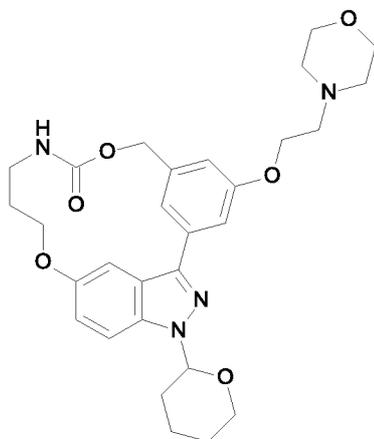


К раствору метил 3-[5-[3-(бензилоксикарбониламино)пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-5-(2-морфолиноэтокси)бензоата **75** (451 мг, 0.670 ммоль) в ТГФ (6.5 мл) при 0°C по каплям добавляли LiAlH₄ (1.0 М раствор в ТГФ, 1.34 мл, 1.340 ммоль). Полученный в результате мутный белый раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором соли Рошелля (5 мл), добавляли EtOAc (20 мл) и два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл) и объединенные органические слои промывали соляным раствором (1 x 5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли при

пониженном давлении с получением сырого бензил N-[3-[3-[3-(гидроксиметил)-5-(2-морфолиноэтокси)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата **76** в виде прозрачного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

5 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 645.3$, $t_R = 2.07$ мин

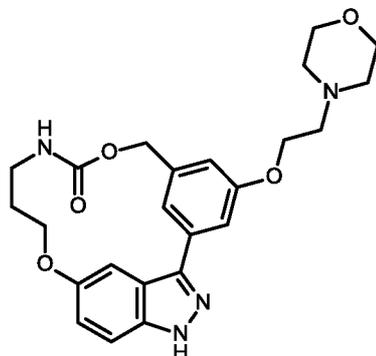
Получение промежуточного соединения 77: 4-[2-(морфолин-4-ил)этокси]-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



10 К раствору бензил N-[3-[3-[3-(гидроксиметил)-5-(2-морфолиноэтокси)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата **76** (200 мг, 0.310 ммоль) в дегазированном MeCN (30.0 мл) добавляли Cs₂CO₃ (606 мг, 1.860 ммоль). Полученный в результате мутный желтый раствор нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением сырого 4-[2-(морфолин-4-ил)этокси]-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она **77** в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

20 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 537.2$, $t_R = 1.82$ мин

Получение Примера 66: 4-[2-(морфолин-4-ил)этокси]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



5 К раствору сырого 4-[2-(морфолин-4-ил)этокси]-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она 77 (189 мг, 0.310 ммоль предположительно) в CH₂Cl₂ (6.0 мл) добавляли ТФУ (475 мкл, 707 мг, 6.200 ммоль). Полученный в результате прозрачный желтый раствор перемешивали

10 при комнатной температуре в течение 6 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (5 мл), и два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (3 x 5 мл) и объединенные органические слои промывали водой (1 x 5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при

15 пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой хроматографии (Колонка XSELECT PHENYL-HEXYL 19*100 мм, 5 мкм, [(NH₄)₂CO₃ водн. 2 г/л / ACN] от 35%В до 55%В за 7 мин, 19 мл/мин при КТ) с получением

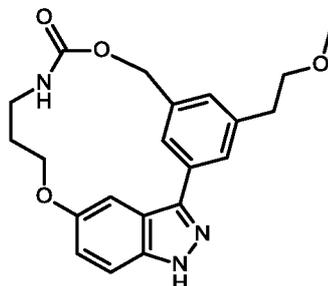
4-[2-(морфолин-4-ил)этокси]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - **примера 66** в виде бледно-оранжевого твердого вещества.

20 ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 453.3, t_R = 1.79 мин

ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 453.3, t_R = 2.80 мин

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО, 80°C) δ 12.90 (brs, 1H), 7.67 (brs, 1H), 7.51 (brs, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.42 - 7.40 (m, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 8.6, 2.0 Гц, 1H), 6.90 - 6.88 (m, 1H), 5.25 (brs, 1H), 4.34 - 4.31 (m, 2H), 4.20 (t, J = 5.7 Гц, 2H), 3.63 - 3.59 (m, 4H), 3.17 (brs, 2H), 2.77 (t, J = 5.7 Гц, 2H), 2.55 - 2.52 (m, 4H), 2.03 (brs, 2H) м.д.

Пример 67: 4-(2-метоксиэтил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



5 Пример 67 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме А**. Для реакции сочетания Сузуки (2-метоксиэтил)трифторборат калия использовали с промежуточным соединением **26**, получая 4-(2-метоксиэтил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он - **пример 67**.

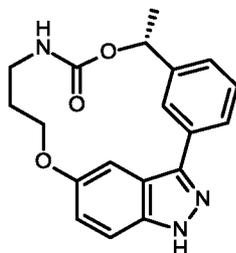
10 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 382.2$, $t_R = 2.17$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 382.2$, $t_R = 2.18$ мин

¹H ЯМР анализ показал присутствие двух ротамеров.

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО, 80°C) δ 12.87 (1H, br. s), 7.82 (0.4H, d, $J = 1.6$ Гц, рот. 2), 7.74 (1.6H, d, $J = 4.9$ Гц, рот. 1), 7.67 - 7.63 (1H, m), 7.50 - 7.46 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J = 1.9$ Гц), 7.22 (0.2H, s, рот. 2), 7.14 (0.8H, s, рот. 1), 6.99 - 6.96 (1H, m), 5.31 - 5.26 (2H, m), 4.34 - 4.28 (2H, m), 3.65 (2H, t, $J = 6.80$ Гц), 3.30 (3H, s), 3.20 - 3.11 (2H, m), 2.91 (2H, t, $J = 6.7$ Гц), 2.07 - 1.99 (3H, m) м.д.

20 **Пример 68:** (7R)-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Пример 68 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**. Для реакции сочетания Сузуки (1R)-1-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этанол использовали с промежуточным соединением

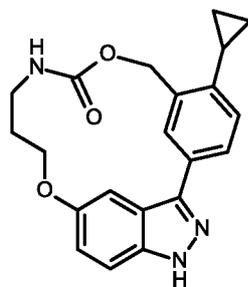
26 с получением (7R)-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - **примера 68**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 338.2$, $t_R = 2.18$ мин

5 ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 338.2$, $t_R = 2.19$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.13 - 13.11 (1H, m), 7.94 (1H, dd, $J = 4.7$, 7.4 Гц), 7.87 - 7.83 (2H, m), 7.51 - 7.46 (2H, m), 7.36 - 7.29 (2H, m), 6.99 (1H, dd, $J = 2.3$, 9.1 Гц), 5.93 (1H, q, $J = 6.8$ Гц), 4.38 - 4.23 (2H, m), 3.56 - 3.49 (1H, m), 2.78 - 2.70 (1H, m), 2.25 - 2.15 (1H, m), 1.78 - 1.69 (1H, m), 1.61 - 1.58 (3H, m) м.д.

10 **Пример 69:** 5-циклопропил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



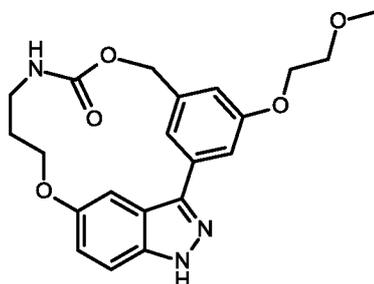
15 Пример 69 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**. Для реакции сочетания Сузуки циклопропил(трифтор)борат калия использовали с бромистым промежуточным соединением **48**, получая 5-циклопропил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 69**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 364$, $t_R = 2.40$ мин

20 ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 364$, $t_R = 2.40$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 7.86 - 7.83 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.50 - 7.37 (3H, m), 7.16 - 7.13 (1H, m), 6.99 - 6.96 (1H, m), 5.48 (2H, s), 4.37 - 4.32 (2H, m), 3.20 (2H, s), 2.00 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.16 (1H, m), 1.02 - 0.97 (2H, m), 0.73 - 0.68 (2H, m) м.д.

Пример 70: 4-(2-метоксиэтокси)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



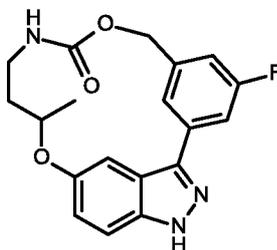
5 Пример 70 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме F, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для получения **примера 66**, непосредственно получая 4-(2-метоксиэтокси)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 70**.

10 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 398.2$, $t_R = 2.89$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 398.2$, $t_R = 2.13$ мин

15 ¹H ЯМР (400 МГц, *d6*-ДМСО, 80°C) δ 12.89 (brs, 1H), 7.67 (brs, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.42 - 7.41 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 1.9$ Гц, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.9, 1.9$ Гц, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.25 (brs, 2H), 4.34 - 4.29 (m, 2H), 4.21 (t, $J = 4.5$ Гц, 2H), 3.72 (t, $J = 4.5$ Гц, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.22 - 3.12 (m, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 2H) м.д.

Пример 71: 4-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



20 Пример 71 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме С, непосредственно получая 4-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 71**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 356.1$, $t_R = 2.37$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 356.2$, $t_R = 2.33$ мин

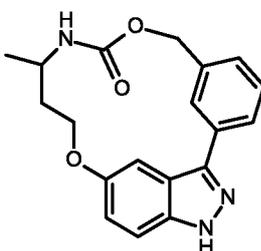
1H ЯМР (400 МГц, *d6*-ДМСО) δ 13.26 (1H, m), 8.01 - 7.96 (1H, m), 7.68 (1H, s), 7.61 - 7.50 (2H, m), 7.27 (1H, d, $J = 1.9$ Гц), 7.17 (1H, ddd, $J = 1.4, 2.4, 9.5$ Гц),
 5 6.99 (1H, dd, $J = 2.2, 9.0$ Гц), 5.71 (1H, d, $J = 13.7$ Гц), 4.89 - 4.83 (1H, m), 4.62 -
 4.54 (1H, m), 3.61-3.50 (1H, m), 2.94 - 2.86 (1H, m), 2.43 - 2.36 (1H, m), 1.42-1.39
 (4H, m) м.д.

Пример 72:

11-метил-8,14-диокса-10,19,20-

триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-

10 **он**



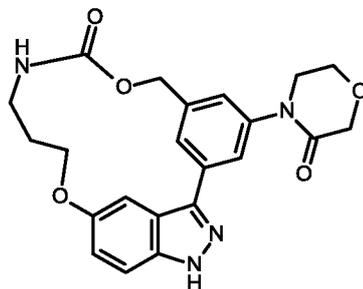
Пример 72 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей
Схеме С, непосредственно получая 11-метил-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он -
 15 **пример 72.**

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 338$, $t_R = 2.26$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 338$, $t_R = 2.25$ мин

1H ЯМР (400 МГц, *d6*-ДМСО) δ 12.92 - 12.85 (1H, m), 7.95 (1H, s), 7.86 (1H,
 20 d, $J = 7.4$ Гц), 7.56 (1H, s), 7.50 - 7.43 (2H, m), 7.35 (1H, d, $J = 2.1$ Гц), 7.28 - 7.26
 (1H, m), 6.99 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9$ Гц), 5.68 (1H, s), 4.94 - 4.89 (1H, m), 4.41 - 4.34
 (2H, m), 3.88 - 3.81 (1H, m), 2.19 (1H, s), 1.97 - 1.95 (1H, m), 1.25 - 1.22 (3H, m)
 м.д.

Пример 73: 4-(3-оксоморфолин-4-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



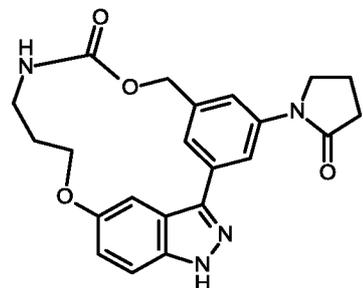
5 Пример 73 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для получения **примера 12**. Для реакции Бухвальда морфолин-3-он использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-(3-оксоморфолин-4-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он - **пример 73**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 423$, $t_R = 1.88$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 423$, $t_R = 1.87$ мин

15 ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 12.99 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.34 (2H, d, J = 10.8 Гц), 6.99 (1H, dd, J = 2.1, 8.9 Гц), 5.31 (2H, s), 4.35 - 4.30 (2H, m), 4.24 (2H, s), 4.03 (2H, t, J = 5.1 Гц), 3.82 (2H, t, J = 5.0 Гц), 3.18 (2H, s), 2.06 (2H, s) м.д.

Пример 74: 4-(2-оксопирролидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



20 Пример 74 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для получения **примера 12**. Для реакции Бухвальда пирролидин-2-он использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-(2-оксопирролидин-1-

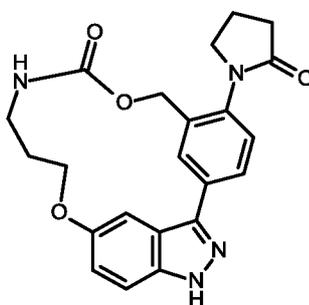
ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он - **пример 74**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 407$, $t_R = 2.02$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 407$, $t_R = 2.01$ мин

5 ¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12.93 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.69 (2H, s), 7.59 (1H, s), 7.48 (1H, d, $J = 9.54$ Гц), 7.35 (1H, s), 6.98 (1H, dd, $J = 2.4, 9.0$ Гц), 5.28 (2H, s), 4.32 (2H, m), 3.93 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.53 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.03 (2H, m) м.д.

10 **Пример 75:** **5-(2-оксопирролидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он**



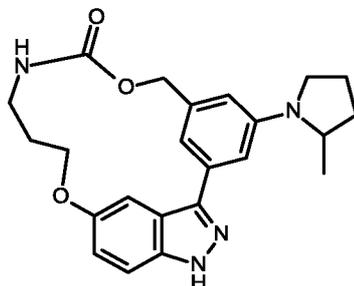
15 Пример 75 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для получения **примера 12**. Для реакции Бухвальда пирролидин-2-он использовали с бромистым промежуточным соединением **48**, получая 5-(2-оксопирролидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он - **пример 75**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 407$, $t_R = 1.92$ мин

20 ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 407$, $t_R = 1.92$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12.95 (1H, s), 7.97 - 7.93 (2H, m), 7.71 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.40 - 7.37 (2H, m), 6.99 (1H, dd, $J = 2.2, 8.8$ Гц), 5.11 (2H, s), 4.36 - 4.31 (2H, m), 3.81 (2H, t, $J = 6.9$ Гц), 3.17 (2H, s), 3.06 (2H, m - скрыт), 2.23 - 2.18 (2H, m), 2.03 (2H, m) м.д.

Пример 76: 4-(2-метилпирролидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



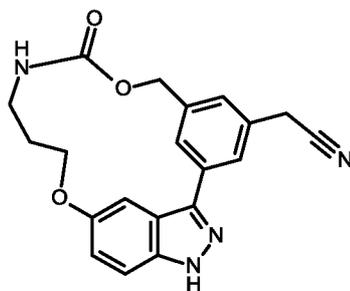
5 Пример 76 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей
Схеме С, и методиками, аналогичными тем, которые использовались для
 получения **примера 12**. Для реакции Бухвальда 2-метилпирролидин
 использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-(2-
 метилпирролидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
 10 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
 гептаен-9-он - **пример 76**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 407$, $t_R = 2.27$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 407$, $t_R = 2.56$ мин

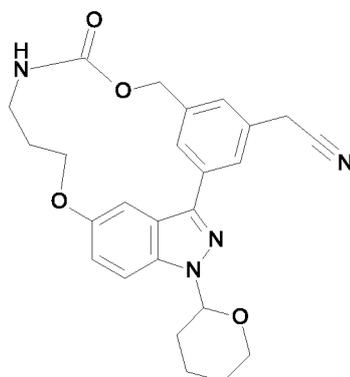
15 ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 12.75 (1H, m), 7.61 - 7.58 (1H, m), 7.47 - 7.44
 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 2.3 Гц), 7.18 (1H, s), 7.05 (1H, s), 6.95 (1H, dd, J = 2.4, 9.0
 Гц), 6.50 (1H, s), 5.24 - 5.21 (2H, m), 4.32 - 4.27 (2H, m), 3.98 - 3.95 (1H, m), 3.48 -
 3.43 (1H, m), 3.19 (2H, m), 2.12 - 1.97 (6H, m), 1.73 - 1.70 (1H, m), 1.19 (3H, d, J =
 6.1 Гц) м.д.

20 **Пример 77:** 2-{9-оксо-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
 гептаен-4-ил}ацетонитрил



Пример 77 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей
Схеме С.

Получение промежуточного соединения 78: 2-[19-(оксан-2-ил)-9-оксо-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-4-ил]ацетонитрил



5 К раствору 4-бром-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **34** (100 мг, 0.21 ммоль) в ДМСО (2 мл) добавляли изоксазол-3-илбороновую кислоту (49 мг, 0.25 ммоль) и 1 М раствор фторида калия (0.63 мл, 0.63 ммоль) при КТ. Реакционную смесь дегазировали в течение 15 мин путем

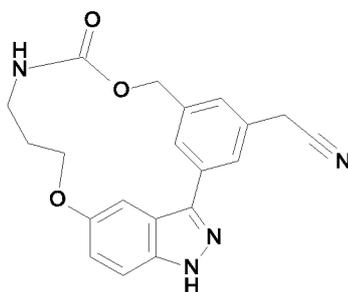
10 барботирования газообразного азота, затем добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (15 мг, 0.02 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали этилацетатом и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли EtOAc (30 мл) и воду (10 мл), и смесь

15 фильтровали через целит. Два слоя разделяли, органический слой экстрагировали с помощью EtOAc (2x20 мл), промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением черного масла. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (СyH/AE 5/5) с получением 2-[19-(оксан-2-ил)-9-оксо-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]]трикоза-

20 1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-4-ил]ацетонитрила **78** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 447$, $t_R = 2.64$ мин

Получение **Примера** **77:** **2-{9-оксо-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]**



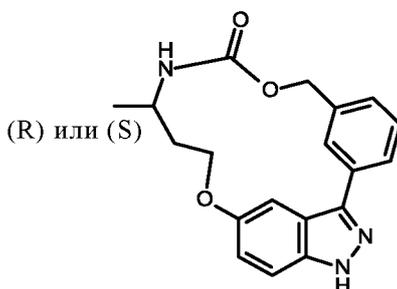
5 К раствору 2-[19-(оксан-2-ил)-9-оксо-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]78 (38 мг, 0.085 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (130 мкл, 1.70 ммоль), и реакцию перемешивали при КТ в течение 12 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и ДХМ (10 мл). Два слоя разделяли, органический слой два раза экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл), промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла. Остаток вносили в диэтиловый эфир и воду, и осадок отфильтровывали с получением 2-{9-оксо-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]примера 77 в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 363$, $t_R = 2.08$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 363$, $t_R = 2.08$ мин

20 ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 12.97 (1H, s), 7.90 - 7.85 (2H, m), 7.73 - 7.69 (1H, m), 7.52 - 7.48 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 1.9 Гц), 7.25 (1H, s), 6.99 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 5.30 (2H, s), 4.32 (2H, dd, J = 7.6, 8.7 Гц), 4.10 (2H, s), 3.17 (2H, s), 2.02 (2H, s) м.д.

Пример 78: (11R) или (11S)-11-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



5 Пример 78 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**, и путем разделения с помощью хиральной ВЭЖХ двух энантиомеров **примера 72**. Хиральное разделение выполняли на колонке Chiralpak IA 20x250 мм, 5 мкм, элюент [С7/ЕtОН]+0.1%DEА [90/10], время хроматографирования 40 мин, 19 мл/мин при КТ, с получением (11R) или (11S)-11-метил-8,14-диокса-
10 10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-
1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - **примера 78**.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 338, t_R = 2.27 мин

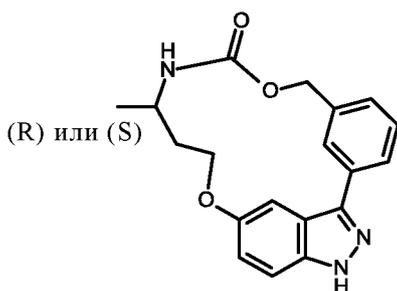
ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 338, t_R = 2.27 мин

15 ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 12.90 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 7.8 Гц), 7.57 (1H, s), 7.50 - 7.43 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.28 - 7.26 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 5.67 (1H, m), 4.90 (1H, m), 4.39 - 4.34 (2H, m), 3.82 (1H, s), 2.20 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.25 - 1.22 (3H, m) м.д.

Хиральная ВЭЖХ: е.е. 98.2%

20 Соединение представляет собой чистый энантиомер, но абсолютная стереохимия хирального центра неизвестна.

Пример 79: (11R) или (11S)-11-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Пример 79 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**, и путем разделения с помощью хиральной ВЭЖХ двух энантиомеров. Хиральное разделение выполняли на колонке Chiralpak IA 20x250 мм, 5 мкм, элюент [C7/EtOH]+0.1%DEA [90/10], время хроматографирования 40 мин, 19
 5 мл/мин при КТ, с получением (11R) или (11S)-11-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - **примера 79**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 338$, $t_R = 2.27$ мин

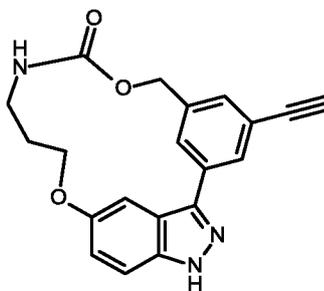
ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 338$, $t_R = 2.26$ мин

10 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12.89 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.87 - 7.84 (1H, m), 7.55 (1H, m), - 7.47 (2H, m), 7.35 (1H, m), 7.28 - 7.26 (1H, m), 7.01 - 6.97 (1H, m), 5.66 (1H, m), 4.90 (1H, m), 4.41 - 4.34 (2H, m), 3.87 - 3.81 (1H, m), 2.22 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.25 - 1.22 (3H, m) м.д.

Хиральная ВЭЖХ: е.е. 98.5%

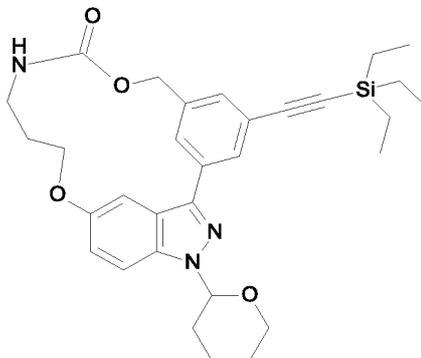
15 Соединение представляет собой чистый энантиомер, но абсолютная стереохимия хирального центра неизвестна.

Пример 80: 4-этинил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



20 Пример 80 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**.

Получение промежуточного соединения 79: 19-(оксан-2-ил)-4-[2-(триэтилсилил)этинил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



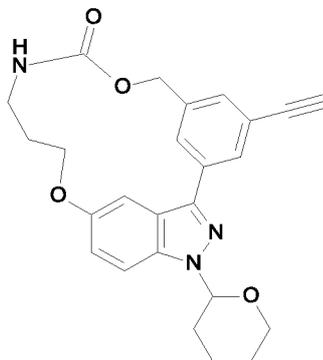
5

К раствору промежуточного соединения **34** (100 мг, 0.21 ммоль) в ТГФ (2 мл) в закупоренной пробирке загружали триэтил(этинил)силан (44.1 мг, 0.31 ммоль) и триэтиламин (63.63 мг, 0.63 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение 15 мин путем барботирования газообразного азота и добавляли Pd(PPh₃)₄ (12 мг, 0.01 ммоль) и йодид меди (0.4 мг, 0.0021 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла. К остатку добавляли EtOAc (20 мл) и воду (10 мл), после разделения двух слоев органический слой два раза экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл), промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением не совсем белого твердого вещества. К остатку добавляли диэтиловый эфир, бежевый осадок отфильтровывали и промывали водой с получением 19-(оксан-2-ил)-4-[2-(триэтилсилил)этинил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она **79** в виде бежевого твердого вещества.

20

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 546, t_R = 3.88 мин

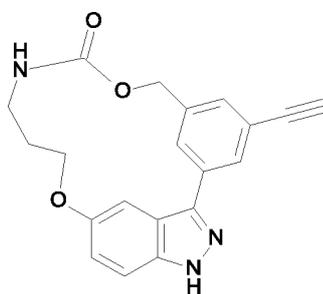
Получение промежуточного соединения 80: 4-этинил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



5 К раствору 19-(оксан-2-ил)-4-[2-(триэтилсилил)этинил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она **79** (97 мг, 0.21 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли карбонат калия (87 мг, 0.63 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь
10 фильтровали и промывали водой с получением 4-этинил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она **80** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 432$, $t_R = 2.93$ мин (ток 20В)

15 **Получение Примера 80: 4-этинил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он**



20 К раствору 4-этинил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она **80** (45 мг, 0.10 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (147 мкл, 2.00 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение 12 часов. К реакционной

смеси добавляли насыщенный раствор бикарбонат натрия (10 мл) и ДХМ (10 мл). Два слоя разделяли и водный слой два раза экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (СyH/АЕ 5/5) с получением 4-этинил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - **примера 80** в виде белого твердого вещества.

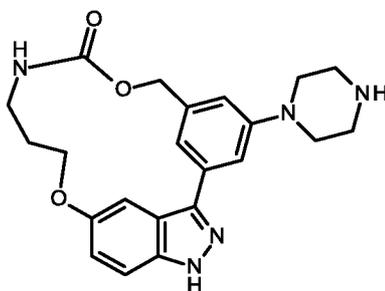
10 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 348$, $t_R = 2.30$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 348$, $t_R = 2.30$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.02 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J = 16.3$ Гц), 7.74 - 7.72 (1H, m), 7.52 - 7.48 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J = 1.9$ Гц), 7.00 (1H, dd, $J = 2.3, 9.1$ Гц), 5.29 - 5.27 (2H, m), 4.35 - 4.29 (2H, m), 4.08 - 4.07 (1H, m), 3.18 (2H, s), 2.02 (2H, s) м.д.

15

Пример 81: 4-(пиперазин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



20 Пример 81 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме А**. Для реакции Бухвальда *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилат использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-(пиперазин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он - **пример 81**.

25

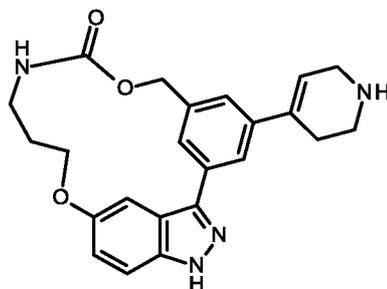
ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 408.2$, $t_R = 1.45$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 408.2$, $t_R = 1.85$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО, 80°C) δ 12.82 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J = 9.3$ Гц), 7.39 - 7.33 (3H, m), 6.96 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9$ Гц), 6.88 - 6.86 (1H, m),

5.23 - 5.22 (2H, m), 4.33 - 4.27 (2H, m), 3.21 - 3.16 (7H, m), 2.96 - 2.92 (4H, m), 2.06 - 1.99 (2H, m) м.д.

Пример 82: 4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



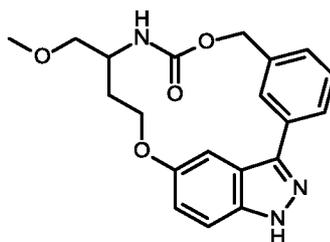
Пример 82 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме А**. Для реакции сочетания Сузуки *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат использовали с бромистым промежуточным соединением **34**, получая 4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он - **пример 82**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 405.2$, $t_R = 1.49$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 405.2$, $t_R = 1.95$ мин

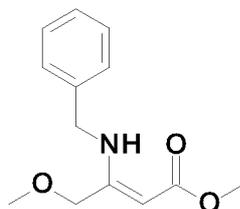
¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО, 80°C) δ 12.95 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.70 - 7.65 (1H, m), 7.50 - 7.47 (1H, m), 7.35 - 7.32 (2H, m), 6.98 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Гц), 6.29 - 6.25 (1H, m), 5.37 - 5.30 (2H, m), 4.34 - 4.28 (2H, m), 3.50 - 3.44 (2H, m), 3.14 - 3.00 (5H, m), 2.48 - 2.41 (2H, m), 2.06 - 2.03 (2H, m) м.д.

Пример 83: 11-(метоксиметил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



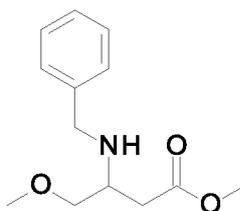
Пример 83 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**.

Получение промежуточного соединения 81: сложный метиловый эфир 3-бензиламино-4-метоксибут-2-еновой кислоты



5 Раствор метил-4-метоксиацетоацетата (5.00 г, 34.24 ммоль), бензиламина (3.73 мл, 34.24 ммоль) и уксусной кислоты (0.097 мл, 1.71 ммоль) в толуоле (24 мл) нагревали при 60°C в течение 6 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением сложного метилового эфира 3-бензиламино-4-метоксибут-2-еновой кислоты **81** в виде оранжевого масла. Сырой продукт использовали на следующей стадии без очистки.

10 **Получение промежуточного соединения 82: метил 3-(бензиламино)-4-метоксибутаноат**



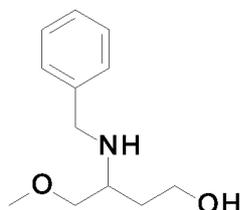
15 К раствору сложного метилового эфира 3-бензиламино-4-метоксибут-2-еновой кислоты **81** (8.66 г, 34.24 ммоль предположительно) в DCE (80 мл) при 0°C добавляли уксусную кислоту (9.77 мл, 171 ммоль) и трис(ацетокси)борогидрид натрия (21.67 г, 102.72 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Смесь разбавляли ДХМ (30 мл), гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (40 мл). Добавляли воду (50 мл) и
20 водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 70 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (Macherey Nagel, 330 г) с использованием смесей циклогексан/EtOAc (от 100/0
25 до 0/100) в качестве элюента. ДХМ/MeOH (90/10) использовали для элюирования продукта. Целевые фракции объединяли и упаривали при

пониженном давлении с получением метил 3-(бензиламино)-4-метоксибутаноата **82** в виде коричневого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 238$, $t_R = 0.94$ мин

Получение промежуточного соединения 83: 3-(бензиламино)-4-

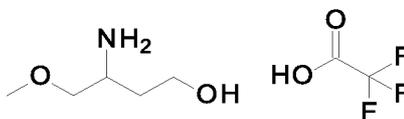
5 метоксибутан-1-ол



К раствору метил 3-(бензиламино)-4-метоксибутаноата **82** (3.97 г, 16.8 ммоль) в ТГФ (70 мл) в атмосфере N_2 добавляли 1 М раствор ЛАН в ТГФ (20.2 мл, 20.2 ммоль) при $0^\circ C$. Реакционную смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 10 18 часов. Смесь гасили водой (1.8 мл), 10 % раствором NaOH (1.8 мл) и водой (1.8 мл). Смесь фильтровали с использованием EtOAc в качестве элюента. Фильтрат разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 15 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (100 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при 15 пониженном давлении с получением 3-(бензиламино)-4-метоксибутан-1-ола **83** в виде коричневого масла. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод H: $[M+H]^+ = 210$, $t_R = 0.48$ мин

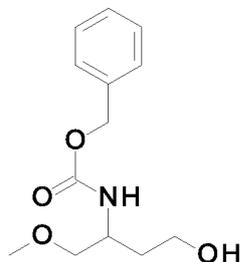
20 Получение промежуточного соединения 84: 3-амино-4-метоксибутан-1-ол; 2,2,2-трифторуксусная кислота



К раствору 3-(бензиламино)-4-метоксибутан-1-ола **83** (2.44 г, 11.7 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли ТФУ (2.42 мл, 31.59 ммоль). Полученную в результате смесь дегазировали в атмосфере N_2 в течение 15 мин. Добавляли $Pd(OH)_2$ (819 25 мг, 5.85 ммоль), и реакционную смесь нагревали при $50^\circ C$ в атмосфере H_2 в течение 19 часов. Смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 3-амино-4-метоксибутан-1-ол; 2,2,2-

трифторуксусной кислоты **84** в виде желтого масла. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение промежуточного соединения 85: бензил N-[3-гидрокси-1-(метоксиметил)пропил]карбамат



5

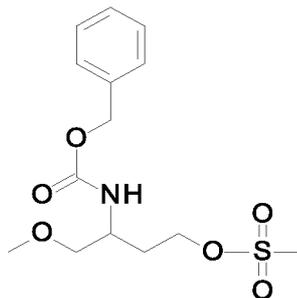
К раствору 3-амино-4-метоксибутан-1-ол;2,2,2-трифторуксусной кислоты **84** (3.32 г, 13 ммоль предположительно) в смеси ТГФ (18 мл)/вода (18 мл) при комнатной температуре добавляли NaHCO_3 (3.28 г, 39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем при 10 °С медленно добавляли CbzCl (1.85 мл, 13 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли водой (50 мл) и EtOAc (50 мл). После отделения водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (Macherey Nagel, 120 г) с использованием смесей циклогексан/ EtOAc (от 100/0 до 0/100) и затем ДХМ/ MeOH (90/10) в качестве элюента. Целевые фракции собирали, объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением бензил N-[3-гидрокси-1-(метоксиметил)пропил]карбамата **85** в виде бесцветного масла.

15

20

ЖХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 254$, $t_R = 1.86$ мин

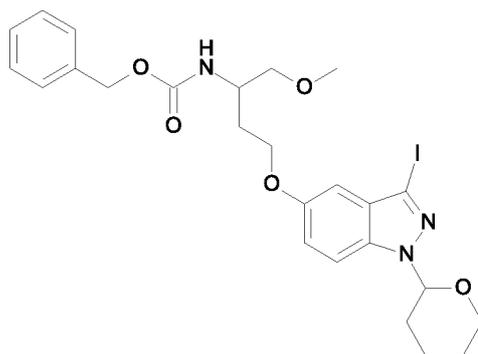
Получение промежуточного соединения 86: [3-(бензилоксикарбониламино)-4-метоксибутил]метансульфонат



К раствору бензил N-[3-гидрокси-1-(метоксиметил)пропил]карбамата **85** (1.94 г, 7.67 ммоль) и диизопропилэтиламина (2.66 мл, 15.34 ммоль) в дихлорметане (70 мл) при 0°C по каплям добавляли метансульфонилхлорид (0.71 мл, 9.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (100 мл) и ДХМ (100 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением [3-(бензилоксикарбониламино)-4-метоксибутил]метансульфоната **86** в виде оранжевого вязкого масла. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 332$, $t_R = 2.18$ мин

Получение промежуточного соединения 87: бензил N-[3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)окси-1-(метоксиметил)пропил]карбамат

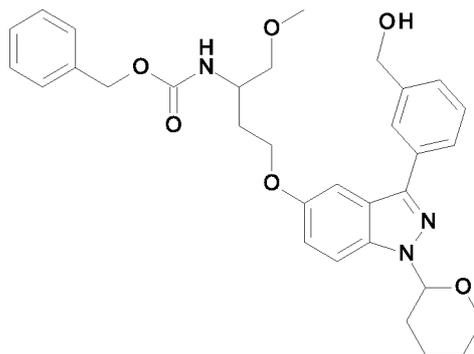


К раствору 3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола **86** (2.33 г, 6.77 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (60 мл) добавляли карбонат цезия (6.21 г, 19.1 ммоль) и [3-(бензилоксикарбониламино)-4-метоксибутил]метансульфонат (2.53 г, 7.64 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (100 мл) и EtOAc (100 мл). После отделения водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением красного масла. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Macherey Nagel, 120 г) с использованием смесей циклогексан/EtOAc (от 100/0 до 80/20) в качестве элюента. Целевые

фракции собирали, объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением бензил N-[3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)окси-1-(метоксиметил)пропил]карбамата **87** в виде белого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 580$, $t_R = 3.13$ мин

5 **Получение промежуточного соединения 88: бензил N-[3-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-1-(метоксиметил)пропил]карбамат**

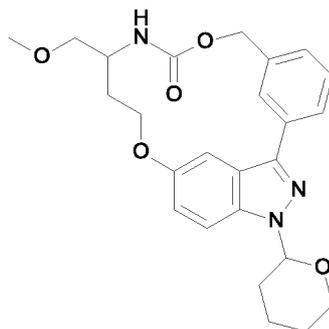


К дегазированному раствору бензил N-[3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)окси-1-(метоксиметил)пропил]карбамата **87** (2.81 г, 4.85 ммоль), [3-(гидроксиметил)фенил]бороновой кислоты (1.11 г, 7.28 ммоль) и 1М раствора Na_2CO_3 (14.55 мл, 14.55 ммоль) в DME (50 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (277 мг, 0.24 ммоль, 5 моль %). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 дней. Добавляли дополнительные количества [3-(гидроксиметил)фенил]бороновой кислоты (72 мг, 0.48 ммоль), 1М раствора Na_2CO_3 (1.45 мл, 1.45 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (56 мг, 0.049 ммоль, 1 моль %), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Macherey Nagel, 120 г) с использованием смесей циклогексан/EtOAc (от 100/0 до 60/40) в качестве элюента. Целевые фракции собирали, объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением бензил N-[3-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]-

1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-1-(метоксиметил)пропил]карбамата **88** в виде желтого вязкого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 560$, $t_R = 2.90$ мин

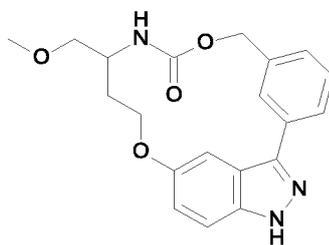
5 Получение промежуточного соединения 89: 11-(метоксиметил)-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Суспензию бензил N-[3-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-1-(метоксиметил)пропил]карбамата **88** (1.5 г, 2.68 ммоль) и карбоната цезия (5.23 г, 16.08 ммоль) в ацетонитриле (600 мл) нагревали при 90°C в течение 6 часов. Реакционную смесь фильтровали при 90°C, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (Macherey Nagel, 80 г) с использованием смесей циклогексан/EtOAc (от 100/0 до 60/40) в качестве элюента. Целевые фракции собирали, объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 11-(метоксиметил)-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16, 18(21)-гептаен-9-она **89** (757 мг, 1.67 ммоль) в виде белого порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 452$, $t_R = 2.87$ мин

Получение Примера 83: 11-(метоксиметил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



5 К раствору 11-(метоксиметил)-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она **89** (100 мг, 0.22 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0.34 мл, 4.4 ммоль). Смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 80°C в течение 1 часа. Растворитель удаляли при

10 пониженном давлении с получением маслянистого остатка, который растворяли в ДХМ (20 мл) и добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (20 мл). После отделения водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при

15 пониженном давлении. Сырой продукт растирали в ацетонитриле, но полученное в результате твердое вещество не было чистым. Сырой продукт солюбилизировали в ДХМ и объединяли с фильтратом. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной

20 флэш-хроматографии (Macherey Nagel, 15 г) с использованием смесей циклогексан/EtOAc (от 100/0 до 60/40) в качестве элюента. Целевые фракции собирали, объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением

11-(метоксиметил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - **примера 83** в виде бледно-желтого порошка.

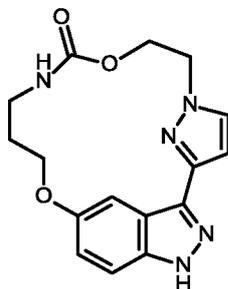
25 ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 368, t_R = 2.21 мин

ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 368, t_R = 2.20 мин

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО, 80°C) δ 12.9 (1H, m), 7.94 (1H, s), 7.86 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.47 (2H, m), 7.37 (1H, d, J = 2.1 Гц), 7.27 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 5.61 (1H, m), 4.96 (1H, m), 4.33 (2H, m), 3.81 (1H, m), 3.51 (1H, m),

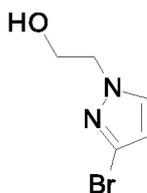
30 3.43 (1H, dd, J = 6.6, 10.0 Гц), 3.32 (3H, s), 2.15 (1H, m), 2.0 (1H, m) м.д.

Пример 84: **8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он**



5 Пример 84 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме К.

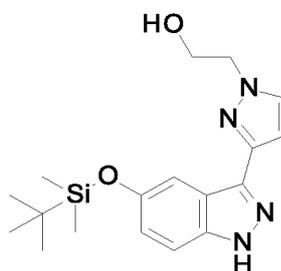
Получение промежуточного соединения 90: 2-(3-бромпиразол-1-ил)этанол



10 К раствору 3-бромпиразола (1 г, 6.807 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (60 мл) добавляли раствор *трет*-бутоксиды калия (1М в ТГФ) (10.2 мл, 10.211 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин и затем добавляли 2,2-диоксид 1,3,2-диоксатиолана (1.267 г, 10.211 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч 30 мин. К реакционной смеси добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (6 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли этилацетатом. Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃, и смесь экстрагировали этилацетатом (3 х). Объединенные органические слои промывали водой и затем соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя смесями циклогексан/этилацетат – EtOH (3-1), от 100/0 до 60/40, с получением 2-(3-бромпиразол-1-ил)этанола **90** в виде бесцветного масла.

25 ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 193, t_R = 1.25 мин

Получение промежуточного соединения 91: 2-[3-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этанол



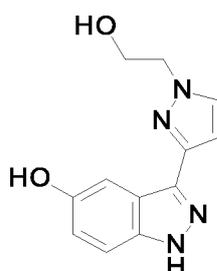
5 К дегазированному раствору [5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]бороновой кислоты (563 мг, 1.496 ммоль), 2-(3-бромпиразол-1-ил)этанола (300 мг, 1.571 ммоль), трикалийфосфата (953 мг, 4.488 ммоль) и хPhos (71.5 мг, 0.150 ммоль) в диоксане (4.52 мл) и воде (1.51 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (86.7 мг, 0.075 ммоль).

10 Реакционную смесь облучали в условиях микроволнового облучения (Biotage initiator+) при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3x). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при

15 пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя смесями циклогексан/этилацетат – EtOH (3-1), от 100/0 до 70/30, с получением 2-[3-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этанола **91** в виде оранжевого масла.

20 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 443$, $t_R = 3.25$ мин

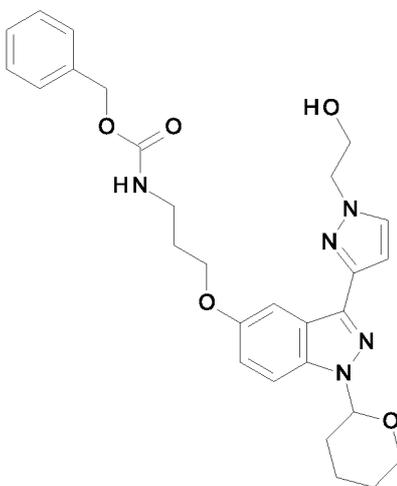
Получение промежуточного соединения 92: 3-[1-(2-гидроксиэтил)пиразол-3-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ол



К раствору 2-[3-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этанола **91** (406 мг, 0.919 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли 1М раствор фторида тетрабутиламмония в ТГФ (1 мл, 1.012 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч.
 5 Добавляли ледяную воду, и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3x) и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя смесями
 10 циклогексан/этилацетат – EtOH (3-1), от 100/0 до 60/40, с получением 3-[1-(2-гидроксиэтил)пиразол-3-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола **92** в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 329, t_R = 1.92 мин

Получение промежуточного соединения 93: бензил N-[3-[3-[1-(2-гидроксиэтил)пиразол-3-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамат
 15

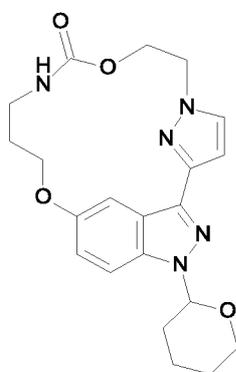


Суспензию 3-[1-(2-гидроксиэтил)пиразол-3-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола **92** (150 мг, 0.457 ммоль), карбоната цезия (297 мг, 0.914 ммоль) и бензил N-(3-бромпропил)карбамата (98 мкл, 0.503 ммоль) в сухом ацетонитриле (4 мл) перемешивали при КТ в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество бензил N-(3-бромпропил)карбамата (25 мкл, 0.091 ммоль, 0.2 экв.) в сухом ацетонитриле (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 32 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали этилацетатом. Добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом
 20
 25

(3 x). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя смесями циклогексан/этилацетат – EtOH (3-1), от 100/0 до 60/40, с получением бензил N-[3-[3-[1-(2-гидроксиэтил)пиразол-3-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата **93** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 520$, $t_R = 2.64$ мин

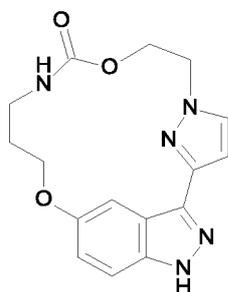
Получение промежуточного соединения 94: 19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



Раствор бензил N-[3-[3-[1-(2-гидроксиэтил)пиразол-3-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата **93** (187 мг, 0.360 ммоль, 1 экв.) и карбоната цезия (702 мг, 2.160 ммоль, 6 экв.) в ацетонитриле (54 мл) перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали, промывали этилацетатом и упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя смесями ДХМ/этилацетат: от 100/0 до 60/40, с получением ожидаемого продукта 19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-она **94** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 412$, $t_R = 2.28$ мин

Получение **Примера** **84:** **8,14-диокса-5,10,19,20,23-**
пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-
гексаен-9-он



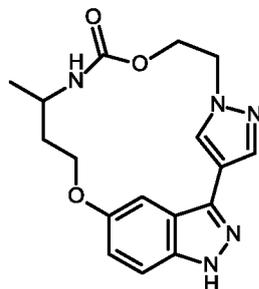
- 5 К раствору 19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-5,10,19,20,23-
пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-
гексаен-9-она **94** (51 мг, 0.124 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли
трифторуксусную кислоту (190 мкл, 2.480 ммоль, 20 экв.) при КТ. Раствор
нагревали в условиях микроволнового облучения при 80°C в течение 2 ч.
10 Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и коричневый
остаток растворяли в этилацетате. Добавляли насыщенный водный раствор
гидрокарбоната натрия, и смесь экстрагировали этилацетатом (3 х).
Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором,
сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при
15 пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-
хроматографии, элюируя смесями циклогексан/этилацетат – EtOH (3-1), от 100/0
до 50/50. Целевые фракции собирали и растворитель удаляли при пониженном
давлении. Соединение растирали с диизопропиловым эфиром с получением 8,14-
диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-
20 1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-она - **примера 84** в виде белого твердого
вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 328$, $t_R = 1.69$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 328$, $t_R = 1.66$ мин

- ¹H ЯМР (400 МГц, d6-DMCO) δ 12.83 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.65 (1H, m), 7.61
25 - 7.58 (1H, m), 7.40 (1H, d), 6.95 – 6.92 (1H, dd), 6.63 (1H, d), 4.52 - 4.50 (2H, m),
4.42 - 4.40 (2H, m), 4.28 - 4.24 (2H, m), 3.11 - 3.07 (2H, m), 1.90 - 1.84 (2H, m) м.д.

Пример 85: 11-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



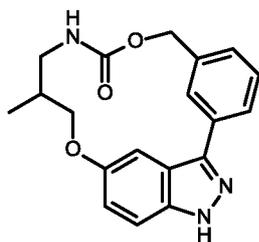
5 Пример 85 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме С с получением 11-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23), 3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-она - примера 85.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 342$, $t_R = 1.83$ мин

10 ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 342$, $t_R = 1.83$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*₆-ДМСО) δ 12.82 - 12.79 (1H, m), 8.10 (1H, s), 7.76 - 7.71 (2H, m), 7.44 - 7.39 (1H, m), 7.08 (1H, d, $J = 0.9$ Гц), 6.94 (1H, dd, $J = 1.7, 8.9$ Гц), 4.68 - 4.62 (1H, m), 4.55 - 4.41 (3H, m), 4.35 - 4.26 (1H, m), 4.08 - 4.03 (1H, m), 3.82 - 3.76 (1H, m), 1.98 (1H, s), 1.80 (1H, s), 1.14 - 1.04 (3H, m) м.д.

15 **Пример 86:** 12-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



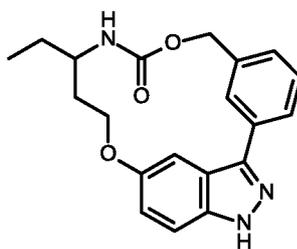
20 Пример 86 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме Е, непосредственно получая 12-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он - пример 86.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 338.2$, $t_R = 3.12$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 338.2$, $t_R = 3.09$ мин

^1H ЯМР (400 МГц, *d6*-ДМСО) δ 13.13 (brs, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.02 (dd, $J = 2.5, 9.0$ Гц, 1H), 5.78 (d, $J = 14.3$ Гц, 1H), 4.80 (d, $J = 14.3$ Гц, 1H), 4.53 (d, $J = 12.0$ Гц, 1H), 3.75 (t, $J = 12.0$ Гц, 1H), 3.32 - 3.30 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.5$ Гц, 3H) м.д. Два протона
5 были расположены под пиком ДМСО и здесь не указаны.

Пример 87: **11-этил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он**



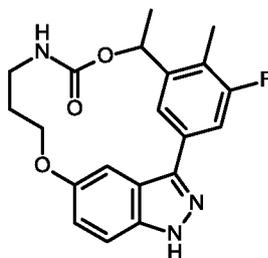
10 Пример 87 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме Е, непосредственно получая 11-этил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он - **пример 87**.

ЖХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 352$, $t_R = 2.44$ мин

15 ЖХМС метод G: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 352$, $t_R = 2.38$ мин

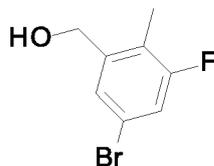
^1H ЯМР (400 МГц, *d6*-ДМСО, 80°C) δ 12.87 (1H, m), 7.95 (1H, m), 7.86 (1H, m), 7.46 (3H, m), 7.37 (1H, d, $J = 2.1$ Гц), 7.27 (1H, dd, $J = 0.7, 7.5$ Гц), 6.98 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9$ Гц), 5.67 (1H, m), 4.91 (1H, m), 4.35 (2H, m), 3.55 (1H, m), 2.21 (1H, m), 1.96 (1H, m), 1.57 (2H, m), 0.95 (3H, t, $J = 7.5$ Гц) м.д.

20 **Пример 88:** **4-фтор-5,7-диметил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он**



25 Пример 88 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме А.

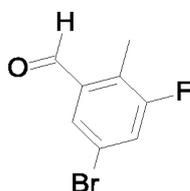
Получение промежуточного соединения 95: (5-бром-3-фтор-2-метилфенил)метанол



К смеси метил 5-бром-3-фтор-2-метилбензоата (3.00 г, 12.14 ммоль) в ТГФ
 5 (35 мл) при 0°C добавляли раствор DIBAL-H (30.4 мл, 30.36 ммоль, 1.0 М
 раствор в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре
 в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и добавляли
 холодный 1 н. раствор HCl. Органический слой промывали 1 н. раствором HCl и
 10 соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли
 при пониженном давлении с получением (5-бром-3-фтор-2-метилфенил)метанола
95 в виде белого твердого вещества. Сырой продукт использовали на следующей
 стадии без какой-либо дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: [M-H₂O+H]⁺ = 201.0, t_R = 2.35 мин

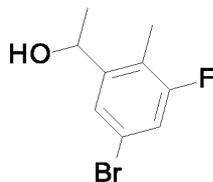
15 **Получение промежуточного соединения 96: 5-бром-3-фтор-2-метилбензальдегид**



К раствору (5-бром-3-фтор-2-метилфенил)метанола **95** (2.66 г, 12.14 ммоль)
 в ДХМ (160 мл) порциями добавляли диоксид марганца (10.56 г, 121.4 ммоль).
 После перемешивания в течение 18 ч при комнатной температуре, суспензию
 20 фильтровали через фильтр из спеченного стекла. Фильтрат сушили над
 безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при
 пониженном давлении с получением 5-бром-3-фтор-2-метил-бензальдегида **96** в
 виде слегка желтоватого вещества. Сырой продукт использовали на следующей
 стадии без какой-либо дополнительной очистки.

25 ЖХМС метод F: m/z не обнаружено, t_R = 2.67 мин (ток 20В)

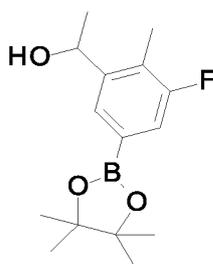
Получение промежуточного соединения 97: 1-(5-бром-3-фтор-2-метилфенил)этанол



К охлажденному раствору 5-бром-3-фтор-2-метилбензальдегида **96** (2.43 г, 11.20 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (30 мл) при 0°C по каплям добавляли 3М раствор бромида метилмагния в диэтиловом эфире (7.5 мл, 22.40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин и давали достичь комнатной температуры в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и затем экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Органический слой промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя смесями циклогексан/этилацетат – EtOH (3-1): от 100/0 до 80/20, с получением 1-(5-бром-3-фтор-2-метилфенил)этанола **97** в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: [M-H₂O+H]⁺ = 217.0, t_R = 2.50 мин

Получение промежуточного соединения 98: 1-[3-фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этанол

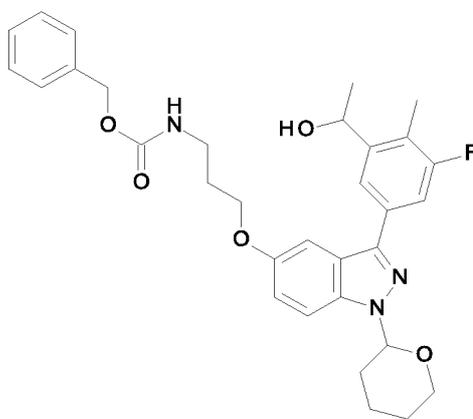


К дегазированному раствору 1-(5-бром-3-фтор-2-метилфенил)этанола **97** (2.49 г, 10.66 ммоль), бис(пинаколато)дибора (4.06 г, 15.99 ммоль) и ацетата калия (4.18 г, 42.64 ммоль) в диоксане (30 мл) в закупоренной пробирке добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с ДХМ (0.874 г, 1.07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит на ватманской бумаге и промывали этилацетатом. Реакционную смесь

разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой и затем соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[3-фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этанола **98** в виде темно-коричневого масла. Сырой продукт использовали на следующей стадии без какой-либо очистки.

ЖХМС метод F: $[M-H_2O+H]^+ = 263.2$, $t_R = 2.77$ мин

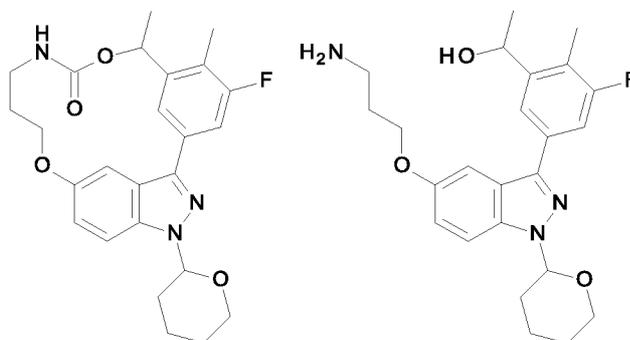
Получение промежуточного соединения 99: бензил N-[3-[3-[3-фтор-5-(1-гидроксиэтил)-4-метилфенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамат



Раствор бензил N-[3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропил]карбамата **26** (700 мг, 1.31 ммоль), 1-[3-фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этанола **98** (403 мг, 1.44 ммоль), ортофосфата калия (833 мг, 3.93 ммоль), Xphos (62 мг, 0.13 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (75 мг, 0.065 ммоль, 5 моль %) в смеси диоксана (22 мл) и воды (5 мл) нагревали при 110°C в течение 2 дней. Раствор разбавляли водой и два раза экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH: от 100/0 до 95/5) с получением бензил N-[3-[3-[3-фтор-5-(1-гидроксиэтил)-4-метилфенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата **99** в виде слегка желтоватого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 562.3$, $t_R = 3.15$ мин

Получение промежуточного соединения 100: 4-фтор-5,7-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он и 1-[5-[5-(3-аминопропокси)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-фтор-2-метилфенил]

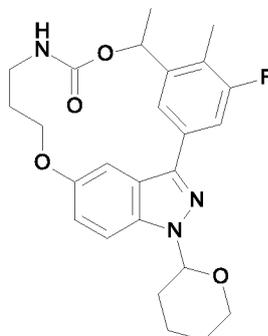


К раствору бензил N-[3-[3-[3-фтор-5-(1-гидроксиэтил)-4-метилфенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата **99** (594 мг, 1.06 ммоль) в безводном ацетонитриле (200 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат цезия (861 мг, 2.65 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при 90°C в течение 17 ч 30 мин. ЖХМС показала образование ожидаемого макроцикла (40 % согласно ЖХМС) и побочного продукта, являющегося результатом гидролиза карбамата (42 % согласно ЖХМС). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением смеси 4-фтор-5,7-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она и 1-[5-[5-(3-аминопропокси)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-фтор-2-метилфенил]этанола **100** в виде желтого твердого вещества. Сырую смесь использовали на следующей стадии (CDI, DMA, 90°C) без какой-либо очистки.

ЖХМС метод F: ожидаемый макроцикл $[M+H]^+ = 454.2$, $t_R = 3.01$ мин

ЖХМС метод F: гидролизованный продукт $[M+H]^+ = 428.2$, $t_R = 1.94$ мин

Получение промежуточного соединения 101: 4-фтор-5,7-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он

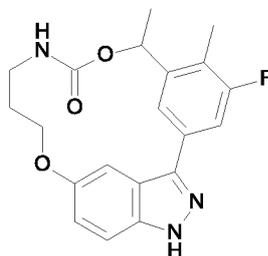


5

К раствору 4-фтор-5,7-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она и 1-[5-[5-(3-аминопропокси)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-фтор-2-метилфенил]этанола **100** (0.452 г, 1.06 ммоль) в диметилацетамиде (350 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (0.188 г, 1.16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разбавляли в воде и три раза экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой, затем соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ДХМ/МеОН от 100/0 до 95/5) с получением 4-фтор-5,7-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она **101** в виде бесцветного масла.

20 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 454.1$, $t_R = 2.99$ мин (ток 20В)

Получение Примера 88: 4-фтор-5,7-диметил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



5 К раствору 4-фтор-5,7-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она **101** (0.080 г, 0.176 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0.27 мл, 3.52 ммоль). Смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 80°C в течение 1 ч 15 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением смеси желтого твердого вещества в маслянистом остатке. Твердый остаток оказался ожидаемым продуктом, который не обладал достаточной растворимостью для возможности выполнения очистки с помощью колоночной хроматографии. Для того, чтобы удалить загрязнения из этого твердого вещества, сырую смесь суспендировали в MeOH (3 мл) и нагrevали с обратным холодильником в течение 3 часов. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали MeOH. Этот осадок на фильтре суспендировали снова в MeOH (3 мл) и нагrevали с обратным холодильником в течение 3 часов. После фильтрования, оставшееся твердое вещество суспендировали в воде (3 мл) и нагrevали с обратным холодильником в течение 20 2 часов. После фильтрования полученной в результате суспензии, твердое вещество собирали и сушили при пониженном давлении при 60°C с получением 4-фтор-5,7-диметил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - **примера 88** в виде белого твердого вещества.

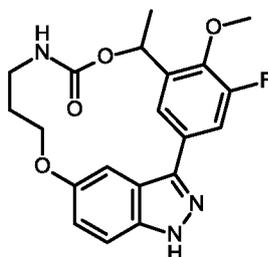
25 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 370.2$, $t_R = 2.38$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 370.2$, $t_R = 2.35$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО, 80°C) δ 12.89 (1H, br. s), 7.70 - 7.67 (2H, m), 7.49 - 7.42 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.00 - 6.97 (1H, m), 5.81 - 5.68 (1H, m), 4.35 - 4.25

(2H, m), 3.52 (1H, br. s), 2.77 (1H, br. s), 2.27 (3H, d, $J = 1.9$ Гц), 2.12 (1H, br. s), 1.75 (1H, br. s), 1.50 (3H, d, $J = 7.2$ Гц) м.д.

Пример 89: 4-фтор-5-метокси-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



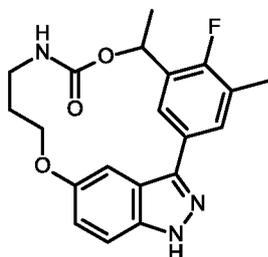
Пример 89 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме А** и в соответствии с методиками, описанными для получения **примера 88**, непосредственно получая 4-фтор-5-метокси-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он - **пример 89**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 386.2$, $t_R = 2.40$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 386.2$, $t_R = 2.37$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО, 80°C) δ 12.95 (1H, br. s), 7.74 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J = 13.1$ Гц), 7.49 - 7.46 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.01 - 6.97 (1H, m), 5.80 (1H, s), 4.38 - 4.27 (2H, m), 4.00 - 3.99 (3H, m), 3.53 (1H, br. s), 2.78 (1H, br. s), 2.15 (1H, br. s), 1.76 (1H, br. s), 1.54 (3H, d, $J = 6.6$ Гц) м.д.

Пример 90: 5-фтор-4,7-диметил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Пример 90 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме А** и в соответствии с методиками, описанными для получения **примера 88**, непосредственно получая 5-фтор-4,7-диметил-8,14-диокса-10,19,20-

триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он - **пример 90**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 370.2$, $t_R = 2.44$ мин

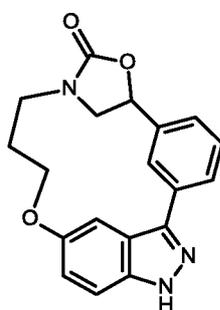
ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 370.2$, $t_R = 2.43$ мин

5 ¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО, 80°C) δ 12.83 (1H, s), 7.73 - 7.69 (3H, m), 7.48 - 7.44 (1H, m), 7.37 - 7.35 (1H, m), 6.98 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9$ Гц), 5.88 - 5.82 (1H, m), 4.38 - 4.25 (2H, m), 3.56 (1H, br. s), 2.81 - 2.76 (1H, m), 2.36 - 2.33 (3H, m), 2.19 - 2.14 (1H, m), 1.80 - 1.73 (1H, m), 1.58 (3H, d, $J = 6.8$ Гц) м.д.

Пример 91:

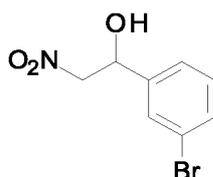
8,14-диокса-10,19,20-

10 **триазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}]тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он**



Пример 91 получали в соответствии с путем синтеза, описанным ниже.

Получение промежуточного соединения 102: **1-(3-бромфенил)-2-**
15 **нитроэтанол**



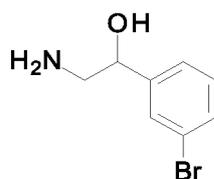
В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору 3-бромбензальдегида (1.850 г, 10.00 ммоль) в ТГФ (50.0 мл) при 0°C по каплям добавляли нитрометан (535 мкл, 10.00 ммоль) и затем 1 н. раствор гидроксида натрия (10.00 мл, 10.00 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч. ЖХ/МС анализ показал 70% образование целевого продукта и 50% оставшегося исходного вещества. Оранжевую смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Раствор осторожно гасили раствором уксусной кислоты (10 мл) и воды (20 мл). Фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью AcOEt (3 x 35 мл).
25 Объединенный органический слой промывали соляным раствором (30 мл) и

сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого вещества (1.720 г). Сырой продукт очищали с помощью хроматографической колонки с загрузкой твердого вещества (Macherey Nagel, 4 г, циклогексан/АсОEt: от 90/10 до 70/30). Растворитель упаривали с получением

5 1-(3-бромфенил)-2-нитроэтанол **102** в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M-H]^- = 246.1$, $t_R = 2.24$ мин

Получение промежуточного соединения 103: 2-амино-1-(3-бромфенил)этанол



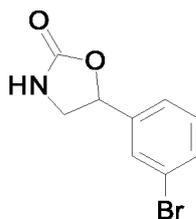
10 Реакционную смесь разделяли на 2 партии по 730 мг (2.97 ммоль) 1-(3-бромфенил)-2-нитроэтанол **102**. К раствору 1-(3-бромфенил)-2-нитроэтанол (0.730 г, 2.97 ммоль) в смеси EtOH/вода (2:1 об.:об.) добавляли железный порошок (0.829 г, 29.67 ммоль) и хлорид аммония (4.758 г, 177.90 ммоль). Полученную в результате коричневую смесь перемешивали в течение 16 ч при

15 комнатной температуре. Раствор фильтровали для удаления железа. Растворитель концентрировали и к остатку добавляли воду и EtOAc (50 мл), и фазы разделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Органические фазы собирали и промывали соляным раствором, сушили с помощью $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением

20 2-амино-1-(3-бромфенил)этанол **103** в виде бледно-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод H: $[M+H]^+ = 216.0$, $t_R = 1.02$ мин

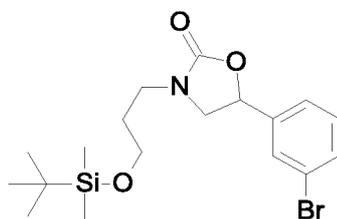
Получение промежуточного соединения 104: 5-(3-бромфенил)оксазолидин-2-он



25 К раствору 2-амино-1-(3-бромфенил)этанол **103** (0.710 г, 3.29 ммоль) в ТГФ (33.0 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (0.587 г, 3.62 ммоль) и

имидазол (0.246 г, 3.62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (30 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали водой, затем соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на системе Biotage, элюируя смесями циклогексан/этилацетат: от 100/0 до 70/30, с получением 5-(3-бромфенил)оксазолидин-2-она **104**.

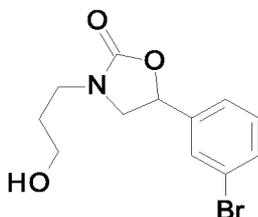
10 Получение промежуточного соединения 105: 5-(3-бромфенил)-3-[3-*трет*-бутил(диметил)силил]оксипропил]оксазолидин-2-он



К раствору 5-(3-бромфенил)оксазолидин-2-она **104** (0.580 г, 2.40 ммоль) в сухом ТГФ (25.0 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (0.115 г, 4.80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 30 мин при 0°C, затем добавляли йодид тетрабутиламмония (0.044 г, 0.120 ммоль) и 3-бромпропокси-*трет*-бутилдиметилсилан (0.669 г, 612 мкл, 2.64 ммоль). Полученную в результате желтую смесь перемешивали при 60°C в течение 2 дней. Ее гасили насыщенным раствором NaHCO_3 (25 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Органическую фазу промывали соляным раствором (25 мл), затем сушили с помощью MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта (1.200 г), который очищали с помощью хроматографической колонки с загрузкой твердого вещества (Macherey Nagel 24g, циклогексан/AcOEt, от 90/10 до 70/30). Растворитель упаривали с получением 5-(3-бромфенил)-3-[3-*трет*-бутил(диметил)силил]оксипропил]оксазолидин-2-она **105** в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 416.1$, $t_R = 3.41$ мин

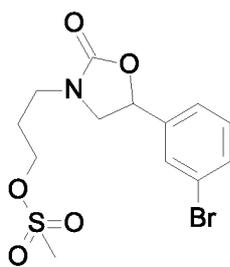
Получение промежуточного соединения 106: 5-(3-бромфенил)-3-(3-гидроксипропил)оксазолидин-2-он



К раствору 5-(3-бромфенил)-3-[3-[трет-
 5 бутил(диметил)силил]оксипропил]оксазолидин-2-она **105** (0.650 г, 1.57 ммоль) в сухом ТГФ (31.0 мл) при комнатной температуре добавляли фторид тетра-*n*-бутиламмония (1.57 мл, 1.57 ммоль, 1.0 М в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь выливали в ледяную воду (20 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Водную фазу
 10 экстрагировали этилацетатом (3 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (25 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(3-бромфенил)-3-(3-гидроксипропил)оксазолидин-2-она **106** в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 302.0, t_R = 2.00 мин

15 **Получение промежуточного соединения 107: 3-[5-(3-бромфенил)-2-оксооксазолидин-3-ил]пропилметансульфонат**

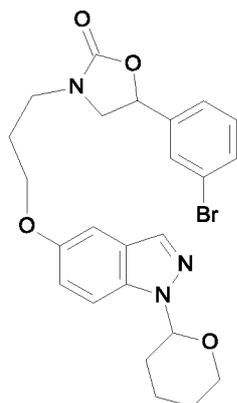


К раствору 5-(3-бромфенил)-3-(3-гидроксипропил)оксазолидин-2-она **106** (0.420 г, 1.40 ммоль) и диизопропилэтиламина (0.487 мл, 2.80 ммоль) в ДХМ
 20 (15.0 мл) при 0°C по каплям добавляли метансульфонилхлорид (0.130 мл, 1.68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ЖХ/МС анализ показал, что реакция завершилась. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида аммония, насыщенным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, сушили с помощью MgSO₄,
 25 фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 3-[5-(3-

бромфенил)-2-оксооксазолидин-3-ил]пропилметансульфоната **107** в виде бледно-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 380.1$, $t_R = 2.28$ мин

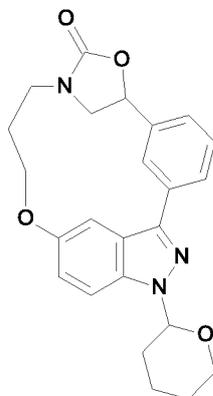
5 **Получение промежуточного соединения 108: 5-(3-бромфенил)-3-[3-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропил]оксазолидин-2-он**



К раствору 3-[5-(3-бромфенил)-2-оксооксазолидин-3-ил]пропилметансульфоната **107** (0.912 г, 1.40 ммоль) в ДМФА (28.0 мл) добавляли карбонат цезия (0.913 г, 2.80 ммоль) и 1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ол (0.305 г, 1.40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (50 мл) и полученную в результате смесь экстрагировали с помощью AcOEt (4 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соляным раствором (30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением коричневого масла. Этот остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Macherey Nagel, 24 г, с градиентным элюированием: циклогексан/AcOEt: от 100/0 до 70/30) с получением 5-(3-бромфенил)-3-[3-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропил]оксазолидин-2-она **108** в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 502.0$, $t_R = 2.45$ мин

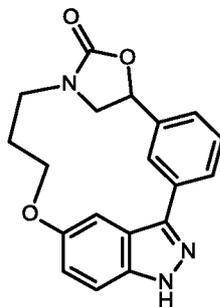
Получение промежуточного соединения 109: 19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}]тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



5 К раствору 5-(3-бромфенил)-3-[3-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропил]оксазолидин-2-она **108** (0.300 г, 0.600 ммоль) в 10.0 мл толуола добавляли реагент ацетат калия (0.118 г, 1.200 ммоль) при комнатной температуре. Смесь дегазировали путем барботирования азота в течение 15 минут. Затем добавляли ацетат палладия (0.027 г, 0.120 ммоль) и cataCXium A
10 (0.043 г, 0.120 ммоль). Смесь нагревали при 120°C в течение 1 ч под микроволновым облучением (BIOTAGE), затем в течение 1 ч 30 мин при 130°C и в течение 45 мин при 140°C. Реакционную смесь фильтровали через целит и к фильтрату добавляли 20 мл воды. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соляным
15 раствором, сушили над MgSO₄ и упаривали в вакууме с получением сырого продукта (0.280 г), который очищали с помощью колоночной хроматографии (Macherey Nagel, 12 г, ДХМ/аммиачный MeOH: от 100/0 до 95/5). Растворители упаривали с получением
20 19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}]тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она **109** в виде желтого порошка.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 420.2, t_R = 2.57 мин

Получение Примера 91: **8,14-диокса-10,19,20-**
триазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}]тетракоза-
1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



5 В пробирке 19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
триазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}]тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-
гептаен-9-он **109** (0.195 г, 0.465 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (9.0 мл) и добавляли
ТФУ (0.1 М в CH₂Cl₂, 80 мкл). Полученный в результате прозрачный желтый
раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней.
10 Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл) и
добавляли EtOAc (10 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 x
15 мл) и объединенные органические экстракты промывали насыщенным
водным раствором NaHCO₃ (15 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (15
мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при
15 пониженном давлении с получением сырого продукта (0.195 г), который
очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой хроматографии
(колонка XSELECT PHENYL-HEXYL 19*100 мм 5 мкм [(NH₄)₂CO₃ водн., 2
г/LACN], от 30% В до 40% В за 7 мин, 19 мл/мин, КТ). Растворитель удаляли и
20 выполняли дополнительную очистку (0.015 г сырого вещества) с помощью
хроматографической колонки (Macherey Nagel 4 г, ДХМ/MeOH: от 100/0 до 96/4)
с получением 8,14-диокса-10,19,20-
триазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}]тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-
гептаен-9-она - **примера 91**.

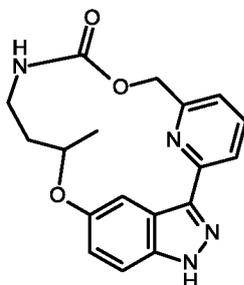
ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 336.2, t_R = 1.97 мин

25 ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 336.2, t_R = 1.96 мин

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 12.86 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 1.7 Гц), 7.92 -
7.86 (1H, m), 7.58 - 7.41 (4H, m), 7.01 - 6.97 (1H, m), 5.69 - 5.69 (2H, m), 4.46 -

4.37 (1H, m), 4.30 - 4.23 (1H, m), 4.12 - 3.99 (2H, m), 3.61 - 3.40 (1H, m), 2.35 - 2.24 (1H, m), 2.04 - 1.92 (1H, m) м.д.

Пример 92: **13-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он**



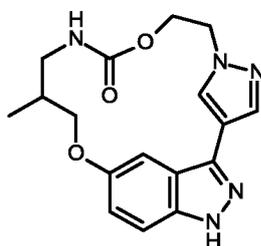
Пример 92 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме В**, непосредственно получая 13-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он - **пример 92**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 339.2$, $t_R = 2.09$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 339.2$, $t_R = 2.07$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.22 (1H, s), 8.09 - 8.06 (1H, m), 7.90 - 7.81 (2H, m), 7.74 - 7.70 (1H, m), 7.48 - 7.44 (1H, m), 7.26 - 7.23 (1H, m), 6.95 (1H, dd, $J=2.5, 8.9$ Гц), 5.58 (1H, s), 5.08 - 5.04 (1H, m), 4.62 (1H, s), 3.45 (1H, m), 2.92 (1H, s), 2.29 - 2.25 (1H, m), 1.38 - 1.35 (4H, m) м.д.

Пример 93: **12-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он**



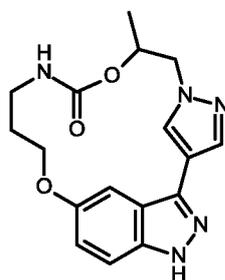
Пример 93 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**, непосредственно получая 12-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он - **пример 93**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 342.1$, $t_R = 2.45$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 342.2$, $t_R = 2.40$ мин

1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 12.80 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 9.6$ Гц, 1H), 7.07 (d, $J = 2.5$ Гц, 1H), 6.99 - 6.96 (m, 1H), 4.67 - 4.43 (m, 4H), 4.07 (ddt, $J = 2.4, 5.6, 6.1$ Гц, 1H), 3.70 (dd, $J = 10.1, 12.7$ Гц, 1H), 3.36 - 3.26 (m, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Гц, 3H) м.д.

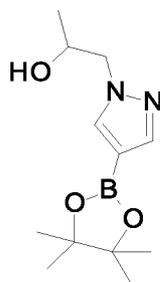
Пример 94: 7-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



10

Пример 94 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме С.

Получение промежуточного соединения 110: 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]пропан-2-ол



15

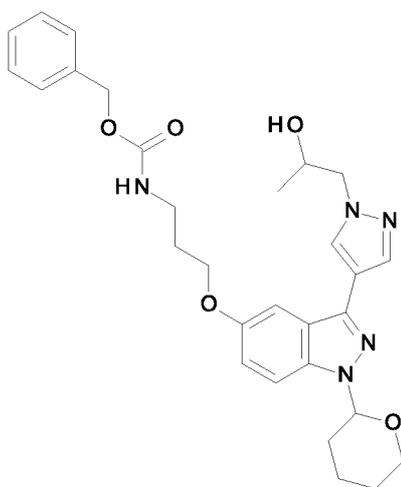
В пробирке для микроволновой обработки, NaH (60% в минеральном масле, 480 мг, 12.000 ммоль) суспендировали в N,N -диметилформамиде (10.0 мл) и добавляли раствор 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (776 мг, 4.000 ммоль) в N,N -диметилформамиде (10.0 мл). Полученный в результате мутный белый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и добавляли *рац*-пропиленоксид (839 мкл, 697 мг, 12.000 ммоль). Пробирку, содержащую полученный в результате мутный желтый раствор, герметизировали и нагревали до 80°C в течение 2 ч. Растворители упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в CH_2Cl_2 (50 мл),

20

фильтровали через набивку силикагеля и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]пропан-2-ола **110** в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

5 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 253.2$, $t_R = 1.93$ мин

Получение промежуточного соединения 111: бензил N-[3-[3-[1-(2-гидроксипропил)пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамат



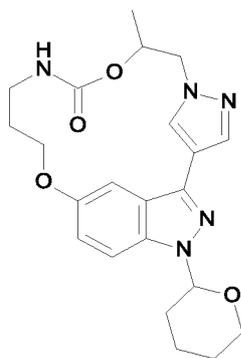
10 В пробирке для микроволновой обработки, бензил N-[3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропил]карбамат **26** (803 мг, 1.500 ммоль), 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]пропан-2-ол **110** (567 мг, 2.250 ммоль), XPhos (72 мг, 0.150 ммоль) и K_3PO_4 (955 мг, 4.500 ммоль) суспендировали в диоксане (6.0 мл) и воде (1.5 мл), и смесь
15 дегазировали с помощью N_2 в течение 15 минут. Добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (87 мг, 0.075 ммоль), и полученный в результате мутный желтый раствор герметизировали и нагревали до $120^\circ C$ в условиях микроволнового облучения в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в EtOAc (25 мл) и воду (25 мл), и два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали с
20 помощью EtOAc (3 x 25 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным NaCl (1 x 25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное в результате сырое вещество (желтое масло, 900 мг) очищали с помощью колоночной хроматографии (40 г Macherey Nagel SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH$, от 100:0 до 95:5) с получением бензил N-[3-[3-[1-(2-гидроксипропил)пиразол-4-ил]-1-

25

тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата **111** в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 534.3$, $t_R = 2.66$ мин

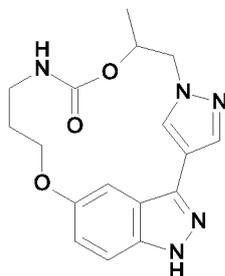
5 Получение промежуточного соединения 112: 7-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



К раствору бензил N-[3-[3-[1-(2-гидроксипропил)пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата **111** (180 мг, 0.334 ммоль) в MeCN (18.0 мл) добавляли Cs₂CO₃ (659 мг, 2.024 ммоль). Полученный в результате мутный белый раствор нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. ЖХ/МС анализ показал, что реакция завершилась. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное в результате сырое вещество (бледно-желтое масло, 180 мг) очищали с помощью колоночной хроматографии (4 г Macherey Nagel SiO₂, 15 мл/мин, CyH/EtOAc от 100:0 до 0:100) с получением 7-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-она **112** в виде белого твердого вещества.

20 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 426.2$, $t_R = 2.31$ мин

Получение Примера 94: 7-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



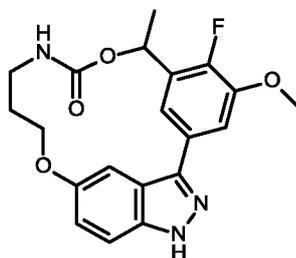
5 К раствору 7-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-она **112** (43 мг, 0.101 ммоль) в CH₂Cl₂ (2.5 мл) добавляли ТФУ (0.39 мл, 0.576 мг, 5.050 ммоль). Полученный в результате прозрачный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растирали с MeCN и сушили (50°C, 5 мбар) в течение 3 ч с получением 7-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-она - **примера 94** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 342.2, t_R = 2.42 мин

15 ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 342.2, t_R = 2.39 мин

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 12.81 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.08 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 6.94 (dd, J = 2.7, 9.1 Гц, 1H), 4.96 - 4.89 (m, 1H), 4.49 (dd, J = 2.3, 14.9 Гц, 1H), 4.42 (dd, J = 3.6, 12.2 Гц, 1H), 4.30 (dd, J = 10.2, 14.5 Гц, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 3.53 - 3.47 (m, 1H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.3 Гц, 3H) м.д.

Пример 95: 5-фтор-4-метокси-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



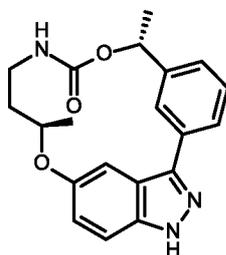
5 Пример 95 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме А**, и в соответствии с методиками, описанными для получения **примера 88**, непосредственно получая 5-фтор-4-метокси-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он - **пример 95**.

10 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 386.2$, $t_R = 2.41$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 386.2$, $t_R = 2.40$ мин

15 ¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.14 (1H, br. s), 8.07 (1H, dd, $J = 4.2, 7.8$ Гц), 7.52 - 7.47 (2H, m), 7.43 - 7.40 (1H, m), 7.33 (1H, d, $J = 2.1$ Гц), 6.99 (1H, dd, $J = 2.2, 9.0$ Гц), 5.84 - 5.77 (1H, m), 4.37 - 4.27 (2H, m), 3.93 (3H, s), 3.55 - 3.48 (1H, m), 2.77 - 2.67 (1H, m), 2.15 - 2.07 (1H, m), 1.78 - 1.69 (1H, m), 1.56 - 1.53 (3H, d, $J = 6.4$ Гц) м.д.

Пример 96: (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



20 Пример 96 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**, и путем очистки с помощью хиральной ВЭЖХ. Хиральную очистку выполняли на колонке Chiralpak IA 250x4.6 мм, 5 мкм, элюент [гептан/ЭтОН]+0.1%DEA [80/0], 1 мл/мин при КТ, с получением (7R,13R)-7,13-

диметил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - **примера 96**.

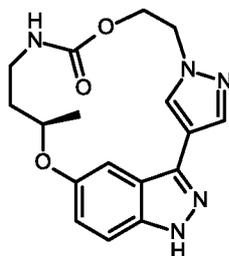
ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 352.2$, $t_R = 2.47$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 352.2$, $t_R = 2.44$ мин

5 ¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12.81 - 12.77 (1H, m), 7.92 (1H, s), 7.76 (1H, d, $J = 7.6$ Гц), 7.53 - 7.36 (3H, m), 7.31 - 7.27 (2H, m), 6.96 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9$ Гц), 5.92 (1H, s), 4.64 (1H, s), 3.26 - 3.22 (1H, m), 3.15 - 3.05 (1H, m), 2.1-1.86 (1H, m), 1.62 (4H, s), 1.41 - 1.37 (3H, m) м.д.

Хиральная ВЭЖХ: е.е. 100%

10 **Пример 97:** (13R)-13-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он



15 Пример 97 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**, и путем очистки с помощью хиральной ВЭЖХ. Хиральную очистку выполняли на колонке Chiralpak IB N-5 20x250 мм, 5 мкм, элюент [гептан/EtOH]+0.1%DEA [85/15], время хроматографирования 20 мин, 19 мл/мин при КТ, с получением (13R)-13-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-она - **примера 97**.

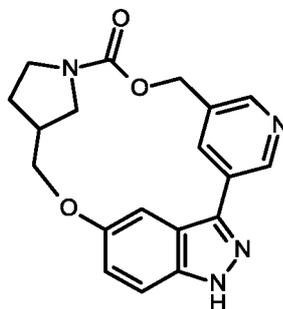
ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 342.3$, $t_R = 1.91$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 342.2$, $t_R = 1.92$ мин

25 ¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12.80 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.77 - 7.76 (2H, m), 7.43 - 7.39 (1H, m), 7.07 (1H, d, $J = 1.9$ Гц), 6.92 (1H, dd, $J = 2.2, 9.0$ Гц), 4.68 - 4.42 (4H, m), 4.11 - 4.05 (1H, m), 3.58 - 3.46 (1H, mm), 2.94 - 2.86 (1H, m), 2.16 - 2.08 (1H, m), 1.39 - 1.36 (4H, m) м.д.

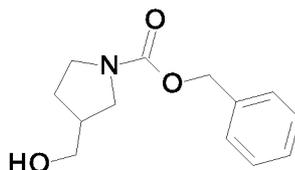
Хиральная ВЭЖХ: е.е. >99%

Пример 98: **8,15-диокса-4,10,20,21-тетраазапентацикло[14.5.2.1^{2,6}.1^{10,13}.0^{19,22}]пентакоза-1(21),2(25),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен-9-он**



5 Пример 98 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме N.

Получение промежуточного соединения 113: **бензил 3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат**

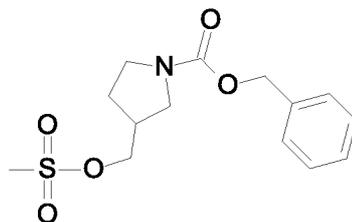


10 К раствору гидробромида 3-бромпропиламина (2.0 г, 19.8 ммоль) в 10 % водн. растворе NaOH (60 мл) при 0°C медленно добавляли бензилхлорформиат (3.1 мл, 21.8 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (100 мл). Водный слой два раза экстрагировали ДХМ (50 мл). Объединенные органические слои промывали

15 соляным раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (СyH/АЕ от 0 до 100% EtOAc) с получением бензил 3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата **113** в виде желтого масла.

20 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 236$, $t_R = 1.97$ мин

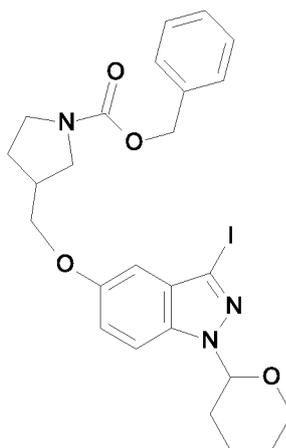
Получение промежуточного соединения 114: бензил 3-(метилсульфонилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат



К раствору бензил 3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата **113** (2.90 г, 12.3 ммоль) и диизопропилэтиламина (4.28 мл, 24.6 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C по каплям добавляли метансульфонилхлорид (1.13 мл, 14.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и соевым раствором, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением бензил 3-(метилсульфонилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата **114** в виде желтого масла. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 314$, $t_R = 2.29$ мин

Получение промежуточного соединения 115: бензил 3-(метилсульфонилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат

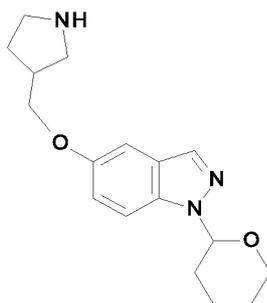


К раствору 3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола **4** (4.33 г, 12.6 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (100 мл) добавляли карбонат цезия (10.27 г, 31.5 ммоль). Полученный в результате зеленый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли *трет*-бутил 3-(метилсульфонилоксиметил)азетидин-1-карбоксилат **114** (3.94 г, 12.6 ммоль) и

смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (50 мл) и этилацетатом (100 мл). После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением желтого масла. Маслянистый остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (CyH/EtOAc 7/3) с получением бензил 3-(метилсульфонилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата **115** в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 562$, $t_R = 3.32$ мин

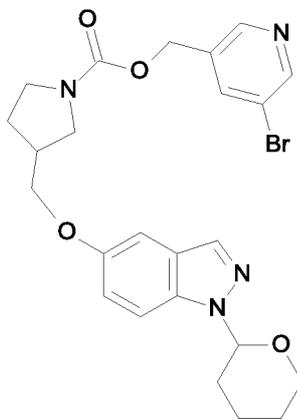
Получение промежуточного соединения 116: 5-(пирролидин-3-илметокси)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол



К раствору бензил 3-[(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксиметил]пирролидин-1-карбоксилата **115** (4.00 г, 7.13 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли триэтиламин (2.4 мл) и 10 % Pd/C (75 мг). В реакционном сосуде создавали давление 50 фунтов на квадратный дюйм (прибл. 3-4 бара) в течение 24 часов в смесителе Парра. Смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(пирролидин-3-илметокси)-1-тетрагидропиран-2-илиндазола **116** в виде слегка желтоватой пены. Сырой продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 302.2$, $t_R = 1.43$ мин

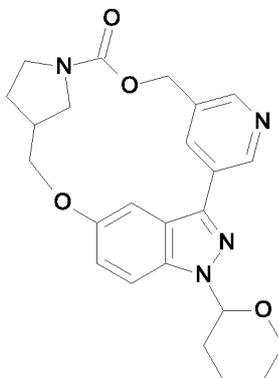
**Получение промежуточного соединения 117: (5-бром-3-пиридил)метил
3-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксиметил]пирролидин-1-
карбоксилат**



5 К раствору 5-(пирролидин-3-илметокси)-1-тетрагидропиран-2-илиндазола
116 (0.890 г, 2.95 ммоль) в диметилацетамиде (200 мл) добавляли 1,1'-
 карбонилдиимидазол (0.526 г, 3.25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали
 при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем реакцию смесь по
 каплям добавляли к раствору (5-бром-3-пиридил)метанола (0.830 г, 4.42 ммоль)
 10 и карбоната цезия (4.79 г, 14.75 ммоль) в DMA (50 мл) при 90°C, и смесь
 перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Реакционной смеси давали
 охладиться до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат разбавляли
 водой и три раза экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные
 органические слои промывали водой, соляным раствором, сушили над
 15 безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном
 давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на
 силикагеле (элюент: циклогексан/EtOAc от 95/5 до 50/50) с получением (5-бром-
 3-пиридил)метил 3-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-
 ил)оксиметил]пирролидин-1-карбоксилата **117** в виде бесцветного масла.

20 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 517.1$, $t_R = 2.81$ мин

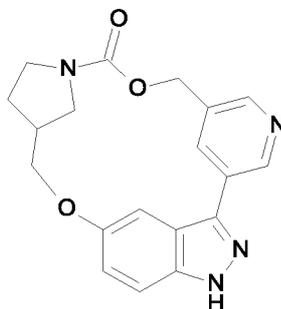
Получение промежуточного соединения 118: 20-(оксан-2-ил)-8,15-диокса-4,10,20,21-тетраазапентацикло[14.5.2.1^{2,6}.1^{10,13}.0^{19,22}]пентакоза-1(21),2(25),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен-9-он



- 5 К раствору (5-бром-3-пиридил)метил 3-[(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксиметил]пирролидин-1-карбоксилата **117** (0.530 г, 1.03 ммоль) в толуоле (60 мл) добавляли ацетат калия (0.202 г, 2.06 ммоль) при комнатной температуре. Смесь дегазировали путем барботирования азота в течение 15 минут, и затем добавляли ацетат палладия (0.047 г, 0.21 ммоль) и
- 10 трициклогексилфосфин (0.059 г, 0.21 ммоль). Смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 150°C в течение 1 часа и 30 минут. Реакционную смесь фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении, разбавляли ДХМ, экстрагировали водой, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой
- 15 продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH: от 10/0 до 9/1) с получением 20-(оксан-2-ил)-8,15-диокса-4,10,20,21-тетраазапентацикло[14.5.2.1^{2,6}.1^{10,13}.0^{19,22}]пентакоза-1(21),2(25),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен-9-она **118** в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 435.3$, $t_R = 2.48$ мин

Получение **Примера** **98:** **8,15-диокса-4,10,20,21-**
тетраазапентацикло[14.5.2.1^{2,6}.1^{10,13}.0^{19,22}]пентакоза-
1(21),2(25),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен-9-он



5 К раствору 20-(оксан-2-ил)-8,15-диокса-4,10,20,21-
тетраазапентацикло[14.5.2.1^{2,6}.1^{10,13}.0^{19,22}]пентакоза-
1(21),2(25),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен-9-она **118** (0.043 г, 0.10 ммоль) в ДХМ (8
мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0.15 мл, 2.00 ммоль). Смесь нагревали
в условиях микроволнового облучения при 80°C в течение 1 часа. Добавляли
10 дополнительное количество трифторуксусной кислоты (0.3 мл, 4.00 ммоль).
Смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 90°C еще в течение
2 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением
желтого маслянистого остатка. Остаток перекристаллизовывали из ДХМ,
фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением 8,15-диокса-
15 4,10,20,21-тетраазапентацикло[14.5.2.1^{2,6}.1^{10,13}.0^{19,22}]пентакоза-
1(21),2(25),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен-9-она - **примера 98** в виде слегка
коричневато-бежевого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 351.2$, $t_R = 1.75$ мин

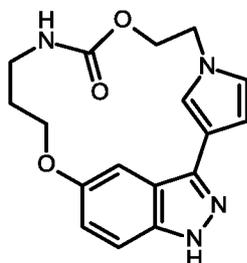
ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 351.2$, $t_R = 1.96$ мин

20 ЯМР анализ показывал смесь ротамеров, которые указаны как рот.1 и рот.2
в описании ЯМР ниже.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.33 (0.7H, рот.1, br. s), 13.30 (0.3H, рот.2,
br. s), 8.95 (0.7H, рот.1, s), 8.89 (0.3H, рот.2, s), 8.60 (0.3H, рот.2, s), 8.56 (0.7H,
рот.1, s), 8.29 (0.7H, рот.1, s), 8.26 (0.3H, рот.2, s), 7.52 (0.7H, рот.1, d, J = 9.4
25 Гц), 7.51 (0.3H, рот.2, d, J = 9.4 Гц), 7.23 – 7.05 (2H, рот.1 + рот.2, m), 5.75 (0.7H,
рот.1, d, J = 13.6 Гц), 5.67 (0.3H, рот.2, d, J = 14.0 Гц), 5.04 (0.7H, рот.1, d, J =
13.6 Гц), 5.02 (0.3H, рот.2, d, J = 13.6 Гц), 4.27 – 4.20 (1H, рот.1 + рот.2, m), 4.15
– 4.01 (1H, рот.1 + рот.2, m), 3.89 (1H, рот.1 + рот.2, t, J = 12.4 Гц), 3.72 – 3.61

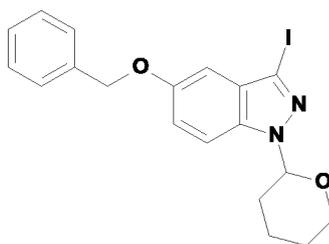
(1H, рот.1 + рот.2, m), 3.57 – 3.47 (2H, рот.1 + рот.2, m), 2.80 – 2.70 (1H, рот.1 + рот.2, m), 2.16 – 1.98 (1H, рот.1 + рот.2, m), 1.74 – 1.64 (1H, рот.1 + рот.2, m) м.д.

Пример 99: **8,14-диокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он**



Пример 99 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме J.

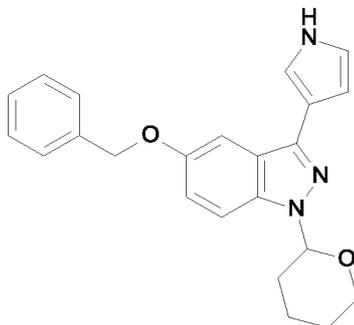
Получение промежуточного соединения 119: **5-(бензилокси)-3-йод-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол**



К раствору 3-йод-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ола (3.442 г, 10.0 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) при КТ добавляли карбонат цезия (4.235 г, 13.0 ммоль) и бензилбромид (1.308 мл, 11.0 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и соевым раствором и два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растирали в ацетонитриле и отфильтровывали с получением 5-(бензилокси)-3-йод-1-(оксан-2-ил)-1H-индазола **119** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 435.1$, $t_R = 3.33$ мин

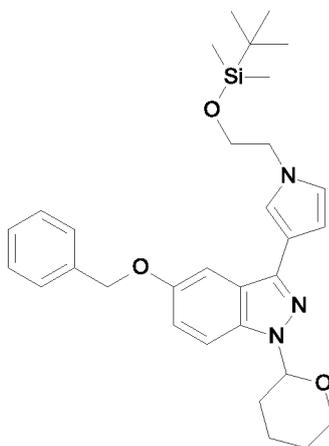
Получение промежуточного соединения 120: 5-(бензилокси)-1-(оксан-2-ил)-3-(1H-пиррол-3-ил)-1H-индазол



К раствору 5-(бензилокси)-3-йод-1-(оксан-2-ил)-1H-индазола **119** (1.000 г, 2.3 ммоль) в диоксане (6.9 мл) и воде (2.3 мл) при КТ добавляли 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиррол (0.534 г, 2.76 ммоль), K_3PO_4 (1.466 г, 6.91 ммоль), XPhos (0.110 г, 0.23 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (0.133 г, 0.12 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали в условиях микроволнового облучения при 120°C в течение 1 ч. Остаток разбавляли соляным раствором и два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (25 г силикагеля Macherey Nagel) (циклогексан – этилацетат, от 1:0 до 6:4) с получением 5-(бензилокси)-1-(оксан-2-ил)-3-(1H-пиррол-3-ил)-1H-индазола **120** в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 374.2$, $t_R = 2.95$ мин

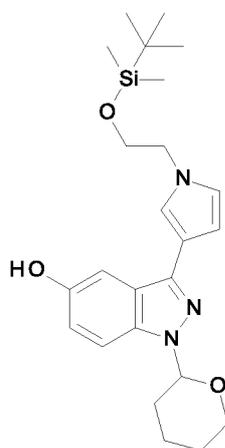
Получение промежуточного соединения 121: 5-(бензилокси)-3-(1-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}-1H-пиррол-3-ил)-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол



К раствору 5-(бензилокси)-1-(оксан-2-ил)-3-(1Н-пиррол-3-ил)-1Н-индазола **120** (0.740 г, 1.98 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (8 мл) при 0°C порциями добавляли NaH (0.119 г, 2.97 ммоль). Спустя 20 мин по каплям добавляли (2-бромэтокси)(*трет*-бутил)диметилсилан (0.850 мл, 3.96 ммоль) в *N,N*-
 5 диметилформамиде (2 мл) при 0°C. Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и при КТ в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили путем добавления MeOH, и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли соляным раствором и два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над
 10 безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (25 г силикагеля Macherey Nagel) (циклогексан – этилацетат, от 1:0 до 9:1) с получением 5-(бензилокси)-3-(1-{2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил}-1Н-пиррол-3-ил)-1-(оксан-2-ил)-1Н-индазола **121** в виде желтого масла.

15 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 532.4$, $t_R = 3.80$ мин

Получение промежуточного соединения 122: 3-(1-{2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил}-1Н-пиррол-3-ил)-1-(оксан-2-ил)-1Н-индазол-5-ол

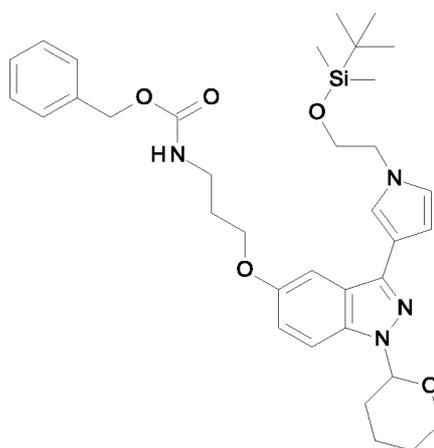


20 К раствору 5-(бензилокси)-3-(1-{2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил}-1Н-пиррол-3-ил)-1-(оксан-2-ил)-1Н-индазола **121** (0.900 г, 1.69 ммоль) в EtOH (15 мл) при КТ добавляли 10% палладий на угле (90 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток
 25 очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (25 г силикагеля Macherey Nagel) (циклогексан – этилацетат, от 1:0 до 8:2) с получением 3-(1-{2-

[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил}-1H-пиррол-3-ил)-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ола **122** в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 442.2$, $t_R = 3.27$ мин

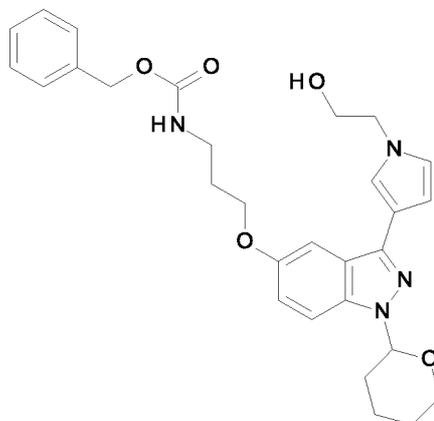
5 Получение промежуточного соединения 123: бензил N-(3-{[3-(1-{2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил}-1H-пиррол-3-ил)-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]окси}пропил)карбамат



10 К раствору 3-(1-{2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил}-1H-пиррол-3-ил)-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ола **122** (0.310 г, 0.70 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при КТ добавляли карбонат цезия (0.297 г, 0.91 ммоль) и бензил N-(3-бромпропил)карбамат (0.150 мл, 0.77 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и соевым раствором и два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил N-(3-{[3-(1-{2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил}-1H-пиррол-3-ил)-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]окси}пропил)карбамата **123** в виде желтого масла. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

20 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 633.3$, $t_R = 3.64$ мин

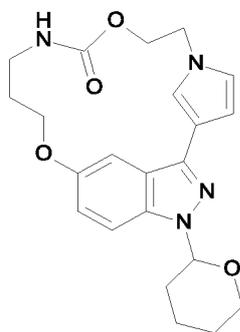
Получение промежуточного соединения 124: бензил N-[3-({3-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиррол-3-ил]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ил}окси)пропил]карбамат



- 5 К раствору бензил N-(3-{[3-(1-{2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил}-1H-пиррол-3-ил)-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]окси}пропил)карбамата **123** (0.444 г, 0.70 ммоль) в ТГФ (5 мл) при КТ добавляли 1М раствор фторида тетрабутиламмония в ТГФ (1.4 мл, 1.40 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов. Реакционную смесь
- 10 разбавляли соляным раствором и два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (15 г силикагеля Macherey Nagel) (циклогексан – этилацетат 3 / EtOH 1, от 1:0 до 7:3) с получением бензил N-[3-
- 15 {3-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиррол-3-ил]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ил}окси)пропил]карбамата **124** в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 519.2$, $t_R = 2.72$ мин

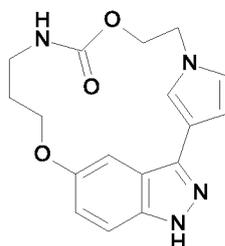
Получение промежуточного соединения 125: 19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



5 К раствору бензил N-[3-({3-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиррол-3-ил]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ил}окси)пропил]карбамата **124** (0.230 г, 0.44 ммоль) в безводном ацетонитриле (88 мл) при КТ добавляли карбонат цезия (0.867 г, 2.66 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при 90°C в течение 48 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при
10 пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (15 г силикагеля Macherey Nagel) (циклогексан – этилацетат 3 / EtOH 1, от 1:0 до 8:2) с получением 19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-она **125** в виде бесцветного масла.

15 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 411.2$, $t_R = 2.42$ мин

Получение Примера 99: 8,14-диокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



20 К раствору 19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-она **125** (0.100 г, 0.24 ммоль) в ДХМ (3 мл) при КТ добавляли ТФУ (0.363 мл, 4.87 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали в условиях микроволнового облучения при 80°C в течение 20

мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении.

5 Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (15 г силикагеля Macherey Nagel) (циклогексан – этилацетат 3 / EtOH 1, от 1:0 до 7:3) с получением продукта с некоторым количеством примесей. Продукт очищали два

10 раза с помощью колоночной флэш-хроматографии (2*4 г силикагеля Macherey Nagel) (ДХМ – MeOH, от 1:0 до 98:2) с получением твердого вещества (10 мг), которое растирали в диизопропиловом эфире и фильтровали с получением 8,14-

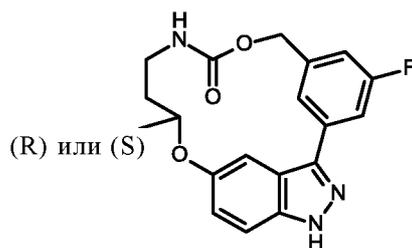
1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-она - **примера 99** в виде кремового твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 327.2$, $t_R = 1.82$ мин

15 ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 327.3$, $t_R = 1.90$ мин

1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMCO) δ 12.56 (1H, s); 7.90 - 7.86 (1H, m), 7.39 - 7.36 (1H, m), 7.26 - 7.24 (1H, m), 7.15 (1H, d, $J = 1.9$ Гц), 6.92 - 6.87 (2H, m), 6.39 (1H, dd, $J = 1.7, 2.5$ Гц), 4.35 - 4.23 (6H, m), 3.18 - 3.11 (2H, m), 1.92 - 1.83 (2H, m) м.д.

20 **Пример 100: (13R) или (13S)-4-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он**



Пример 100 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**, и путем разделения **примера 71** с помощью хиральной СКФХ, непосредственно получая (13R) или (13S)-4-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-

25 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он - **пример 100**.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 356.2$, $t_R = 2.46$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 356.2$, $t_R = 2.46$ мин

^1H ЯМР (400 МГц, *d6*-ДМСО) δ 13.26 (1H, s), 7.99 (1H, dd, $J = 5.0, 7.3$ Гц), 7.67 (1H, s), 7.61 - 7.50 (2H, m), 7.26 (1H, d, $J = 1.7$ Гц), 7.17 (1H, d, $J=9.5$ Гц), 6.98 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9$ Гц), 5.73 (1H, s), 4.89 - 4.83 (1H, m), 4.61 - 4.54 (1H, m), 3.61 - 3.58 (1H, m), 2.95 - 2.87 (1H, m), 2.40 - 2.33 (1H, m), 1.42 - 1.39 (4H, m) м.д.

5 Хиральная ВЭЖХ: е.е. >98%

Соединение представляет собой чистый энантиомер, но абсолютная стереохимия хирального центра неизвестна.

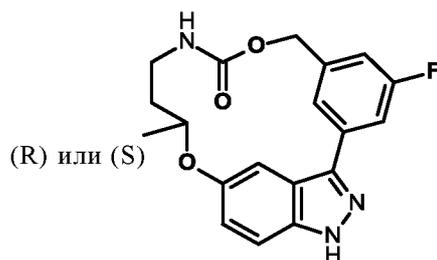
Пример 101: (13R) или (13S)-4-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он

10

Пример 101 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**, и путем разделения **примера 71** с помощью хиральной СКФХ, непосредственно получая (13R) или (13S)-4-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-

15

гептаен-9-он - **пример 101**.



ЖХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 356.2$, $t_R = 2.47$ мин

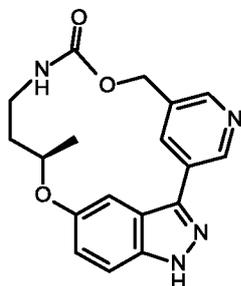
ЖХМС метод G: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 356.2$, $t_R = 2.46$ мин

20 ^1H ЯМР (400 МГц, *d6*-ДМСО) δ 13.28 - 13.26 (1H, m), 7.99 (1H, dd, $J = 5.2, 6.7$ Гц), 7.67 (1H, s), 7.61 - 7.50 (2H, m), 7.26 (1H, d, $J = 1.9$ Гц), 7.19 - 7.15 (1H, m), 6.98 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9$ Гц), 5.74 - 5.70 (1H, m), 4.89-4.79 (1H, m), 4.61 - 4.53 (1H, m), 3.59 (1H, s), 2.95 - 2.86 (1H, m), 2.40 - 2.33 (1H, m), 1.42 - 1.39 (4H, m) м.д.

Хиральная ВЭЖХ: е.е. >98%

25 Соединение представляет собой чистый энантиомер, но абсолютная стереохимия хирального центра неизвестна

Пример 102: (13R)-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



5 Пример 102 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме С**, и путем очистки с помощью хиральной ВЭЖХ. Хиральную очистку выполняли на колонке Chiralpak IB N-5 250x4.6 мм, 5 мкм, элюент [C7/EtOH]+0.1%DEA [80/20], 1 мл/мин при КТ, с получением (13R)-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - **примера 102**.

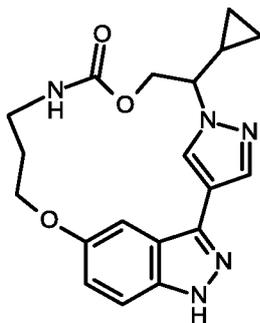
ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 339$, $t_R = 1.80$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 339$, $t_R = 2.05$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.32 (1H, s), 9.04 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.15 (1H, m), 8.02 – 7.99 (1H, m), 7.54 (1H, d), 7.19 (1H, m), 7.01 – 6.98 (1H, dd, J = 2.2, 9.0 Гц), 5.77 - 5.74 (1H, m), 4.95 - 4.92 (1H, m), 4.59 - 4.52 (1H, m), 3.60 - 3.53 (1H, m), 2.95 - 2.87 (1H, m), 2.45 – 2.38 (1H, m), 1.41 (3H, d), 1.38 – 1.34 (1H, m) м.д.

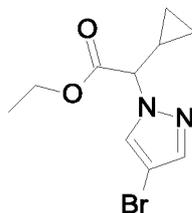
Хиральная ВЭЖХ: е.е. >99%

Пример 103: 6-циклопропил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



Пример 103 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме В**.

Получение промежуточного соединения 126: этил 2-(4-бромпиразол-1-ил)-2-циклопропилацетат

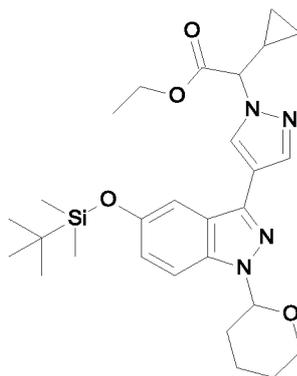


5

К раствору 4-бром-1Н-пиразола (588 мг, 4 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли этил 2-бром-2-циклопропилацетат (1 г, 4.8 ммоль) и карбонат калия (1.11 г, 8 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 часов при 80°C. Реакционную смесь гасили водой (15 мл) и полученный в результате раствор экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил 2-(4-бромпиразол-1-ил)-2-циклопропилацетата **126** в виде желтой жидкости. Сырой продукт использовали на следующей стадии без какой-либо очистки.

15 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 274$, $t_R = 2.53$ мин

Получение промежуточного соединения 127: этил 2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2-циклопропилацетат

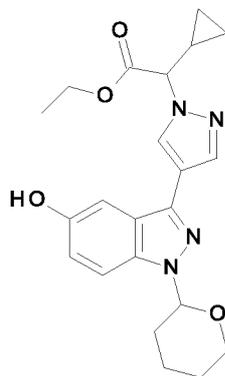


20 К раствору [5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]бороновой кислоты **18** (1.63 г, 4.35 ммоль), этил 2-(4-бромпиразол-1-ил)-2-циклопропилацетата **126** (700 мг, 2.56 ммоль) и трикалийфосфата (1.63 г, 7.68 ммоль) в диоксане (7.7 мл) и воде (2.6 мл)

добавляли XPhos (122 мг, 0.25 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (147 мг, 0.13 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в условиях микроволнового облучения в течение 1 часа и 30 минут. Реакционную смесь фильтровали через целит и целит промывали EtOAc. Фильтрат затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 х). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (Macherey Nagel, 40 г), используя смеси циклогексан/EtOAc (от 100/0 до 80/20) в качестве элюента. Целевые фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением этил 2-[4-[5-*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2-циклопропилацетата **127** в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 525$, $t_R = 3.76$ мин

Получение промежуточного соединения 128: этил 2-циклопропил-2-[4-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)пиразол-1-ил]ацетат

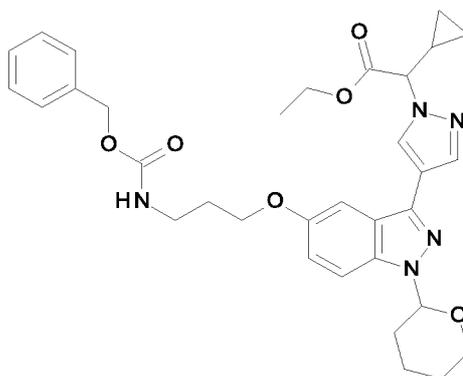


К раствору этил 2-[4-[5-*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2-циклопропилацетата **127** (238 мг, 0.45 ммоль) в ТГФ (1.8 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли 1М раствор фторида тетрабутиламмония в ТГФ (0.5 мл, 0.5 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и перемешивали в течение 20 мин. Водную фазу два раза экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением этил 2-циклопропил-2-[4-(5-гидрокси-1-

тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)пиразол-1-ил]ацетата **128** в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 411$, $t_R = 2.53$ мин

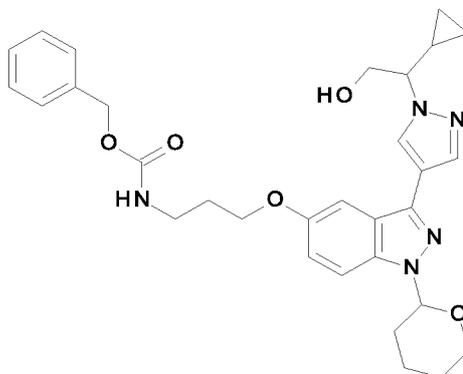
5 Получение промежуточного соединения 129: *этил 2-[4-[5-[3-(бензилоксикарбониламино)пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2-циклопропилацетат*



К раствору этил 2-циклопропил-2-[4-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)пиразол-1-ил]ацетата **128** (232 мг, 0.57 ммоль) в ацетонитриле (6
10 мл) добавляли карбонат цезия (370 мг, 1.14 ммоль) и бензил N-(3-бромпропил)карбамат (169 мг, 0.62 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и промывали EtOAc. Добавляли воду, и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x).
15 Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил 2-[4-[5-[3-(бензилоксикарбонил амино)пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2-циклопропилацетата **129** в виде коричневого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 602$, $t_R = 3.18$ мин

Получение промежуточного соединения 130: бензил N-[3-[3-[1-(1-циклопропил-2-гидроксиэтил)пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамат



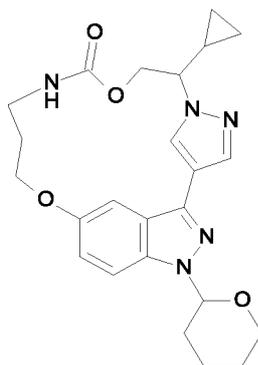
5 Раствор этил 2-[4-[5-[3-(бензилоксикарбониламино)пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2-циклопропилацетата **129** (324 мг, 0.54 ммоль) в ТГФ (2.3 мл) дегазировали с помощью N₂ в течение 10 минут, при 0°C добавляли 1 М раствор ЛАН в ТГФ (0.65 мл, 0.65 ммоль), и
 10 реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов и 30 минут. Смесь гасили водой (0.2 мл), 10% NaOH (0.2 мл) и водой (0.2 мл). Смесь фильтровали с использованием EtOAc в качестве элюента. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением бензил N-[3-[3-[1-(1-циклопропил-2-гидроксиэтил)пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата **130** в виде бесцветного масла.

15

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 560, t_R = 2.76 мин

Получение промежуточного соединения 131: 6-циклопропил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он

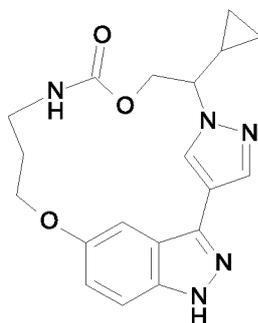
20



Суспензию бензил N-[3-[3-[1-(1-циклопропил-2-гидроксиэтил)пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата **130** (112 мг, 0.2 ммоль) и карбонат цезия (390 мг, 1.2 ммоль) в ацетонитриле (44 мл) нагревали при 80°C в течение 5 часов. Реакционную смесь фильтровали при 80°C, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (Macherey Nagel, 15 г), используя смеси ДХМ/MeOH (от 100/0 до 97/3) в качестве элюента. Целевые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 6-циклопропил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-она **131** в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 452$, $t_R = 2.47$ мин

Получение Примера 103: 6-циклопропил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



К раствору 6-циклопропил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-она **131** (46 мг, 0.1 ммоль) в ДХМ (11 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0.16 мл, 2.03 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в условиях микроволнового облучения в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (25 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (25 мл). После отделения водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (Macherey Nagel, 15 г), используя смеси ДХМ/EtOAc (от 100/0 до

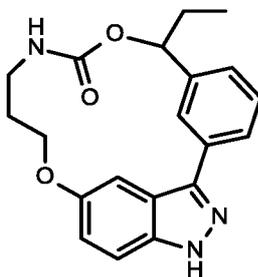
25/75) в качестве элюента. Целевые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 6-циклопропил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-она - **примера 103** в виде белого
5 твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 368$, $t_R = 2.02$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 368$, $t_R = 2.03$ мин

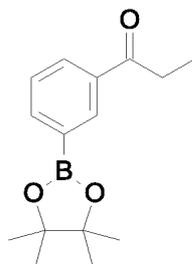
10 ¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.80 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.82 (1H, dd, J = 4.6, 7.3 Гц), 7.75 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 9 Гц), 7.09 (1H, d, J = 2.3 Гц), 6.94 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 4.55 (1H, dd, J = 2.5, 11.6 Гц), 4.40 (1H, m), 4.23 (2H, m), 3.90 (1H, m), 2.89 (1H, m), 1.85 (2H, m), 1.58 (1H, m), 0.67 (1H, m), 0.55 (2H, m), 0.44 (1H, m) м.д. Один протон находился под пиком оставшейся воды и здесь не указан.

15 **Пример 104:** 7-этил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Пример 104 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей
Схеме G.

20 **Получение промежуточного соединения 132:** 1-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пропан-1-он



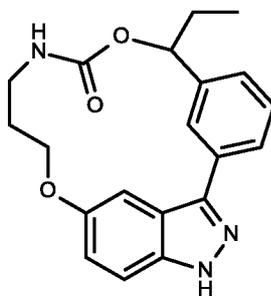
К смеси 1-(3-бромфенил)пропан-1-она (2 г, 9.4 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-

диоксаборолан (2.63 г, 10.3 ммоль), Pd₂dba₃ (431 мг, 0.471 ммоль), KOAc (1.48 г, 15 ммоль) и трициклогексилфосфин (264 мг, 0.94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток затем растворяли в EtOAc и промывали водой (x3).

5 Органический слой фильтровали через набивку Guanidine(SPE). Затем растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 1-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пропан-1-она **132** в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 261, t_R = 2.99 мин

10 Получение примера 104: 7-этил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



15 К раствору 7-этил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она **124** (220 мг, 0.51 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (775 мкл, 10.11 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и водой (20 мл) После отделения водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл).

20 Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия (30 мл) и солевым раствором (30 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Масло растирали в ДХМ и твердое вещество отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с получением 7-этил-8,14-диокса-10,19,20-

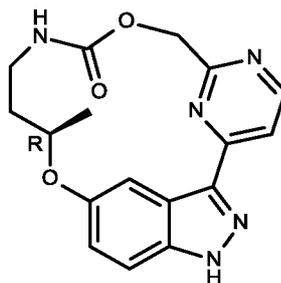
25 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она **104** в виде белого порошка.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 352.2, t_R = 2.41 мин (ток 20В)

ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 352.2, t_R = 2.38 мин (pH10, ток 20В)

^1H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 7.96 (1H, dd, $J = 4.7, 7.6$ Гц), 7.85 - 7.80 (2H, m), 7.50 - 7.45 (2H, m), 7.37 - 7.28 (2H, m), 6.99 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9$ Гц), 5.68 (1H, dd, $J = 3.6, 8.5$ Гц), 4.41 - 4.21 (2H, m), 3.56 - 3.49 (1H, m), 2.78 - 2.67 (1H, m), 2.23 - 2.15 (1H, m), 2.10 - 2.01 (1H, m), 1.89 - 1.69 (2H, m), 1.00 (3H, t, $J = 7.3$ Гц) м.д.

5 **Пример 105:** **(13R)-13-метил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**



10 Пример 105 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме В.**

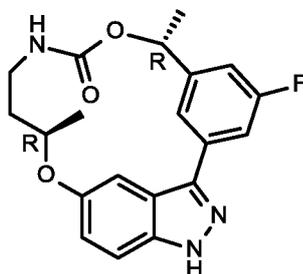
15 К раствору (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она (100 мг, 0.24 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (362 мкл, 4.73 ммоль). Смесь нагревали под микроволновым облучением при 80°C в течение 45 мин. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (25 мл) и насыщенным раствором NaHCO_3 (25 мл). Выпадал желтый осадок, после чего его отфильтровывали с получением после сушки в вакууме в течение 12 часов при 60°C (13R)-13-метил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 105** в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 340$, $t_R = 2.00$ мин

ЖХМС метод G: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 340$, $t_R = 2.02$ мин

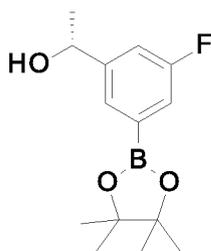
25 ^1H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.68 - 13.67 (1H, m), 8.77 - 8.74 (1H, m), 8.05 (1H, d, $J = 5.3$ Гц), 7.92 - 7.87 (2H, m), 7.55 - 7.52 (1H, m), 7.00 (1H, dd, $J = 2.3, 9.1$ Гц), 5.61 - 5.55 (1H, m), 5.03 - 4.97 (1H, m), 4.61 (1H, t, $J = 6.8$ Гц), 3.50 (1H, m), 2.94 - 2.86 (1H, m), 2.38 - 2.31 (1H, m), 1.42 - 1.38 (4H, m) м.д.

Пример 106: (7R,13R)-4-фтор-7,13-диметил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



5 Пример 106 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме С.

Получение промежуточного соединения 133: (1R)-1-[3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этан-1-ол

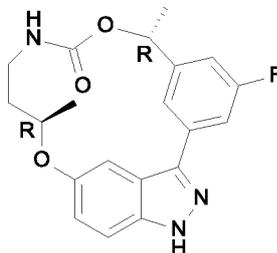


10 К дегазированному раствору (1R)-1-(3-бром-5-фторфенил)этан-1-ола (0.500 г, 2.28 ммоль) в диоксане (3 мл) при КТ добавляли бис(пинаколато)дибор (0.695 г, 2.74 ммоль), KOAc (0.672 г, 6.85 ммоль) и PdCl₂(dppf)·ДХМ (0.093 г, 0.11 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали под микроволновым облучением при 100°C в течение 2 ч. Остаток фильтровали

15 через целит, разбавляли водой и два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением (1R)-1-[3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этан-1-ола **133** в виде черного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

20 ЖХМС метод F: [M-H₂O+H]⁺ = 249.1, t_R = 2.68 мин

Получение Примера 106: (7R,13R)-4-фтор-7,13-диметил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



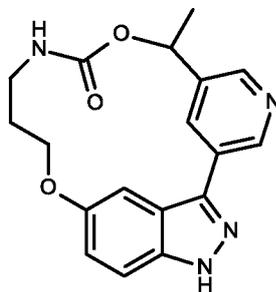
5 К раствору (7R,13R)-4-фтор-7,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она (0.530 г, 1.17 ммоль) в ДХМ (10 мл) при КТ добавляли ТФУ (1.740 мл, 23.37 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали под микроволновым облучением при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь
10 концентрировали в вакууме, разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (15 г силикагеля Macherey Nagel) (циклогексан – этилацетат 3 / EtOH 1, от 1:0 до 6:4) с
15 получением твердого вещества (0.380 г), которое растирали в ацетонитриле и отфильтровывали с получением (7R,13R)-4-фтор-7,13-диметил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 106** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 370.1, [M-H]⁻ = 368.3, t_R = 2.51 мин

20 ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 370.2, [M-H]⁻ = 368.4, t_R = 2.58 мин

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО, 80°C) δ 13.22 - 13.20 (1H, m), 7.78 (1H, dd, J = 4.6, 8.0 Гц), 7.65 (1H, d, J = 0.8 Гц), 7.52 - 7.44 (2H, m), 7.23 - 7.19 (2H, m), 7.00 - 6.96 (1H, m), 5.88 (1H, q, J = 6.6 Гц), 4.65 - 4.57 (1H, m), 3.24 - 3.17 (1H, m), 3.10 - 3.04 (1H, m), 1.83 (1H, dd, J = 8.4, 13.1 Гц), 1.72 - 1.64 (1H, m), 1.62 (3H, d, J = 6.6
25 Гц), 1.38 - 1.35 (3H, m) м.д.

Пример 107: 7-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



5 Пример 107 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме Н**.

К раствору 7-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она (32 мг, 0.076 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1.8 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (233 мкл, 3.040 ммоль, 40 экв.) при КТ. Раствор нагревали в условиях микроволнового облучения при 80°C в течение 2 ч 40 мин. Реакционную смесь (коричневый раствор) упаривали в вакууме, коричневый остаток растворяли в EtOAc и затем добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом (2 х).
 15 Объединенный органический слой промывали водой, затем соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением оранжевого масла. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя смесями циклогексан/этилацетат – EtOH (3-1), от 100/0 до 60/40, с получением ожидаемого продукта. Его растирали с диизопропиловым эфиром и непосредственно переносили в коричневый флакон (без фильтрования из-за малой массы) и сушили в вакууме с получением 7-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 107** в виде белого твердого вещества.

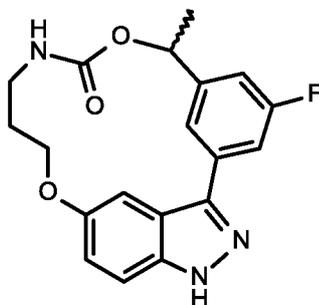
25 ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 339, t_R = 1.69 мин

ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 339, t_R = 1.98 мин

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 13.33 (1H, s), 9.03 (1H, d), 8.57 (1H, d), 8.15 (1H, m), 8.04 – 8.01 (1H, m), 7.55 - 7.53 (1H, d), 7.28 (1H, m), 7.03 – 7.01 (1H, dd),

5.98 – 5.93 (1H, q), 4.37 - 4.27 (2H, m), 3.55 - 3.48 (1H, m), 2.80 - 2.71 (1H, m), 2.23 – 2.14 (1H, m), 1.78 – 1.70 (1H, m), 1.65 (3H, d) м.д.

Пример 108: (7R)- или (7S)-4-фтор-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Пример 108 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме А**, и путем выполнения разделения с помощью хиральной СКФХ, непосредственно получая (7R)- или (7S)-4-фтор-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 108**.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 356, t_R = 2.39 мин

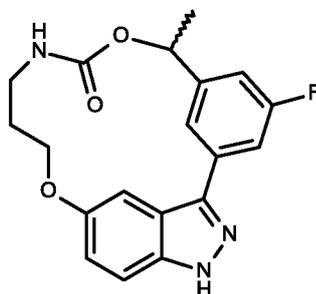
ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 356, t_R = 2.42 мин

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.28 (1H, s), 8.01 – 7.97 (1H, m), 7.69 (1H, s), 7.59 - 7.56 (1H, m), 7.53 – 7.50 (1H, m), 7.33 (1H, d), 7.21 – 7.18 (1H, m), 7.02 – 6.99 (1H, dd), 5.91 – 5.86 (1H, q), 4.37 - 4.26 (2H, m), 3.55 - 3.49 (1H, m), 2.78 - 2.71 (1H, m), 2.23 - 2.14 (1H, m), 1.78 - 1.70 (1H, m), 1.59 (3H, d) м.д.

Хиральная ВЭЖХ: e.e. > 97.5 %

Соединение представляет собой чистый энантиомер, но абсолютная стереохимия хирального центра неизвестна.

Пример 109: (7R)- или (7S)-4-фтор-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



5 Пример 109 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме А**, и путем выполнения разделения с помощью хиральной СКФХ, непосредственно получая (7R)- или (7S)-4-фтор-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 109**.

10 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 356$, $t_R = 2.39$ мин

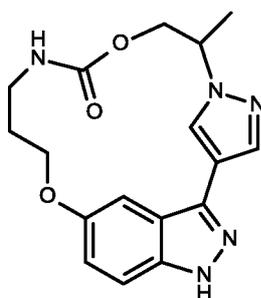
ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 356$, $t_R = 2.41$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.27 (1H, s), 8.01 – 7.98 (1H, m), 7.69 (1H, s), 7.59 - 7.56 (1H, m), 7.53 – 7.51 (1H, m), 7.33 (1H, d), 7.21 - 7.18 (1H, m), 7.01 – 6.99 (1H, dd), 5.91 – 5.86 (1H, q), 4.37 - 4.24 (2H, m), 3.56 - 3.49 (1H, m), 2.78 - 2.71 (1H, m), 2.23 - 2.14 (1H, m), 1.78 - 1.70 (1H, m), 1.59 (3H, d) м.д.

Хиральная ВЭЖХ: е.е. > 98.0 %

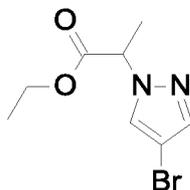
Соединение представляет собой чистый энантиомер, но абсолютная стереохимия хирального центра неизвестна.

Пример 110: 6-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он



Пример 110 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме В.

Получение промежуточного соединения 134: этил 2-(4-бромпиразол-1-ил)пропаноат



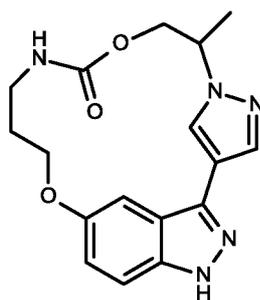
5

Суспензию 4-бром-1H-пиразола (2.00 г, 13.60 ммоль), этил 2-бромпропаноата (2.1 мл, 16.32 ммоль) и карбоната калия (3.78 г, 27.20 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (8.0 мл) перемешивали в течение 3 ч при 80°C. Реакционную смесь гасили водой (30 мл), и полученный в результате раствор
10 два раза экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил 2-(4-бромпиразол-1-ил)пропаноата **134** в виде желтого масла.

Выход: 4.58 г промежуточного соединения 134 (количественный)

15 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 249$, $t_R = 2.29$ мин

Получение Примера 110: 6-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он



20 К раствору 6-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-она (68 мг, 0.16 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (245 мкл, 3.20 ммоль). Смесь нагревали в микроволновой печи при 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (25 мл) и насыщенным раствором NaHCO_3
25 (25 мл). После отделения водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (3 x 20

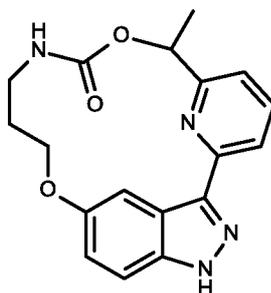
мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (ДХМ/MeOH 95/5) с получением 6-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-она - **примера 110** в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 342$, $t_R = 1.86$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 342$, $t_R = 1.89$ мин

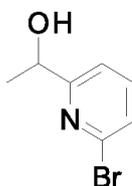
¹H ЯМР (400 МГц, d6-DMCO) δ 12.80 - 12.79 (1H, m), 8.07 (1H, s), 7.83 - 7.76 (2H, m), 7.43 - 7.40 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 2.1 Гц), 6.94 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 4.82 - 4.75 (1H, m), 4.44 - 4.15 (4H, m), 3.23 (1H, t, J = 7.1 Гц), 3.03 - 2.98 (1H, m), 1.91 - 1.82 (2H, m), 1.59 (3H, d, J = 7.0 Гц) м.д.

Пример 111: 7-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Пример 111 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме Н**, используя SEM в качестве индазол-защитной группы.

Получение промежуточного соединения 135: 1-(6-бром-2-пиридил)этанол

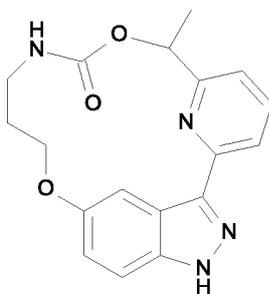


К охлажденному раствору 6-бромпиридин-2-карбальдегида (2.0 г, 10.81 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (28 мл) по каплям добавляли 3 М раствор бромида метилмагния в диэтиловом эфире (7.2 мл, 21.62 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, затем смеси давали

достичь комнатной температуры в течение 16 часов. ТСХ анализ показал полное израсходование исходного вещества. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl , затем экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Органический слой промывали водой, соляным раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя смесями циклогексан /этилацетат – EtOH (3-1): от 100/0 до 80/20 с получением 1-(6-бром-2-пиридил)этанола **135** в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 202.0$, $t_R = 1.65$ мин

10 **Получение Примера 111:** 7-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



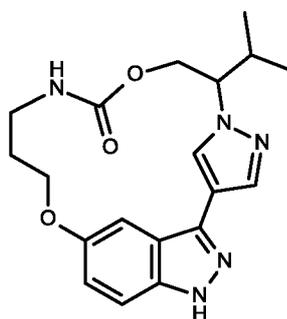
К раствору 7-метил-20-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(21),2(23),3,5,15(22),16,18-гептаен-9-она (0.037 г, 0.079 ммоль) в дихлорэтаноле (2.0 мл) добавляли водный раствор HCl (6 н., 0.15 мл, 0.95 ммоль). Смесь нагревали при 70°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли 1,4-диоксан (2.0 мл) и раствор NH_4OH (0.4 мл). Смесь нагревали при 75°C в течение 3 часов, концентрировали при пониженном давлении и остаток суспендировали в MeOH (0.4 мл) и фильтровали. Сырой продукт очищали с помощью двух последовательных препаративных ТСХ на силикагеле (сначала с использованием (ДХМ/ MeOH : 95/5) в качестве элюента, затем с использованием смесей циклогексан / EtOAc – EtOH : 4/6 (3–1)) с получением 7-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 111** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 339.2$, $t_R = 2.02$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 339.3$, $t_R = 2.07$ мин

1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 13.27 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J = 8.4$ Гц), 7.88 - 7.84 (2H, m), 7.71 (1H, dd, $J = 4.5, 7.7$ Гц), 7.47 (1H, d, $J = 8.0$ Гц), 7.33 (1H, d, $J = 7.2$ Гц), 6.97 (1H, dd, $J = 2.8, 9.6$ Гц), 5.93 (1H, q, $J = 6.8$ Гц), 4.37 - 4.24 (2H, m), 3.52 - 3.40 (1H, m), 2.78 - 2.67 (1H, m), 2.22 - 2.12 (1H, m), 1.64 - 1.61 (4H, m) м.д.

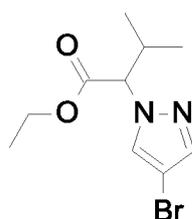
Пример 112: **6-(пропан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он**



10

Пример 112 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме В**.

Получение промежуточного соединения 136: этил 2-(4-бромпиразол-1-ил)-3-метилбутаноат



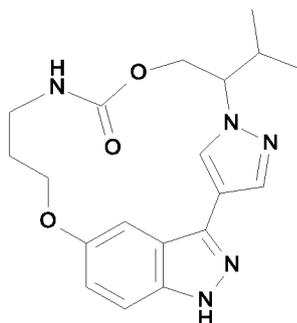
15

Суспензию 4-бром-1H-пиразола (2.00 г, 13.60 ммоль), этил 2-бром-3-метилбутаноата (2.5 мл, 16.32 ммоль) и карбоната калия (3.78 г, 27.20 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4.0 мл) перемешивали в течение 3 ч при 80°C. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и полученный в результате раствор два раза экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил 2-(4-бромпиразол-1-ил)-3-метилбутаноата **136** в виде бесцветного масла.

20

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 277.1$, $t_R = 2.72$ мин

Получение Примера 112: 6-(пропан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



5 К раствору 19-(оксан-2-ил)-6-(пропан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-она (0.409 г, 0.90 ммоль) в ДХМ (22 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1.37 мл, 18.0 ммоль). Реакционную смесь сразу же нагревали при 50°C в течение 3 часов. ЖХМС анализ показал образование ожидаемого продукта и

10 полное израсходование исходного вещества. Реакционную смесь (коричневый раствор) упаривали при пониженном давлении. Коричневый остаток растворяли в EtOAc и добавляли затем насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x). Объединенный органический слой промывали водой, затем соляным раствором,

15 сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением оранжевого масла. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя смесями циклогексан/этилацетат – EtOH (3-1), от 100/0 до 70/30. Чистые фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении. После испарения оставшегося растворителя, продукт

20 оказался менее растворимым в ДХМ чем прежде, что позволило провести перекристаллизацию в этом растворителе. Для того, чтобы ее выполнить, твердое вещество (прибл. 160 мг) перемешивали в ДХМ (5 мл) в течение нескольких минут, нагревая при этом суспензию до 40°C. После охлаждения до комнатной температуры, твердое вещество выделяли путем фильтрования, затем

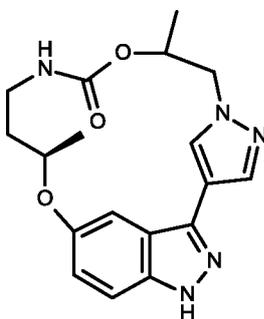
25 отделяли и дополнительно сушили в высоком вакууме при 60°C с получением 6-(пропан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-она - **примера 112** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 370.3$, $t_R = 2.05$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 370.3$, $t_R = 2.12$ мин

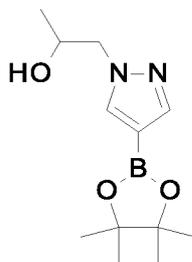
1H ЯМР (400 МГц, *d6*-ДМСО) δ 12.80 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.76 - 7.75 (2H, m), 7.43 - 7.40 (1H, m), 7.09 (1H, d, $J = 1.9$ Гц), 6.94 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9$ Гц), 4.53 (1H, dd, $J = 1.6, 11.2$ Гц), 4.43 (1H, dt, $J = 4.4, 12$ Гц), 4.29 - 4.19 (3H, m), 3.44 - 3.35 (1H, m), 3.30 (1H, s), 2.88 - 2.81 (1H, m), 1.97- 1.85 (1H, m), 1.80 - 1.75 (1H, m), 1.10 (3H, d, $J = 6.6$ Гц), 0.78 (3H, d, $J = 6.6$ Гц) м.д.

Пример 113: (13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



Пример 113 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме С.

Получение промежуточного соединения 137: 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]пропан-2-ол



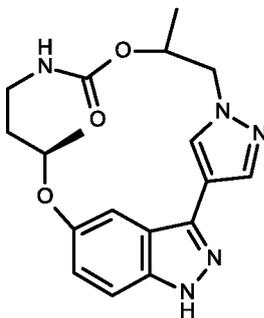
В герметизированной круглодонной колбе NaH (60% в минеральном масле, 0.990 г, 41.24 ммоль) суспендировали в *N,N*-диметилформамиде (100.0 мл) и добавляли раствор 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (4.00 г, 20.62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем добавляли *рац*-пропиленоксид (4.33 мл, 2.40 г, 41.24 ммоль). Круглодонную колбу, содержащую полученный в результате мутный коричневый раствор, герметизировали и нагревали до 50°C в

течение 4 ч. ЖХ/МС анализ показал, что реакция завершилась. Растворители упаривали при пониженном давлении с получением сырого 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]пропан-2-ола **137** в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без

5

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 253.2$, $t_R = 1.92$ мин

Получение Примера 113: (13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23), 3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



10

К раствору (13R)-7,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-она (0.090 г, 0.183 ммоль) в ДХМ (3.0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (140 мкл, 1.83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 4 ч. ЖХМС анализ показал образование

ожидаемого продукта. Добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (10 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ (3 x 10 мл), и органическую фазу промывали соляным раствором (10 мл), сушили с помощью MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой

продукт (120 мг) очищали с помощью хроматографической колонки (Macherey Nagel, 4 г, ДХМ/MeOH: от 100/0 до 90/10). Растворители упаривали с

получением

15

20

(13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23), 3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-она - **примера 113** в виде белого порошка.

25

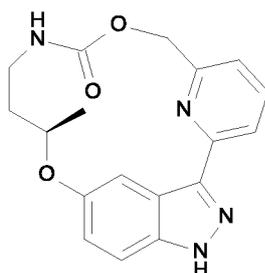
ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 356.3$, $t_R = 1.96$ и 2.02 мин, диастереомеры

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 356.3$, $t_R = 2.03$ и 2.08 мин, диастереомеры

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-DMCO) (смесь обоих диастереомеров) δ 12.79 (s, 1H), 8.13 - 8.12 (2H, m), 7.84 (dd, $J = 3.3, 8.8$ Гц, 1H), 7.74 (dd, $J = 0.7, 16.4$ Гц, 2H),

7.61 - 7.56 (1H, m), 7.43 - 7.39 (2H, m), 7.08 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.00 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 6.94 - 6.90 (2H, m), 5.12 - 5.04 (1H, m), 4.91 - 4.86 (1H, m), 4.72 - 4.64 (1H, m), 4.50 - 4.43 (2H, m), 4.38 - 4.25 (2H, m), 3.61 - 3.51 (2H, m), 3.25 - 3.18 (1H, m), 2.86 (1H, t, J = 11.0 Гц), 2.08 (2H, t, J = 12.1 Гц), 1.86 (1H, s), 1.62 - 1.52 (1H, m), 1.39 - 1.35 (9H, m), 1.32 - 1.28 (3H, m) м.д.

Пример 114: (13R)-13-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



10 Пример 114 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме К.

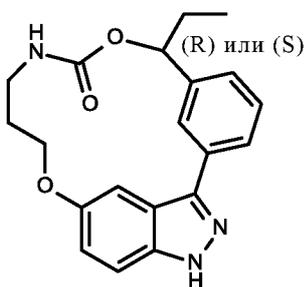
В 2 пробирки для микроволновой обработки вносили раствор (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она (300 мг, 0.71 ммоль) в ДХМ (10 мл). К этому раствору добавляли трифторуксусную кислоту (4.3 мл, 56.84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C под микроволновым облучением в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, масло растворяли в EtOAc и промывали насыщенным раствором NaHCO₃. Фазы разделяли, и органическую фазу сушили с помощью Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии, используя 10 г SiO₂ колонку с элюированием смесями циклогексан/этилацетат, от 70/30 до 50/50. Целевые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении. Масло растирали в ДХМ и образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с получением (13R)-13-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 114** в виде светло-желтого порошка.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 339.3, t_R = 2.17 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 339.3$, $t_R = 2.16$ мин

1H ЯМР (400 МГц, *d6*-ДМСО) δ 13.24 - 13.21 (1H, m), 8.10 - 8.06 (1H, m), 7.90 - 7.80 (2H, m), 7.75 - 7.71 (1H, m), 7.48 - 7.45 (1H, m), 7.26 - 7.23 (1H, m), 6.96 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9$ Гц), 5.59 (1H, d, $J = 14.0$ Гц), 5.06 (1H, d, $J = 14.6$ Гц), 4.66 - 4.59 (1H, m), 3.5 - 3.42 (1H, m), 2.97 - 2.89 (1H, m), 2.29 - 2.22 (1H, m), 1.39 - 1.35 (4H, m) м.д.

Пример 115: (7R)- или (7S)-7-этил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



10

Пример 115 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме G, и путем разделения с помощью хиральной ВЭЖХ **примера 104**, используя колонку Chiralpak IB N-5 20x250 мм, 5 мкм [C7/EtOH]+0.1%DEA [80/20], время хроматографирования 20 мин, 19 мл/мин при КТ, непосредственно получая (7R)- или (7S)-7-этил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 115**.

15

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 352.3$, $t_R = 2.42$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 352.3$, $t_R = 2.41$ мин

20

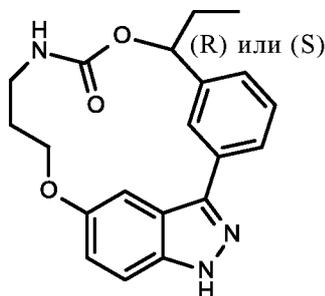
1H ЯМР (400 МГц, *d6*-ДМСО) δ 7.96 (1H, dd, $J = 5.0, 7.7$ Гц), 7.85 - 7.80 (2H, m), 7.52 - 7.45 (2H, m), 7.37 - 7.27 (2H, m), 6.98 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9$ Гц), 5.68 (1H, dd, $J = 3.5, 8.8$ Гц), 4.38 - 4.24 (2H, m), 3.58 - 3.466 (1H, m), 2.78 - 2.67 (1H, m), 2.22 - 2.16 (1H, m), 2.10 - 2.02 (1H, m), 1.87 - 1.72 (2H, m), 1.08 - 0.98 (3H, m) м.д. NH протон индазола не был виден в этом растворителе.

25

Хиральная ВЭЖХ: е.е. 100%

Соединение представляет собой чистый энантиомер, но абсолютная стереохимия хирального центра неизвестна.

Пример 116: (7R)- или (7S)-7-этил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



5 Пример 116 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме G, и путем разделения с помощью хиральной ВЭЖХ примера 104, используя колонку Chiralpak IB N-5 20x250 мм, 5 мкм [C7/EtOH]+0.1%DEA [80/20], время хроматографирования 20 мин, 19 мл/мин при КТ, непосредственно получая (7R)- или (7S)-7-этил-8,14-диокса-10,19,20-
10 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он - **пример 116.**

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 352.2$, $t_R = 2.42$ мин

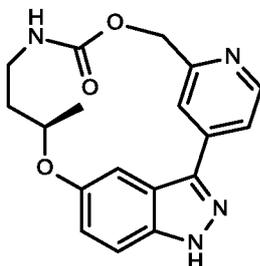
ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 352.3$, $t_R = 2.41$ мин

15 ¹H ЯМР (400 МГц, d6-DMCO) δ 13.12 (1H, s), 7.96 (1H, dd, J = 4.7, 7.8 Гц), 7.85 - 7.80 (2H, m), 7.51 - 7.45 (2H, m), 7.37 - 7.28 (2H, m), 6.99 (1H, dd, J = 2.1, 8.9 Гц), 5.68 (1H, dd, J = 3.6, 8.7 Гц), 4.39 - 4.24 (2H, m), 3.56 - 3.50 (1H, m), 2.78 - 2.67 (1H, m), 2.22 - 2.16 (1H, m), 2.10 - 2.01 (1H, m), 1.87 - 1.72 (2H, m), 1.00 (3H, t, J = 7.2 Гц) м.д.

Хиральная ВЭЖХ: e.e. 100%

20 Соединение представляет собой чистый энантиомер, но абсолютная стереохимия хирального центра неизвестна.

Пример 117: (13R)-13-метил-8,14-диокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



5 Пример 117 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме К.

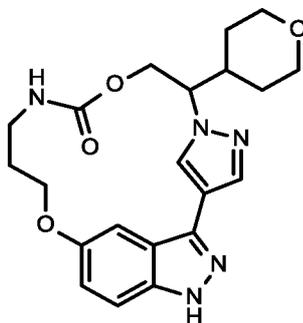
В круглодонную колбу загружали (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он (0.280 г, 0.663 ммоль) в ДХМ (10.0 мл) и трифторуксусную кислоту (2.02 мл, 26.52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C под микроволновым облучением в течение 2 ч. ЖХ/МС анализ показал, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ (3 x 10 мл). Органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl (10 мл), сушили с помощью MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта (0.250 г), который очищали с помощью хроматографической колонки (Macherey Nagel 4 г, ДХМ/MeOH: от 100/0 до 90/10). Растворители удаляли и порошок растирали с ДХМ с получением (13R)-13-метил-8,14-диокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 117** в виде желтого порошка.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 339.2, t_R = 1.83 мин

ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 339.2, t_R = 2.07 мин

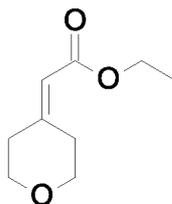
1H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 13.57- 13.48 (1H, s), 8.59 (1H, d, J = 5.3 Гц), 8.14 (1H, s), 7.86 - 7.81 (2H, m), 7.58 - 7.55 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 1.9 Гц), 7.02 (1H, dd, J = 2.2, 9.0 Гц), 5.72 - 5.56 (1H, m), 4.99 - 4.85 (1H, m), 4.62 (1H, dd, J = 6.1, 11.2 Гц), 3.00 - 2.88 (1H, m), 2.70 - 2.66 (1H, m), 2.35 - 2.32 (1H, m), 1.43 (3H, d, J = 5.9 Гц), 1.06 (1H, t, J = 7.0 Гц) м.д.

Пример 118: 6-(оксан-4-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он



5 Пример 118 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме В.

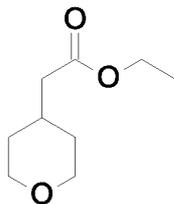
Получение промежуточного соединения 138: *этил 2-тетрагидропиран-4-илиденацетат*



10 Гидрид натрия (60 % дисперсия в минеральном масле, 0.88 г, 22.0 ммоль) суспендировали в ТГФ (120 мл) и охлаждали до 0-5°C на ледяной бане. По каплям добавляли раствор триэтилфосфоацетата (4.4 мл, 22.0 ммоль) в ТГФ (120 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и по каплям добавляли раствор тетрагидро-4Н-пиран-4-она (1.9 мл, 20.0 ммоль) в
15 ТГФ (120 мл). Полученную в результате смесь перемешивали в течение еще 6 часов при комнатной температуре, охлаждали до 0-5°C и добавляли воду (500 мл). Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3 x 250 мл), объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил 2-
20 тетрагидропиран-4-илиденацетата **138** в виде бесцветного масла.

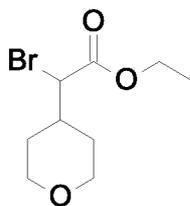
ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 171.1$, $t_R = 2.08$ мин

Получение промежуточного соединения 139: этил 2-тетрагидропиран-4-илацетат



К раствору этил 2-тетрагидропиран-4-илиденацетата **138** (3.40 г, 20.0
 5 ммоль) в MeOH (130 мл) в атмосфере аргона добавляли 10 % Pd/C (0.40 г, 0.40
 ммоль). Смесь гидрировали в атмосфере водорода в течение 4 часов. Суспензию
 фильтровали через набивку целита, промывали MeOH (100 мл) и фильтрат
 упаривали при пониженном давлении с получением этил 2-тетрагидропиран-4-
 илацетата **139** в виде бесцветного масла. Сырой продукт использовали на
 10 следующей стадии без какой-либо очистки.

Получение промежуточного соединения 140: этил 2-бром-2-тетрагидропиран-4-илацетат

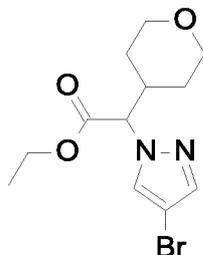


К раствору диизопропиламида лития (1.8 М в смеси
 15 ТГФ/гептан/этилбензол, 10.6 мл, 19.1 ммоль) в 30 мл ТГФ при -78°C по каплям
 добавляли триметилсилилхлорид (4.2 мл, 33.1 ммоль). Затем к смеси очень
 медленно по каплям добавляли этил 2-тетрагидропиран-4-илацетат **139** (3.000 г,
 17.4 ммоль) в 15 мл ТГФ. Смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов и
 затем очень медленно по каплям добавляли *N*-бромсукцинимид (3.258 г, 18.3
 20 ммоль) в 30 мл ТГФ. Реакционной смеси давали медленно нагреться до
 комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. ТСХ показала, что
 реакция протекла полностью. Смесь концентрировали при пониженном давлении
 и остаток растворяли в 120 мл этилацетата и промывали 1 x 30 мл воды. Водный
 слой экстрагировали 3 x 30 мл этилацетата. Объединенные органические слои
 25 сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при
 пониженном давлении с получением коричневого маслянистого остатка. Сырой
 продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле

(циклогексан: EtOAc, от 100:0 до 80:20) с обеспечением этил 2-бром-2-тетрагидропиран-4-илацетата **140** в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $t_R = 2.36$ мин, m/z не обнаружено

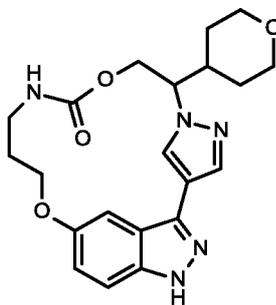
5 **Получение промежуточного соединения 141: этил 2-(4-бромпиразол-1-ил)-2-тетрагидропиран-4-илацетат**



10 Суспензию 4-бром-1H-пиразола (1.50 г, 10.20 ммоль), этил 2-бром-2-тетрагидропиран-4-илацетата **140** (3.07 г, 12.24 ммоль) и карбоната калия (2.83 г, 20.40 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3.0 мл) перемешивали в течение 3 ч при 80°C. Реакционную смесь гасили водой (30 мл), и полученный в результате раствор два раза экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил 2-(4-бромпиразол-1-ил)-2-тетрагидропиран-4-илацетата **141** в виде слегка
15 желтоватого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 317.0$, $t_R = 2.38$ мин

Получение Примера 118: 6-(оксан-4-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он



20 К раствору 19-(оксан-2-ил)-6-(оксан-4-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-она (0.115 г, 0.23 ммоль) в ДХМ (6.0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0.35 мл, 4.60 ммоль). Реакционную смесь сразу же нагревали при 50°C в течение 3

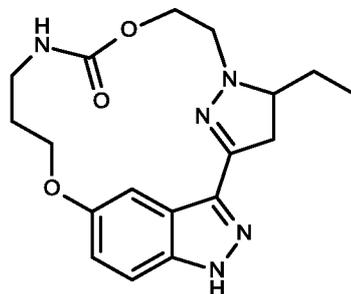
часов. Реакционную смесь (коричневый раствор) упаривали при пониженном давлении. Коричневый остаток растворяли в EtOAc и затем добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x). Объединенный органический слой промывали водой, затем соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением оранжевого масла. Сырой продукт очищали на пластинке для препаративной ТСХ на силикагеле, элюируя смесями циклогексан/этилацетат – EtOH (3-1), от 100/0 до 70/30, с получением 6-(оксан-4-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-она - **примера 118** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 412.3$, $t_R = 1.92$ мин

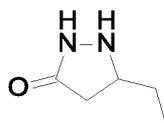
ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 412.3$, $t_R = 1.92$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, d6-DMCO) δ 12.80 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.83 (1H, dd, $J = 3.6, 8.0$ Гц), 7.77 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J = 9.2$ Гц), 7.10 (1H, d, $J = 1.9$ Гц), 6.94 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9$ Гц), 4.57 (1H, dd, $J = 1.8, 12.1$ Гц), 4.45 (1H, dt, $J = 2.8, 12.0$ Гц), 4.38 (1H, dq, $J = 2.0, 10.4$ Гц), 4.26 - 4.15 (2H, m), 3.95 (1H, dd, $J = 2.8, 11.1$ Гц), 3.84 - 3.80 (1H, m), 3.48 - 3.39 (1H, m), 3.32 - 3.28 (1H, m), 3.22 (1H, dt, $J = 2.4, 11.2$ Гц), 2.82 (1H, dt, $J = 2.8, 11.2$ Гц), 2.47 - 2.36 (1H, m), 1.95 - 1.88 (1H, m), 1.81 - 1.75 (2H, m), 1.48 (1H, dq, $J = 4.8, 12.8$ Гц), 1.26 (1H, dq, $J = 4.8, 12.8$ Гц), 1.07 (1H, d, $J = 12.8$ Гц) м.д.

Пример 119: 4-этил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),15,17,21-пентаен-9-он

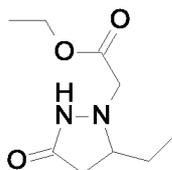


Пример 119 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме В**.

Получение промежуточного соединения 142: 5-этилпиразолидин-3-он

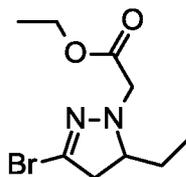
К 50-60 % раствору гидразингидрата (1.00 мл, 15.94 ммоль) в изопропанол
 (13 мл), добавляли раствор метилпент-2-еноата (2.000 г, 17.54 ммоль) в
 5 изопропанол (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь
 перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Смесь упаривали при пониженном
 давлении. Смесь дважды вносили в ДХМ и снова упаривали при пониженном
 давлении для удаления изопропанола, получая в итоге сырой 5-
 10 этилпиразолидин-3-он **142** в виде бледно-желтого масла. Сырой продукт
 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Выход: 1.940 г промежуточного соединения 142 (количественный)

Получение промежуточного соединения 143: этил 2-(5-этил-3-оксопиразолидин-1-ил)ацетат

К раствору 5-этилпиразолидин-3-она **142** (1.817 г, 15.94 ммоль) и 50 мас.%
 раствора этилглиоксилата в толуоле (3.576 г, 17.53 ммоль) в ДХМ (35 мл) при
 0°C добавляли триацетоксиборогидрид натрия (13.45 г, 63.76 ммоль). Наблюдали
 выделение газа. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и
 перемешивали в течение 48 часов. Реакционную смесь гасили путем медленного
 20 добавления водного раствора NaHCO₃ (50 мл). Наблюдали выделение газа.
 Полученную в результате смесь разбавляли ДХМ (50 мл) с последующим
 добавлением 1 М водного раствора NaOH до достижения pH ~ 8/9. После
 отделения водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (3 x 50 мл).
 Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом магния,
 25 фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением этил 2-(5-
 этил-3-оксопиразолидин-1-ил)ацетата **143** в виде коричневого масла. Сырой
 продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

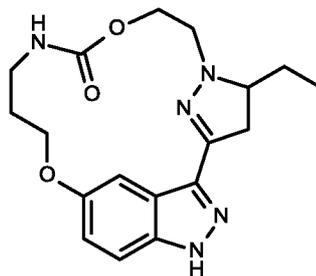
Получение промежуточного соединения 144: этил 2-(5-бром-3-этил-3,4-дигидропиразол-2-ил)ацетат



К смеси этил 2-(5-этил-3-оксопиразолидин-1-ил)ацетата **143** (1.443 г, 7.21
 5 ммоль) и бромида тетраэтиламмония (0.453 г, 2.16 ммоль) в ДХМ (3.5 мл) при
 20-25°C по каплям добавляли триэтиламин (0.90 мл, 6.49 ммоль) в течение 2-3
 минут, поддерживая внутреннюю температуру ниже 35°C. Полученную в
 результате реакцию смесь затем охлаждали до 0-5°C. По каплям добавляли
 раствор оксидида фосфора(V) (2.680 г, 9.37 ммоль) в ДХМ (3.7 мл) в течение
 10 5-10 минут, поддерживая внутреннюю температуру ниже 20°C. Реакционную
 смесь нагревали до 30°C и перемешивали в течение 5 часов при этой
 температуре. Спустя 5 часов, реакцию смесь медленно выливали в
 отдельный реактор, содержащий раствор NaOH (1.298 г, 32.44 ммоль) в воде (26
 мл) при 0-5°C. Это медленное добавление выполняли с использованием
 15 капельной воронки, поддерживая внутреннюю температуру ниже 20°C.
 Капельную воронку промывали ДХМ (1.1 мл). Полученную в результате
 двухфазную смесь нагревали до 20-25°C, перемешивали в течение 3 часов, и
 проверяли pH водного слоя. Слои разделяли. Органический слой
 последовательно промывали 0.1 М водным раствором дигидрофосфата натрия
 20 (NaH₂PO₄ (водн), 10 мл) и водой (10 мл), и затем концентрировали при
 пониженном давлении. Сырой маслянистый остаток очищали с помощью
 колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc: от 10/0 до 9/1) с
 получением этил 2-(5-бром-3-этил-3,4-дигидропиразол-2-ил)ацетата **144** в виде
 желтого масла.

25 ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 265.1, t_R = 2.42 мин

Получение **Примера** **119:** **4-этил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-**
пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),15,17,21-пентаен-9-он



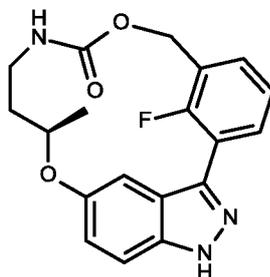
К раствору 4-этил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-5,10,19,20,23-
 5 пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),15,17,21-пентаен-9-она
 (0.052 г, 0.12 ммоль) в ДХМ (3.0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0.18
 мл, 2.40 ммоль). Реакционную смесь сразу же нагревали при 50°C в течение 3
 часов. ЖХМС анализ показал образование ожидаемого продукта и полное
 израсходование исходного вещества. Реакционную смесь (коричневый раствор)
 10 упаривали при пониженном давлении. Коричневый остаток растворяли в EtOAc
 и затем добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. После
 отделения водный слой экстрагировали этилацетатом (2 х). Объединенный
 органический слой промывали водой, затем соляным раствором, сушили над
 сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с
 15 получением оранжевого масла. Сырой продукт очищали на пластинках для
 препаративной ТСХ на силикагеле, элюируя смесями циклогексан/этилацетат –
 EtOH (3-1), от 100/0 до 70/30. Чистые фракции объединяли и упаривали при
 пониженном давлении с получением 4-этил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-
 пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),15,17,21-пентаен-9-она -
 20 **примера 119** в виде слегка желтого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 358.2$, $t_R = 2.01$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 358.3$, $t_R = 2.13$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО, 80°C) δ 12.70 (1H, br. s), 7.61 (1H, d, $J = 1.9$
 Гц), 7.39 (1H, d, $J = 8.8$ Гц), 7.11 (1H, br. s), 6.94 (1H, dd, $J = 2.8, 8.8$ Гц), 4.45 -
 25 4.17 (4H, m), 3.31 - 3.07 (5H, m), 2.71 - 2.59 (1H, m), 1.92 - 1.80 (3H, m), 1.64 -
 1.52 (1H, m), 1.32 - 1.27 (1H, m), 0.98 (3H, t, $J = 7.6$ Гц) м.д.

Пример 120: (13R)-23-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



5 Пример 120 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме С.

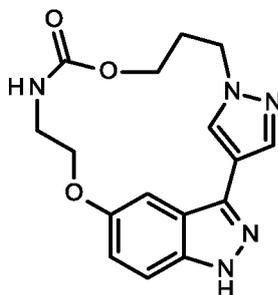
В пробирку для микроволновой обработки вносили раствор (13R)-23-фтор-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она (165 мг, 0.391 ммоль) в ДХМ (10 мл). К этому раствору добавляли трифторуксусную кислоту (1.2 мл, 15.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C под микроволновым облучением в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, масло растворяли в EtOAc и промывали насыщенным раствором NaHCO₃. Фазы разделяли, и органическую фазу сушили с помощью Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт растирали в ДХМ, образовавшееся твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением (13R)-23-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 120** в виде не совсем белого порошка.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 356.2, t_R = 2.25 мин

ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 356.2, t_R = 2.25 мин

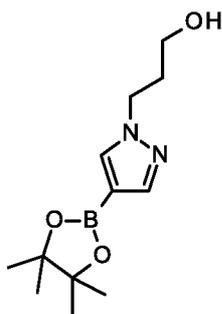
¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.42 – 13.11 (1H, s), 7.76 - 7.68 (2H, m), 7.56 - 7.45 (2H, m), 7.30 (1H, t, J = 7.6 Гц), 6.96 - 6.90 (2H, m), 6.07 - 6.02 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 12.5 Гц), 4.58 - 4.54 (1H, m), 3.66 - 3.58 (1H, m), 2.81 - 2.68 (1H, m), 2.23 - 2.16 (1H, m), 1.35 - 1.31 (4H, m) м.д.

Пример 121: **9,14-диокса-4,5,11,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-10-он**



5 Пример 121 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме А**.

Получение промежуточного соединения 145: **3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропан-1-ол**

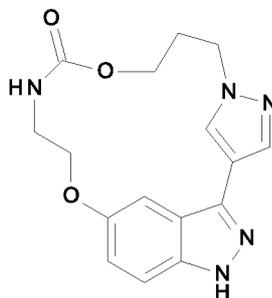


10 К раствору 4-бром-1-(3-гидроксипропил)-1H-пиразола (0.410 г, 2.0 ммоль) в диоксане (4 мл) при КТ добавляли бис(пинаколато)дифторид (0.609 г, 2.4 ммоль), KOAc (0.589 г, 6.0 ммоль) и PdCl₂(dppf) ДХМ (0.082 г, 0.1 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали под микроволновым облучением при 100°C в течение 2 ч. Остаток разбавляли водой и два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия с получением 3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропан-1-ола **145** в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Выход: 0.504 г промежуточного соединения 145 (количественный)

20 ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 253.2, t_R = 1.91 мин

Получение **Примера** **121:** **9,14-диокса-4,5,11,19,20-**
пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-10-
он



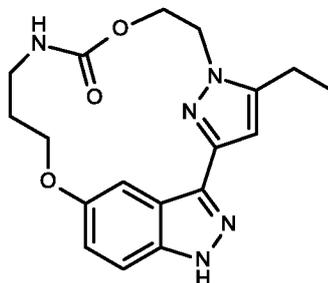
5 К раствору 19-(оксан-2-ил)-9,14-диокса-4,5,11,19,20-
пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-10-
она (0.015 г, 0.04 ммоль) в ДХМ (1 мл) при КТ добавляли ТФУ (0.054 мл, 0.73
ммоль). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали под
микроволновым облучением при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь
10 концентрировали в вакууме, разбавляли насыщенным раствором бикарбоната
натрия и два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический
слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме.
Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (4 г силикагеля,
Macherey Nagel) (циклогексан – этилацетат 3 / EtOH 1, от 1:0 до 6:4) с
15 получением 9,14-диокса-4,5,11,19,20-
пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-10-
она - **примера 121** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 328.2$, $[M-H]^- = 326.3$, $t_R = 1.67$

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 328.2$, $[M-H]^- = 326.4$, $t_R = 1.75$

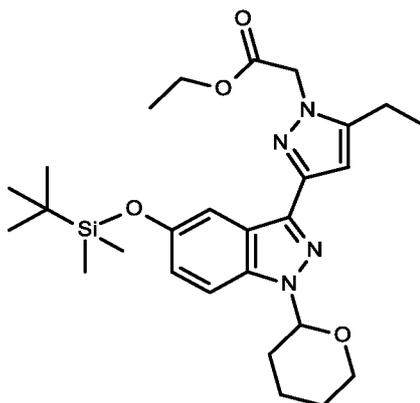
20 ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 12.79 (1H, s), 8.31 (1H, s), 7.94 (1H, t, J = 5.5
Гц), 7.80 (1H, s), 7.42 - 7.36 (2H, m), 7.00 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 4.38 (2H, t, J =
6.0 Гц), 4.29 - 4.25 (2H, m), 3.60 (2H, t, J = 5.6 Гц), 3.41 – 3.35 (2H, m) 2.14 - 2.08
(2H, m) м.д.

Пример 122: 4-этил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он



5 Пример 122 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме В.

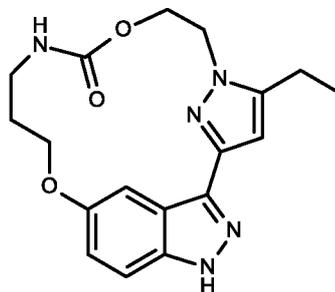
Получение промежуточного соединения 146: *этил 2-[3-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-5-этилпиразол-1-ил]ацетат*



10 Этил 2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-этил-3,4-дигидропиразол-2-ил]ацетат (0.470 г, 0.91 ммоль) разбавляли в толуоле (3.2 мл), добавляли диоксид марганца(IV) (1.193 г, 13.72 ммоль), и смесь перемешивали при 100-105°C в течение 24 часов. Реакционную
15 смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через набивку целита, промывали этилацетатом и затем упаривали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/EtOAc, от 1: 0 до 7:3) с получением *этил 2-[3-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-5-этилпиразол-1-ил]ацетата 146* в виде
20 желтого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 513.4$, $t_R = 3.77$ мин

Получение Примера 122: 4-этил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он



5 К раствору 4-этил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-она (0.024 г, 0.054 ммоль) в ДХМ (1.5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (83 мкл, 1.09 ммоль). Реакционную смесь сразу же нагревали при 50°C (*песчаную баню предварительно нагревали до 50°C*) в течение 6 часов. Реакционную смесь

10 (коричневый раствор) упаривали при пониженном давлении. Коричневый остаток растворяли в EtOAc и затем добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом (2 х). Объединенный органический слой промывали водой, затем соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали

15 при пониженном давлении. Сырой продукт очищали на пластинке для препаративной ТСХ, используя смеси ДХМ/MeOH 9/1 в качестве элюанта с получением 4-этил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-она - **примера 122** в виде оранжевого твердого вещества.

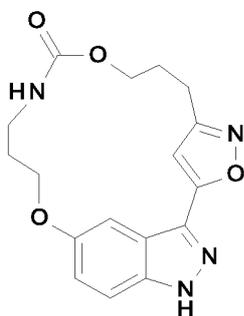
20 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 356.3$, $t_R = 1.99$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 356.3$, $t_R = 2.03$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 12.80 (1H, s), 7.64 - 7.58 (2H, m), 7.38 (1H, d, $J = 9.2$ Гц), 6.92 (1H, dd, $J = 9.2$, 3.2 Гц), 6.44 (1H, s), 4.41 (4H, s), 4.27 - 4.22 (2H, m), 3.11 - 3.06 (2H, m), 2.70 (2H, q, $J = 7.2$ Гц), 1.92 - 1.82 (2H, m), 1.27 (3H, t, $J = 7.2$ Гц) м.д.

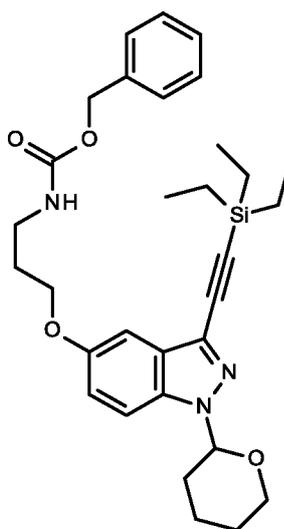
25

Пример 123: **3,9,15-триокса-4,11,20,21-тетраазатетрацикло[14.5.2.1^{2,5}.0^{19,22}]**тетракоза-1(21),2(24),4,16,18,22-гексаен-10-он



5 Пример 123 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме М.

Получение промежуточного соединения 147: бензил *N*-[3-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(2-триэтилсилилэтинил)индазол-5-ил]оксипропил]карбамат

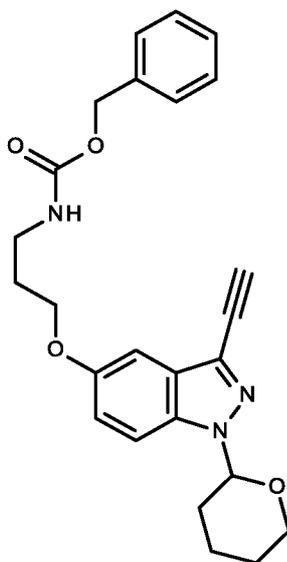


10 К дегазированному раствору бензил *N*-[3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропил]карбамата (2.500 г, 4.67 ммоль) в ТГФ (15.0 мл) добавляли триэтиламин (0.754 мл, 5.65 ммоль), CuI (0.071 г, 0.374 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.058 г, 0.050 ммоль). Медленно добавляли
15 триэтилсилацетилен (1.088 мл, 6.07 ммоль), и реакцию смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и EtOAc (30 мл), и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 30 мл). Органический слой объединяли, промывали насыщенным соляным раствором (30 мл), сушили с помощью MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Сырое вещество (3.0 г) очищали с помощью колоночной хроматографии (Macherey Nagel, 40 г, CyH/EtOAc: от 90/10 до 70/30). Растворители упаривали с получением бензил N-[3-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(2-триэтилсилилэтинил)индазол-5-ил]оксипропил]карбамата **147** в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 548.4$, $t_R = 3.81$ мин

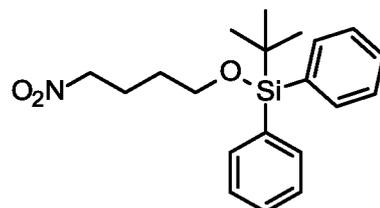
Получение промежуточного соединения 148: бензил N-[3-(3-этинил-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропил]карбамат



К раствору бензил N-[3-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(2-триэтилсилилэтинил)индазол-5-ил]оксипропил]карбамата **147** (2.375 г, 4.36 ммоль) в ТГФ (100.0 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли 1 М раствор фторида тетрабутиламмония в ТГФ (4.77 мл, 4.77 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли воду (35 мл) и EtOAc (35 мл), и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл) и органическую фазу промывали соляным раствором (35 мл) и сушили с помощью $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт (2.0 г) очищали с помощью хроматографической колонки (Macherey Nagel, 24 г, CyH/EtOAc: от 90/10 до 70/30). Растворители упаривали с получением бензил N-[3-(3-этинил-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропил]карбамата **148** в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 434.3$, $t_R = 3.05$ мин

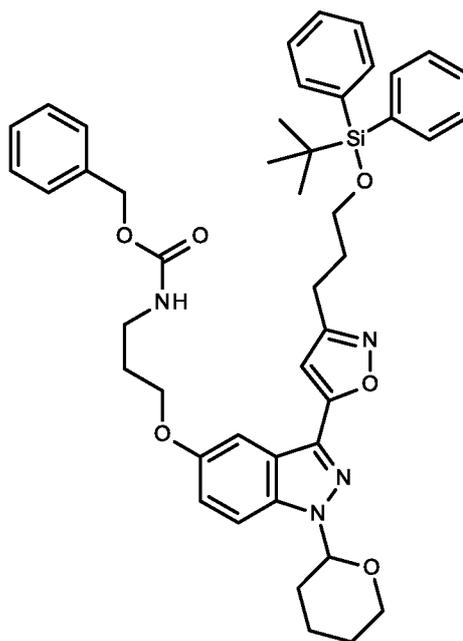
Получение промежуточного соединения 149: *трет-бутил-(4-нитробутоксидифенил)силан*



В круглодонной колбе к раствору 4-нитробутан-1-ола (1.00 г, 8.39 ммоль) и имидазола (0.686 г, 10.07 ммоль) в ДХМ (85.0 мл) медленно добавляли *трет-*бутил(хлор)дифенилсилан (2.18 мл, 8.39 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли воду (35 мл) и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (3 x 30 мл), затем органический слой промывали насыщенным раствором NaCl (25 мл), сушили с помощью MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого *трет-*бутил-(4-нитробутоксидифенил)силана **149** в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 358.3, t_R = 3.67 мин

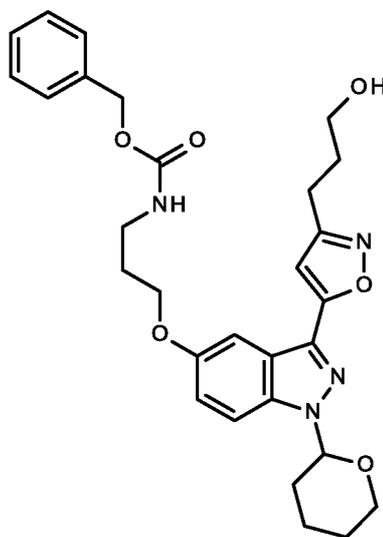
Получение промежуточного соединения 150: *бензил N-[3-[3-[3-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]изоксазол-5-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамат*



В круглодонной колбе к раствору *трет*-бутил-(4-нитробутоксидифенилсилана 149 (3.030 г, 8.39 ммоль) и бензил N-[3-(3-этинил-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропил]карбамата **141** (1.000 г, 2.31 ммоль) в толуоле (25.0 мл), добавляли фенол изоцианат (0.276 мл, 2.54 ммоль) и триэтиламин (0.353 мл, 2.54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней при 60°C. Осадок (мочевину) отфильтровывали и растворитель удаляли с получением сырого продукта (4 г), который очищали с помощью хроматографической колонки с загрузкой твердого вещества (Macherey Nagel 40 г, цикло/EtOAc: от 100/0 до 70/30). Растворители упаривали с получением бензил N-[3-[3-[3-[2-*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]изоксазол-5-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата **150** в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС метод I: $[M+H]^+ = 773.5$, $t_R = 3.71$ мин

Получение промежуточного соединения 151: бензил N-[3-[3-[3-(3-гидроксипропил)изоксазол-5-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамат

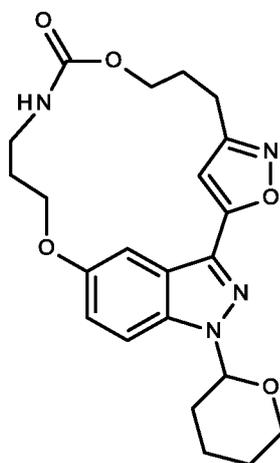


В круглодонной колбе, к раствору бензил N-[3-[3-[3-[3-*трет*-бутил(дифенил) силил]оксипропил]изоксазол-5-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата **150** (2.00 г, 2.31 ммоль) в ТГФ (25.0 мл), добавляли ТВАФ (1.0 М в ТГФ, 2.77 мл, 2.77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Добавляли воду (20 мл) и EtOAc (20 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл). Затем органическую фазу промывали насыщенным раствором

NaCl (20 мл), сушили с помощью MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта (1.8 г), который очищали с помощью хроматографической колонки (RediSep 25 г, CyH/EtOAc: от 100/0 до 70/30, затем ДХМ/MeOH: от 100/0 до 90/10). Растворители упаривали с
 5 получением бензил N-[3-[3-[3-(3-гидроксипропил)изоксазол-5-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата **151** в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 535.3, t_R = 2.85 мин

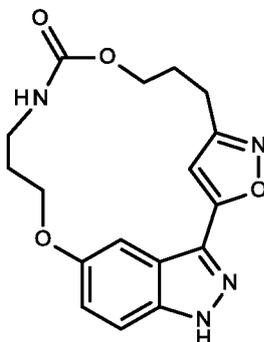
Получение промежуточного соединения 152: 20-(оксан-2-ил)-3,9,15-
 10 триокса-4,11,20,21-тетраазатетрацикло[14.5.2.1^{2,5}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),4,16,18,22-гексаен-10-он



Реакцию выполняли, разделив загрузку на 2 партии. В круглодонной колбе к бензил N-[3-[3-[3-(3-гидроксипропил)изоксазол-5-ил]-1-тетрагидропиран-2-
 15 илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамату **151** (0.430 г, 0.805 ммоль) в сухом MeCN (300.0 мл) добавляли карбонат цезия (1.572 г, 4.825 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при 85°C. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта (2 x
 20 400 мг), который объединяли и очищали с помощью хроматографической колонки с загрузкой твердого вещества (Macherey Nagel 4 г, ДХМ/MeOH: от 100/0 до 95/5). Целевые фракции собирали и удаляли растворитель с получением 20-(оксан-2-ил)-3,9,15-триокса-4,11,20,21-тетраазатетрацикло[14.5.2.1^{2,5}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),4,16,18,22-гексаен-10-она **152** в виде белого порошка.

25 ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 427.2, t_R = 2.51 мин

Получение **Примера** **123:** **3,9,15-триокса-4,11,20,21-**
тетраазатетрацикло[14.5.2.1^{2,5}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),4,16,18,22-гексаен-
10-он



5 В круглодонной колбе к раствору 20-(оксан-2-ил)-3,9,15-триокса-4,11,20,21-тетраазатетрацикло[14.5.2.1^{2,5}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),4,16(23),17,19(22)-гексаен-10-она **152** (0.200 г, 0.470 ммоль) в ДХМ (50.0 мл) при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (1.08 мл, 14.10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч.

10 Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (50 мл), и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ (3 x 25 мл), сушили посредством MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта (90 мг), который очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой хроматографии (колонка Waters XSELECT C18 19*100 мм, 5 мкм, (NH₄)₂CO₃ водн. 2 г/л и MeCN,

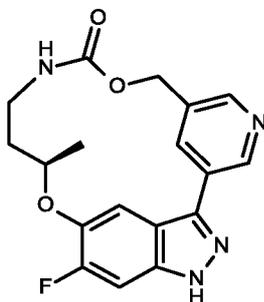
15 19 мл/мин, КТ 25%, от В до 55% В за 7 мин). Растворители удаляли с получением **3,9,15-триокса-4,11,20,21-тетраазатетрацикло[14.5.2.1^{2,5}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),4,16,18,22-гексаен-10-она - примера 123** в виде белого порошка.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 343.3, t_R = 2.01 мин

20 ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 343.2, t_R = 1.99 мин

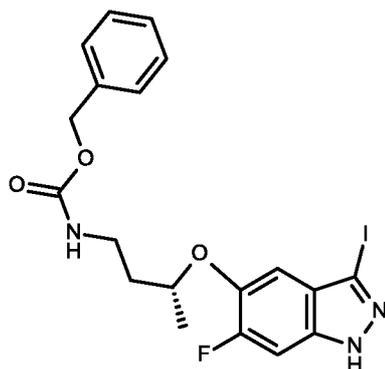
¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 13.59 (1H, s), 7.78 (1H, t, J = 6.0 Гц), 7.59 - 7.56 (1H, m), 7.16 (1H, d, J = 2.3 Гц), 7.04 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Гц), 6.86 (1H, s), 4.39 - 4.33 (2H, m), 3.85 (2H, t, J = 5.6 Гц), 3.08 (2H, dd, J = 6.2, 10.0 Гц), 2.93 (2H, t, J = 6.5 Гц), 2.02 - 1.96 (2H, m), 1.86 - 1.75 (2H, m) м.д.

Пример 124: (13R)-16-фтор-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



5 Пример 124 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме С.

Получение промежуточного соединения 153: бензил *N*-[(3R)-3-[(6-фтор-3-йод-1H-индазол-5-ил)окси]бутил]карбамат

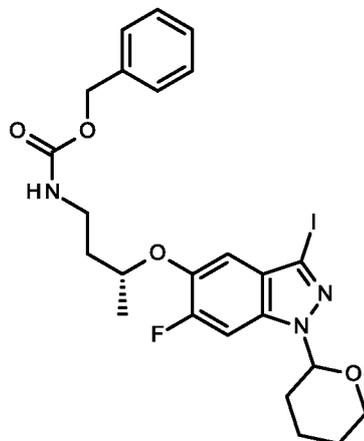


10 К раствору бензил *N*-[(3R)-3-[(6-фтор-1H-индазол-5-ил)окси]бутил]карбамата (1.96 г, 5.49 ммоль) в ацетоне (14 мл) при 0°C порциями добавляли *N*-йодсукцинимид (1.35 г, 6.04 ммоль), и реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь упаривали досуха и остаток растворяли в EtOAc (50 мл).

15 Органическую фазу промывали 1 М раствором тиосульфата натрия, соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением бесцветного масла. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (CyH/EtOAc 5/5) с получением бензил *N*-[(3R)-3-[(6-фтор-3-йод-1H-индазол-5-ил)окси]бутил]карбамата **153**.

20 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 484$, $t_R = 2.82$ мин

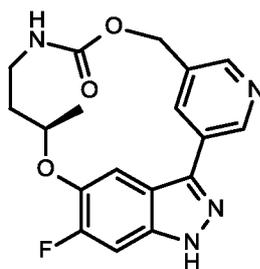
Получение промежуточного соединения 154: бензил *N*-[(3*R*)-3-[(6-фтор-3-йод-1*H*-индазол-5-ил)окси]бутил]карбамат



К смеси бензил бензил *N*-[(3*R*)-3-[(6-фтор-3-йод-1*H*-индазол-5-ил)окси]бутил]карбамата и бензил *N*-[(3*R*)-3-{[6-фтор-3-йод-1-(оксан-2-ил)-1*H*-индазол-5-ил]окси}бутил]карбамата (900 мг, 1.59 ммоль предположительно) в ДХМ (20 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0.6 мл, 7.95 ммоль), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Остаток разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток фильтровали на набивке силикагеля, элюируя смесями циклогексан/EtOAc: от 100/0 до 50/50 с получением ожидаемого соединения бензил *N*-[(3*R*)-3-[(6-фтор-3-йод-1*H*-индазол-5-ил)окси]бутил]карбамата **154** в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 568, t_R = 3.25 мин

Получение Примера 124: (13*R*)-16-фтор-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



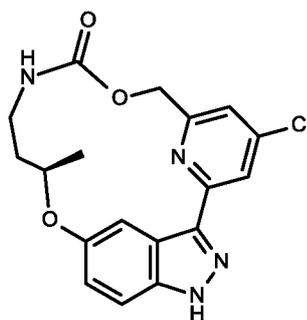
К раствору (13R)-16-фтор-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она (126 мг, 0.29 ммоль,) в ДХМ (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (438 мкл, 5.73 ммоль). Смесь нагревали под микроволновым облучением при 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (25 мл) и насыщенным раствором NaHCO₃ (25 мл). Через 2 часа выдерживания при КТ между слоями образовался осадок. Этот осадок отфильтровывали и два раза промывали диэтиловым эфиром, и сушили в вакууме при 60°C в течение 12 часов с получением (13R)-16-фтор-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 124** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 357, t_R = 1.94 мин

ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 357, t_R = 1.93 мин

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.43 (1H, s), 9.04 (1H, d, J=1.1 Гц), 8.57 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.03 - 8.00 (1H, m), 7.53 (1H, d, J=10.8 Гц), 7.32 - 7.28 (1H, m), 5.77 - 5.73 (1H, m), 4.98 - 4.94 (1H, m), 4.64 - 4.58 (1H, m), 3.51 (1H, m), 2.93 (1H, dd, J=13.3, 16.9 Гц), 2.41 - 2.39 (1H, m), 1.44 (4H, m) м.д.

Пример 125: (13R)-4-хлор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Пример 125 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме К.

В круглодонную колбу загружали (13R)-4-хлор-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он (0.650 г, 1.42 ммоль) в ДХМ (14.5 мл) и трифторуксусную кислоту (3.26 мл, 42.60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. ЖХ/МС анализ показал, что реакция

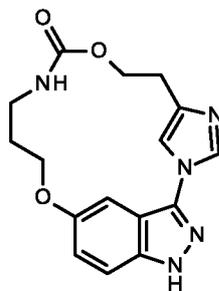
завершилась. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 (15 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ (3 x 10 мл). Органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl (15 мл), сушили с помощью MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта (0.600 г), который очищали с помощью хроматографической колонки (Macherey Nagel 12 г, ДХМ/MeOH: от 100/0 до 95/5). Растворители удаляли и порошок растирали с ДХМ с получением (13R)-4-хлор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - **примера 125** в виде белого порошка.

ЖХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 373.2$, $t_R = 2.32$ мин

ЖХМС метод G: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 373.2$, $t_R = 2.31$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-DMCO) δ 13.41 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J = 1.9$ Гц), 7.84 - 7.76 (2H, m), 7.50 - 7.42 (2H, m), 6.97 (1H, dd, $J = 2.4, 9.0$ Гц), 5.62 - 5.57 (1H, m), 5.09 - 5.04 (1H, m), 4.60 (1H, t, $J = 10.2$ Гц), 3.50 - 3.44 (1H, m), 2.92 (1H, t, $J = 14.8$ Гц), 2.27 - 2.23 (1H, m), 1.39 - 1.36 (4H, m) м.д.

Пример 126: **8,14-диокса-2,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),3,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он**



Пример 126 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме А**.

К раствору 19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-2,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),3,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-она (99 мг, 0.24 ммоль) в диоксане (3.8 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (1.2 мл, 4.82 ммоль). Смесь нагревали под микроволновым облучением при 100°C в течение 1 часа и 30 минут. Добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (0.5 мл, 2 ммоль), и реакционную смесь нагревали под микроволновым облучением в течение 1 часа и 20 минут. В реакционной смеси образовался

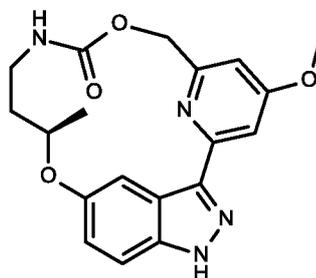
осадок, который отфильтровывали и затем твердое вещество растирали в ацетонитриле. Твердое вещество растворяли в смеси ДХМ/MeOH и разбавляли насыщенным раствором NaHCO_3 . После отделения водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (3 х). Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 8,14-диокса-2,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),3,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-она - **примера 126** в виде белого порошка.

ЖХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 328$, $t_R = 1.15$ мин

10 ЖХМС метод G: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 328$, $t_R = 1.62$ мин

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 13.05 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J = 1.3$ Гц), 7.69 (1H, t, $J = 6.1$ Гц), 7.50 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.04 (2H, dd, $J = 2.3, 9.1$ Гц), 6.95 (1H, m), 4.38 (2H, m), 4.25 (2H, m), 3.08 (2H, m), 2.95 (2H, t, $J = 5.3$ Гц), 1.85 (1H, m) м.д.

15 **Пример 127:** (13R)-4-метокси-13-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Пример 127 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме К.

В пробирку для микроволновой обработки вносили раствор (13R)-4-метокси-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она (60 мг, 0.133 ммоль) в ДХМ (2.5 мл). К этому раствору добавляли трифторуксусную кислоту (0.813 мл, 10.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в условиях микроволнового облучения в течение 1 ч.

Растворитель удаляли при пониженном давлении, масло растворяли в EtOAc и промывали насыщ. раствором NaHCO_3 . Фазы разделяли, и органическую фазу сушили с помощью Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при

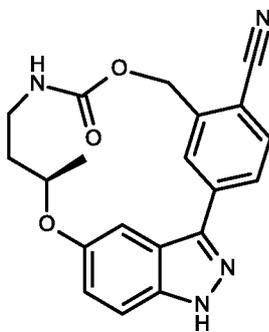
пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии, используя 10 г SiO₂ колонку с элюированием смесями циклогексан/этилацетат, от 70/30 до 50/50. Целевые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении. Масло растирали в ДХМ и образовавшееся твердое
 5 вещество отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с получением (13R)-4-метокси-13-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 127** в виде белого пушистого порошка.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 369.3, t_R = 2.05 мин

10 ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 369.3, t_R = 2.06 мин

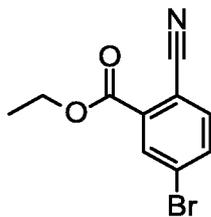
¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.22 - 13.20 (1H, m), 7.88 (1H, d, J = 1.9 Гц), 7.72 (1H, dd, J = 5.4, 6.9 Гц), 7.60 (1H, d, J=2.5 Гц), 7.47 - 7.44 (1H, m), 6.96 - 6.88 (2H, m), 5.55 (1H, d, J = 14.6 Гц), 5.01 - 4.96 (1H, m), 4.61 (1H, dd, J = 2.9, 3.9 Гц), 3.91 (3H, s), 3.48 - 3.42 (1H, m), 2.96 - 2.88 (1H, m), 2.34 - 2.22 (1H, m), 1.38 -
 15 1.35 (4H, m) м.д.

Пример 128: (13R)-13-метил-9-оксо-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-5-карбонитрил



20 Пример 128 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме В.

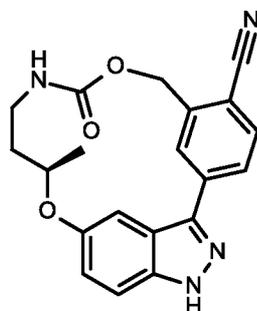
Получение промежуточного соединения 155: этил 5-бром-2-цианобензоат



К раствору 5-бром-2-цианобензойной кислоты (2.500 г, 11.06 ммоль) в ACN (50 мл) добавляли карбонат цезия (7.207 г, 22.12 ммоль) и этилйодид (1.33 мл, 16.59 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 30 мин. Добавляли этилйодид (1.33 мл, 16.59 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 80°C. Спустя 2 ч добавляли этилйодид (1.33 мл, 16.59 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 дополнительных часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и EtOAc, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл) и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Chromabond Macherey Nagel 80 г) с использованием смесей циклогексан/(EtOAc/EtOH 3:1), от 100:0 до 80:20, в качестве элюента. Ожидаемые фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением этил 5-бром-2-цианобензоата **155** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $t_R = 2.53$ мин, m/z не обнаружено

Получение Примера 128: (13R)-13-метил-9-оксо-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-5-карбонитрил



К суспензии (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-9-оксо-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-5-карбонитрила (102 мг, 0.23 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (0.03 мл, 0.35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли ТФУ (0.03 мл, 0.35 ммоль), и реакционную смесь перемешивали еще в течение 2 часов. Добавляли дополнительное количество ТФУ (0.03 мл, 0.35 ммоль) в течение 3 дополнительных часов. Добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 , и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с

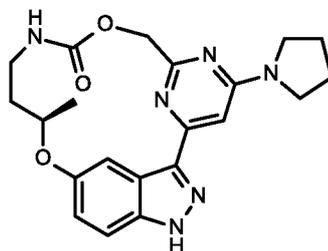
помощью ДХМ (3 x 15 мл) и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ: колонка Waters Phenyl-Hexyl C18 19*100 мм, 5 мкм / А: (NH₄)₂CO₃ водн. 2 г/л / В: ACN / 19
 5 мл/мин, КТ / от 40% В до 90% В за 7 мин. Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением (13R)-13-метил-9-оксо-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-5-карбонитрила - **примера 128** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 363.3, t_R = 2.28 мин

10 ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 363.3, t_R = 2.26 мин

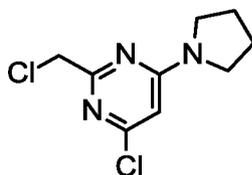
¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.49 (1H, s), 8.19 - 8.15 (1H, m), 8.11 - 8.07 (1H, m), 7.97 - 7.93 (2H, m), 7.58 - 7.54 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.04 - 6.99 (1H, m), 5.76 - 5.71 (1H, m), 5.16 - 5.10 (1H, m), 4.61 - 4.57 (1H, m), 3.58 - 3.55 (1H, m), 2.99 - 2.90 (1H, m), 2.39 - 2.33 (1H, m), 1.44 - 1.40 (4H, m) м.д.

15 **Пример 129:** (13R)-13-метил-4-(пирролидин-1-ил)-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Пример 129 получали в соответствии с путем синтеза, описанным ниже.

20 **Получение промежуточного соединения 156:** 4-хлор-2-(хлорметил)-6-пирролидин-1-илпиримидин

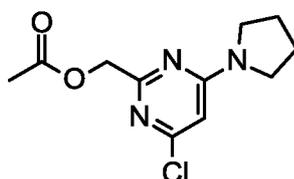


К раствору 4,6-дихлор-2-(хлорметил)пиримидина (0.050 г, 0.253 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3.0 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0.048 мл, 0.304 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут. Затем добавляли пирролидин (0.021 мл, 0.253 ммоль), и смесь перемешивали в течение

2 ч. Растворитель упаривали. Добавляли воду (10 мл) и EtOAc (10 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл), затем органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl (10 мл), сушили с помощью MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт (60 мг) очищали с помощью хроматографической колонки (Macherey Nagel 4 г, CyH/EtOAc: от 100/0 до 80/20). Растворители удаляли с получением 4-хлор-2-(хлорметил)-6-пирролидин-1-илпиримидина **156** в виде белого порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 232.2$, $t_R = 2.53$ мин

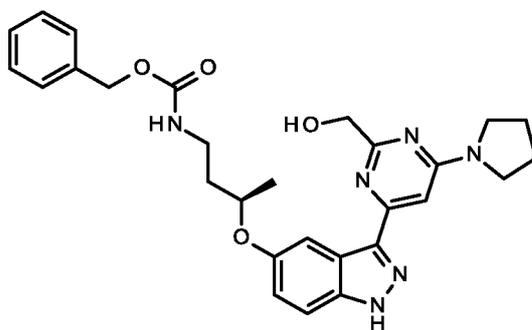
10 **Получение промежуточного соединения 157: (4-хлор-6-пирролидин-1-илпиримидин-2-ил)метилацетат**



К раствору 4-хлор-2-(хлорметил)-6-пирролидин-1-илпиримидина **156** (0.041 г, 0.177 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3.0 мл) при 0°C добавляли йодид натрия (0.030 г, 0.195 ммоль) и ацетат калия (0.035 г, 0.354 ммоль), и смесь перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре. Растворитель упаривали. Добавляли воду (10 мл) и EtOAc (10 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл), затем органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl (10 мл), сушили с помощью MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением (4-хлор-6-пирролидин-1-илпиримидин-2-ил)метилацетата **157** в виде белого порошка, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 256.1$, $t_R = 2.28$ мин

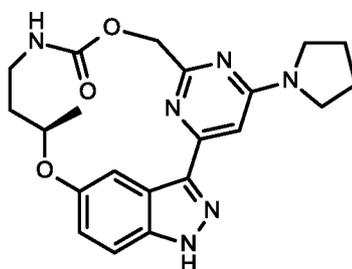
Получение промежуточного соединения 158: бензил N-[(3R)-3-[3-[2-(гидроксиметил)-6-пирролидин-1-илпиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибутил]карбамат



5 К суспензии [4-[5-[(1R)-3-(бензилоксикарбониламино)-1-метилпропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-6-пирролидин-1-илпиримидин-2-ил]метилацетата **157** (0.650 г, 1.011 ммоль) в MeOH (20.0 мл) добавляли карбонат калия (0.168 г, 1.214 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию останавливали и смесь
10 фильтровали и упаривали. Сырой продукт (1.0 г) очищали с помощью хроматографической колонки (RediSep, 12 г, ДХМ/MeOH: от 100/0 до 95/5). Растворители упаривали с получением бензил N-[(3R)-3-[3-[2-(гидроксиметил)-6-пирролидин-1-илпиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибутил]карбамата **158** в виде желтого твердого вещества, которое
15 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 601.4$, $t_R = 2.33$ мин

Получение Примера 129: (13R)-13-метил-4-(пирролидин-1-ил)-8,14-диокса-5,10,19, 20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



20 В круглодонной колбе добавляли (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-

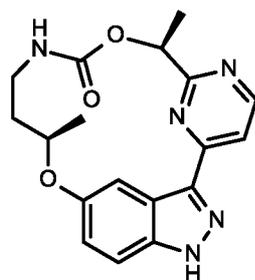
он (0.210 г, 0.426 ммоль) в ДХМ (25.0 мл) и трифторуксусную кислоту (1.00 мл, 12.79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 6 ч. Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (30 мл) и фазы разделяли. Водную фазу промывали ДХМ (3 x 25 мл), и органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl (30 мл), сушили с помощью MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сырого остатка, который растирали с MeOH и затем сушили (speedvac) с получением (13R)-13-метил-4-(пирролидин-1-ил)-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15, 17,21-гептаен-9-она - **примера 129** в виде белого порошка.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 409.4, t_R = 2.03 мин

ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 409.4, t_R = 2.20 мин

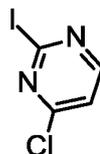
¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.35 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 2.1 Гц), 7.78 (1H, dd, J = 4.4, 7.6 Гц), 7.48 - 7.45 (1H, m), 7.05 (1H, s), 6.95 (1H, dd, J = 2.5, 8.9 Гц), 5.43 - 5.31 (1H, m), 4.80 - 4.53 (2H, m), 3.60 - 3.52 (6H, m), 2.96 - 2.80 (1H, m), 2.34 (1H, dd, J = 1.9, 3.6 Гц), 1.99 (4H, s), 1.37 (3H, d, J = 6.1 Гц) м.д.

Пример 130: (7R,13R)- или (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Пример 130 получали в соответствии с путем синтеза, описанным ниже.

Получение промежуточного соединения 159: 4-хлор-2-йодпиримидин

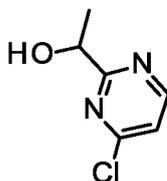


К смеси 4-хлорпиримидин-2-амина (50 г, 386.0 ммоль), изопентилнитрита (155.9 мл, 1157.9 ммоль) и диодметана (139.9 мл, 1736.8 ммоль) в 501 мл ТГФ добавляли йодид меди(I) (73.5 г, 386.0 ммоль) при комнатной температуре.

Смесь перемешивали при 85°C в течение 6 часов. Смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% раствором бисульфита натрия (x2). Органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюентов смеси гептан/этилацетат (от 100:0 до 80:20) с получением 4-хлор-2-йодпиримидина **159** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод В: $[M+H]^+ = 240.9$, $t_R = 0.485$ мин

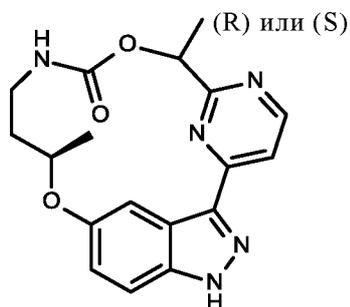
Получение промежуточного соединения 160: 1-(4-хлорпиримидин-2-ил)этан-1-ол



4-хлор-2-йодпиримидин **159** (6.000 г, 24.955 ммоль) растворяли в 125 мл сухого ТГФ в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и по каплям добавляли хлорид метилмагния (3 М в ТГФ) (16.630 мл, 49.910 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. К смеси добавляли ацетальдегид (4.185 мл, 74.865 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 0°C в течение 2.5 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и добавляли насыщ. раствор NH₄Cl. Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюентов смеси гептан/этилацетат (от 100:0 до 65:35) с получением 1-(4-хлорпиримидин-2-ил)этан-1-ола **160** в виде желтого масла.

ЖХМС метод Е: $[M+H]^+ = 159.0$, $t_R = 1.297$ мин

Получение Примера 130: (7R,13R)- или (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



5 Пример 130 получали путем разделения двух диастереоизомеров с помощью хиральной ВЭЖХ. Хиральное разделение проводили на колонке Waters XSELECT C18 19*100 мм, 5 мкм, от 35% до 40% MeCN в (NH₄)₂CO₃ водн. 2 г/л, 19 мл/мин, КТ.

10 К раствору (13R)-7,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она (710 мг, 1.62 ммоль) в MeOH (27.8 мл) и воде (4.6 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (1.54 г, 8.12 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Затем к реакционной смеси добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (308 мг, 1.62 ммоль), и смесь
15 перемешивали в течение 2 часов при 80°C. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и затем добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (50 мл). После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом (2х). Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали
20 при пониженном давлении с получением (7R,13R)- или (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 130** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 354, t_R = 1.92 мин

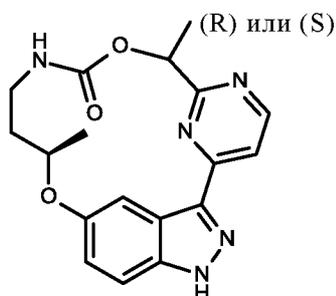
25 ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 354, t_R = 1.92 мин

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 13.63 (1H, m), 8.78 (1H, d, J = 5.3 Гц), 8.03 (1H, dd, J = 0.7, 5.2 Гц), 7.89 - 7.86 (2H, m), 7.55 - 7.52 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J =

2.5, 8.9 Гц), 5.77 (1H, q, J = 6.8 Гц), 4.63 - 4.57 (1H, m), 3.58 - 3.50 (1H, m), 2.89 - 2.80 (1H, m), 2.38 - 2.29 (1H, m), 1.67 (3H, d, J = 7.0 Гц), 1.40 - 1.37 (4H, m) м.д.

Пример 131: (7R,13R)- или (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-

5 1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Пример 131 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме К, и путем разделения двух диастереоизомеров с помощью хиральной ВЭЖХ. Хиральное разделение проводили на колонке Waters XSELECT C18 19*100 мм, 5 мкм, от 35% до 40% MeCN в (NH₄)₂CO₃ водн. 2 г/л, 19 мл/мин, КТ.

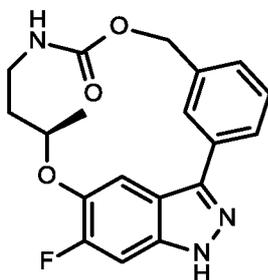
Фракции второй партии упаривали в вакууме с получением (7R,13R)- или (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она с чистотой 90% (содержал 5 % другого диастереоизомера). Порошок вносили в ацетонитрил для перекристаллизации и полученное твердое вещество отфильтровывали с получением чистого (7R,13R)- или (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 131** в виде белого порошка.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 354, t_R = 2.03 мин

20 ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 354, t_R = 2.02 мин

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.62 (1H, s), 8.81 - 8.78 (1H, m), 8.02 - 7.98 (2H, m), 7.60 - 7.49 (2H, m), 7.04 - 6.97 (1H, m), 6.10 (1H, q, J = 6.7 Гц), 4.93 - 4.85 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.05 - 2.97 (1H, m), 1.85 - 1.77 (1H, m), 1.71 - 1.51 (4H, m), 1.41 - 1.38 (3H, m) м.д.

Пример 132: (13R)-16-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



5 Пример 132 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме С.

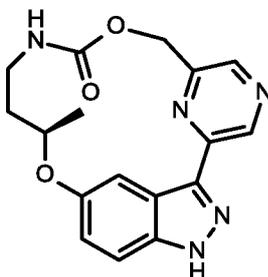
К раствору (13R)-16-фтор-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она (284 мг, 0.65 ммоль) в MeOH (11 мл) и воде (2 мл) добавляли моногидрат *p*-толуолсульфоновой кислоты (615 мг, 3.23 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и затем добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (50 мл). После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом (2х). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением масла. Остаток вносили в ацетонитрил и наблюдали появление твердого вещества, которое отфильтровывали с получением (13R)-16-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - примера 132 в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 356, t_R = 2.30 мин

ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 356, t_R = 2.38 мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-DMCO) δ 13.23 - 13.20 (1H, m), 7.93 (1H, dd, J = 4.9, 7.0 Гц), 7.86 - 7.80 (2H, m), 7.50 - 7.45 (2H, m), 7.39 - 7.36 (1H, m), 7.31 - 7.28 (1H, m), 5.75 (1H, d, J = 12.9 Гц), 4.82 (1H, d, J = 12.0 Гц), 4.66 - 4.59 (1H, m), 3.59 - 3.54 (1H, m), 2.95 - 2.87 (1H, m), 2.40 - 2.33 (1H, m), 1.45 - 1.42 (4H, m) м.д.

Пример 133: (13R)-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



5 Пример 133 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме К.

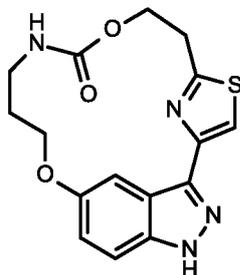
К раствору (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она (413 мг, 0.98 ммоль) в MeOH (16.8 мл) и воде (2.8 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (931 мг, 4.88 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. После отделения водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (3х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением желтого масла. Это масло растирали в ACN и наблюдали образование кремового осадка. Смесь фильтровали и промывали ACN (2 х), и кремовое твердое вещество сушили в течение 1 ночи с получением (13R)-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 133** в виде кремового твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 340$, $t_R = 1.92$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 340$, $t_R = 1.98$ мин

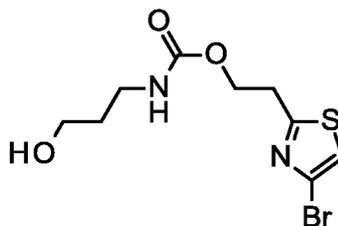
¹H ЯМР (400 МГц, *d*₆-ДМСО) δ 13.51 (1H, m), 9.27 (1H, s), 8.52 (1H, s), 7.83 (2H, m), 7.52 (1H, d, $J = 8.9$ Гц), 6.99 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9$ Гц), 5.69 (1H, d, $J = 15.0$ Гц), 5.16 (1H, d, $J = 14.8$ Гц), 4.60 (1H, m), 3.49 (1H, m), 2.91 (1H, t, $J = 11.4$ Гц), 2.32 (1H, t, $J = 11.8$ Гц), 1.43 (1H, m), 1.38 (3H, d, $J = 5.9$ Гц) м.д.

Пример 134: **8,14-диокса-4-тиа-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15,17,21-гексаен-9-он**



5 Пример 134 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме L.

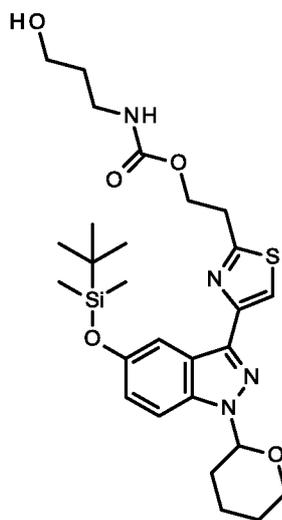
Получение промежуточного соединения 161: 2-(4-бромтиазол-2-ил)этил N-(3-гидроксипропил)карбамат



10 К раствору 4-нитрофенилхлорформиата (0.426 г, 2.11 ммоль) и пиридина (0.311 мл, 3.84 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям при КТ добавляли 2-(4-бромтиазол-2-ил)этанол (0.400 г, 1.92 ммоль) в ДХМ (5 мл). После выдерживания в течение 1 ч при КТ, добавляли смесь 3-аминопропан-1-ола (0.159 г, 2.11 ммоль) и DIPEA (0.668 мл, 3.84 ммоль) в ДХМ (5 мл). Полученную
15 в результате реакцию смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Остаток разбавляли 0.5 н. раствором NaOH и два раза экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенный органический слой промывали еще раз 0.5 н. раствором NaOH, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (25 г силикагеля, Macherey Nagel) (ДХМ – этилацетат, от 1:0 до 3:7) с получением 2-(4-бромтиазол-2-ил)этил N-(3-гидроксипропил)карбамата **161** в виде бесцветного
20 масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 309$, $t_R = 1.65$ мин

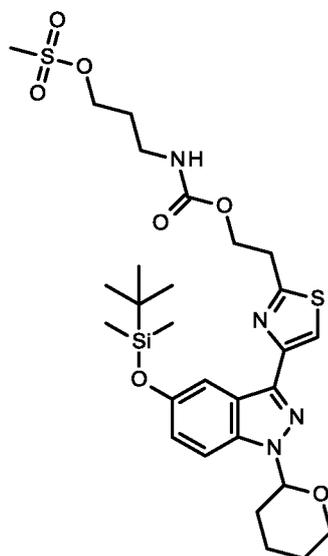
Получение промежуточного соединения 162: 2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]этил N-(3-гидроксипропил)карбамат



- 5 К раствору трет-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (0.700 г, 1.53 ммоль) в диоксане (15 мл) и воде (1.5 мл) при КТ добавляли 2-(4-бромтиазол-2-ил)этил N-(3-гидроксипропил)карбамат 161 (0.472 г, 1.53 ммоль), K_3PO_4 (0.972 г, 4.58 ммоль), XPhos (0.073 г, 0.15 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (0.088 г, 0.08 ммоль).
- 10 Полученную в результате реакцию смесь перемешивали под микроволновым облучением при $90^\circ C$ в течение 1 ч. Остаток разбавляли насыщенным раствором хлорида натрия и два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (25 г силикагеля, Macherey Nagel) (циклогексан – этилацетат, от 1:0 до 0:1) с получением 2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]этил N-(3-гидроксипропил)карбамата **162** в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 561.3$, $t_R = 3.29$ мин

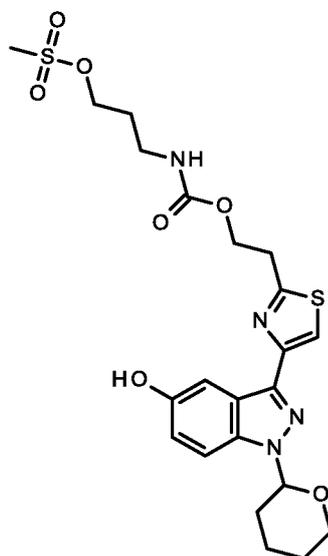
Получение промежуточного соединения 163: 3-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]этоксикарбониламино]пропилметансульфонат



- 5 К раствору 2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]этил N-(3-гидроксипропил)карбамата **162** (0.540 г, 0.96 ммоль) и триэтиламина (0.268 мл, 1.93 ммоль) в ДХМ (18 мл) добавляли при 0°C метансульфонилхлорид (0.097 мл, 1.25 ммоль) в ДХМ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов. Остаток разбавляли насыщенным
- 10 раствором хлорида натрия и два раза экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 3-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]этоксикарбониламино]пропилметансульфоната **163** в виде желтого масла,
- 15 которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 639.3$, $t_R = 3.41$ мин

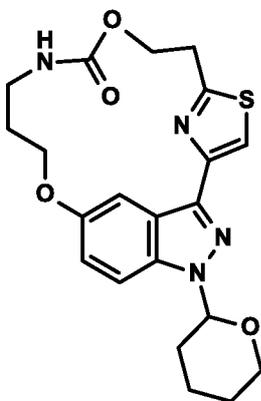
Получение промежуточного соединения 164: 3-[2-[4-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)тиазол-2-ил]этоксикарбониламино]пропилметансульфонат



- 5 К раствору 3-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]этоксикарбониламино]пропилметансульфоната **163** (0.615 г, 0.96 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли при -10°C 1 М раствор фторида тетрабутиламмония в ТГФ (1.06 мл, 1.06 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при -10°C в течение 5 мин.
- 10 Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором хлорида аммония и два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 3-[2-[4-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)тиазол-2-ил]этоксикарбониламино]пропилметансульфоната **164** в виде желтого масла,
- 15 которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 525.1$, $t_{\text{R}} = 2.34$ мин

Получение промежуточного соединения 165: 19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4-тиа-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



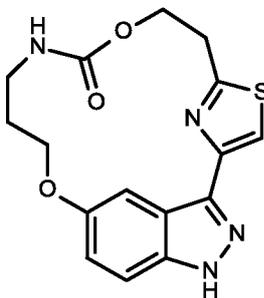
5 К суспензии карбоната цезия (0.941 г, 2.89 ммоль) в безводном *N,N*-диметилформамиде (192 мл) при 80°C по каплям добавляли (в течение 2 ч) 3-[2-[4-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)тиазол-2-ил]этоксикарбониламино]пропилметансульфонат **164** (0.505 г, 0.96 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (192 мл). После завершения добавления полученную в

10 результате реакцию смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме, разбавляли насыщенным раствором хлорида натрия и два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-

15 хроматографии (25 г силикагеля, Macherey Nagel) (ДХМ – этилацетат, от 1:0 до 7:3) с получением 19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4-тиа-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-она **165** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 429.4$, $t_R = 2.45$ мин

Получение **Примера** **134:** **8,14-диокса-4-тиа-10,19,20,23-**
тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15,17,21-гексаен-9-
он

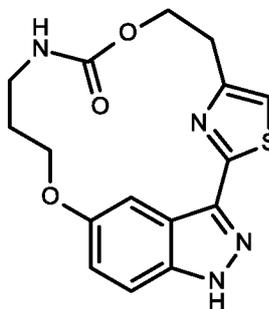


5 К суспензии 19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4-тиа-10,19,20,23-
тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-
гексаен-9-она **165** (0.150 г, 0.35 ммоль) в MeOH (17.5 мл) и воде (2.5 мл)
добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (0.333 г, 1.75 ммоль), и
реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь
10 концентрировали в вакууме и остаток нейтрализовали путем добавления
насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия. Остаток разбавляли
EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом.
Объединенный органический слой промывали раствором гидрокарбоната натрия,
соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали
15 при пониженном давлении. Твердое вещество перекристаллизовывали из
ацетонитрила с получением 8,14-диокса-4-тиа-10,19,20,23-
тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15,17,21-гексаен-9-она
- **примера 134** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 345.2$, $t_R = 1.79$ мин

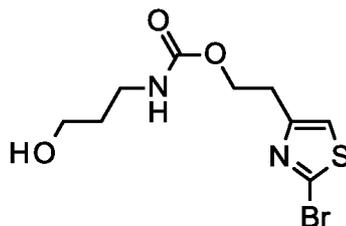
20 ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 345.2$, $t_R = 1.78$ мин, $[M-H]^- = 343.1$, $t_R = 1.78$ мин
¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.05 - 13.03 (1H, m), 7.83 (1H, s), 7.59 -
7.51 (2H, m), 7.46 - 7.43 (1H, m), 6.95 (1H, dd, $J = 2.4, 9.0$ Гц), 4.42 (2H, t, $J = 5.2$
Гц), 4.27 - 4.22 (2H, m), 3.48 (2H, dd, $J = 4.6, 5.8$ Гц), 3.10 - 3.05 (2H, m), 1.82 (2H,
d, $J = 8.2$ Гц) м.д.

Пример 135: **8,14-диокса-3-тиа-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),4,15,17,21-гексаен-9-он**



5 Пример 135 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме L.

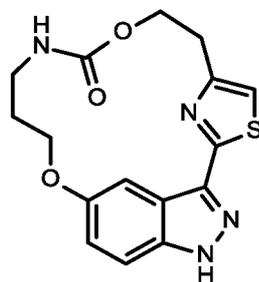
Получение промежуточного соединения 166: 2-(2-бромтиазол-4-ил)этил N-(3-гидроксипропил)карбамат



10 К раствору 4-нитрофенилхлорформиата (0.533 г, 2.64 ммоль) и пиридина (0.388 мл, 4.81 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям при КТ добавляли 2-(2-бромтиазол-4-ил)этанол (0.500 г, 2.40 ммоль) в ДХМ (5 мл). После выдерживания в течение 1 ч при КТ, добавляли смесь 3-аминопропан-1-ола (0.198 г, 2.64 ммоль) и DIPEA (0.835 мл, 4.81 ммоль) в ДХМ (5 мл). Полученную
15 в результате реакцию смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Остаток разбавляли 0.5 н. раствором NaOH и два раза экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенный органический слой промывали еще раз 0.5 н. раствором NaOH и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (25 г силикагеля, Macherey Nagel) (ДХМ – этилацетат, от 1:0 до 2:8) с получением 2-(2-бромтиазол-4-ил)этил N-(3-гидроксипропил)карбамата **166** в виде бесцветного
20 масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 309$, $t_R = 1.60$ мин

Получение **Примера** **135:** **8,14-диокса-3-тиа-10,19,20,23-**
тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),4,15, 17,21-гексаен-9-
он



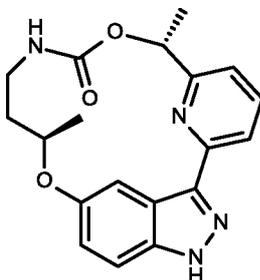
5 К раствору 19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-3-тиа-10,19,20,23-
тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),4,15,17,21-гексаен-9-она
(0.360 г, 0.84 ммоль) в MeOH (150 мл) и воде (5 мл) добавляли моногидрат *p*-
толуолсульфоновой кислоты (0.799 г, 4.20 ммоль), и реакционную смесь
перемешивали при 80°C в течение 4 дней. Реакционную смесь концентрировали
10 в вакууме и остаток нейтрализовали путем добавления насыщенного водного
раствора гидрокарбоната натрия. Остаток разбавляли EtOAc. Фазы разделяли и
водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой
промывали раствором гидрокарбоната натрия, соляным раствором, сушили над
сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Твердое
15 вещество растирали в ацетонитриле с получением 8,14-диокса-3-тиа-10,19,20,23-
тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),4,15, 17,21-гексаен-9-она
- **примера 135** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 345.2$ $t_R = 1.87$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 345.2$, $t_R = 1.85$ мин, $[M-H]^- = 343.1$, $t_R = 1.85$ мин

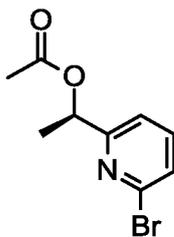
20 ¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-DMCO) δ 13.35 (1H, s), 7.69 - 7.67 (1H, m), 7.56 - 7.49
(2H, m), 7.35 (1H, s), 7.01 (1H, dd, $J = 2.4, 9.0$ Гц), 4.38 - 4.26 (4H, m), 3.18 - 3.05
(4H, m), 1.84 (2H, ddd, $J = 0.8, 8.9, 17.4$ Гц) м.д.

Пример 136: (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



5 Пример 136 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме К.

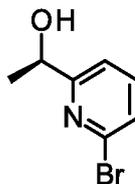
Получение промежуточного соединения 167: [(1R)-1-(6-бром-2-пиридил)этил] ацетат



10 К перемешиваемому раствору 1-(6-бром-2-пиридил)этанола (1 г, 4.94 ммоль, 1 экв.) в безводном диизопропиловом эфире (120 мл) при 0°C, добавляли
 15 винилацетат (2 мл, 21 ммоль, 42 экв.), 4А молекулярные сита (1 г) и липазу, иммобилизованную из *Candida Antarctica* (200 мг), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Катализатор и
 молекулярные сита отфильтровывали и растворитель концентрировали при
 пониженном давлении. Маслянистый остаток очищали с помощью колоночной
 хроматографии, элюируя смесями циклогексан/EtOAc: от 90/10 до 80/20, с
 получением [(1R)-1-(6-бром-2-пиридил)этил]ацетата **167** в виде бесцветного
 масла.

20 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 246$, $t_R = 2.28$ мин

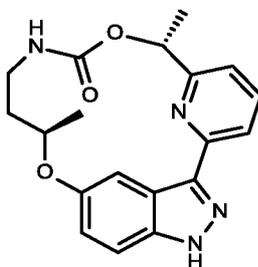
Получение промежуточного соединения 168: (1R)-1-(6-бром-2-пиридил)этанол



К раствору [(1R)-1-(6-бром-2-пиридил)этил]ацетата **167** (563 мг, 2.3 ммоль, 1 экв.) в смеси MeOH/вода: 1/1 (20 мл) добавляли карбонат калия (317 мг, 2.3 ммоль, 1 экв.), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем MeOH упаривали и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенный органический экстракт промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали под пониженным давлением с получением ожидаемого соединения (1R)-1-(6-бром-2-пиридил)этанола **168** в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 202, t_R = 1.69 мин

Получение Примера 136: (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



К суспензии (7R,13R)-7,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она (80 мг, 0.18 ммоль, 1 экв.) в смеси MeOH/вода (14 мл/2 мл) добавляли моногидрат пара-толуолсульфоновой кислоты (174 мг, 0.91 ммоль, 5 экв.), и реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 24 часов. MeOH частично удалили при пониженном давлении и добавляли насыщенный раствор NaHCO₃. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2x) и органический экстракт промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Твердый остаток растирали в диизопропиловом эфире, фильтровали и сушили с получением (7R,13R)-7,13-

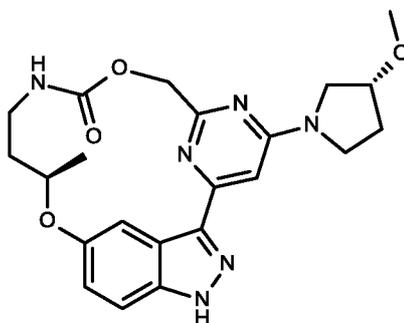
диметил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 136** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 353.2$, $t_R = 2.28$ мин

5 ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 353.3$, $t_R = 2.15$ мин

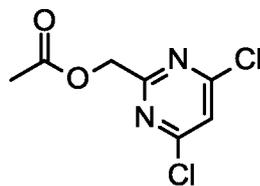
¹H ЯМР (400 МГц, *d*₆-ДМСО, 80°C) δ 12.93 - 12.90 (1H, m), 8.11 - 8.05 (2H, m), 7.85 (1H, t, J = 7.7 Гц), 7.46 - 7.42 (1H, m), 7.34 - 7.29 (1H, m), 7.22-7.08 (1H, m), 6.97 - 6.94 (1H, m), 6.2-5.9 (1H, m), 5.05-4.8 (1H, m), 3.4-3.2 (1H, m), 3-2.95 (1H, m), 1.94-1.73 (1H, m), 1.72-1.51 (4H, m), 1.40 (3H, d, J = 6.1 Гц) м.д.

10 **Пример 137: (13R)-4-[(3R)-3-метоксипирролидин-1-ил]-13-метил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**



15 Пример 137 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме К.

Получение промежуточного соединения 169: (4,6-дихлорпиримидин-2-ил)метилацетат

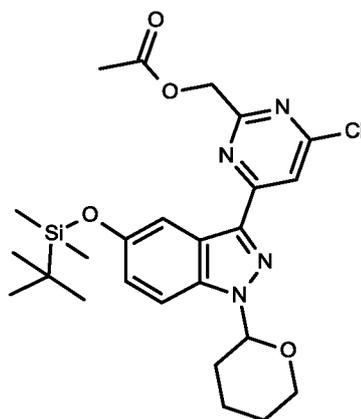


20 К раствору 4,6-дихлор-2-(хлорметил)пиримидина (0.830 г, 4.23 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (50.0 мл) при 0°C добавляли йодид калия (0.774 г, 4.66 ммоль), затем добавляли ацетат калия (0.457 г, 4.66 ммоль), и смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Растворитель упаривали. Добавляли воду (25 мл) и EtOAc (25 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл), затем органическую фазу
25 промывали насыщенным раствором NaCl (25 мл), сушили с помощью Na₂SO₄,

фильтровали и концентрировали с получением (4,6-дихлорпиримидин-2-ил)метилацетата **169** в виде белого порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 221$, $t_R = 2.07$ мин

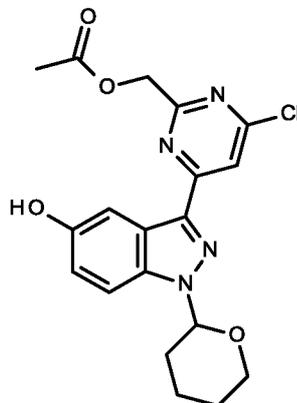
Получение промежуточного соединения 170: [4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-6-хлорпиримидин-2-ил]метилацетат



К раствору *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (2.5 г, 5.45 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (1 мл) при КТ добавляли (4,6-дихлорпиримидин-2-ил)метилацетат **169** (999 мг, 4.54 ммоль) и ортофосфат калия (2.89 г, 13.62 ммоль). Реакционную смесь дегазировали путем барботирования азота в течение 15 мин и затем добавляли XPhos (65 мг, 0.14 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (53 мг, 0.045 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 45 мин под микроволновым облучением. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением коричневого масла. К реакционной смеси добавляли EtOAc (100 мл) и воду (50 мл). После отделения водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2x50 мл), затем органический слой промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (CyH/EtOAc, от 100 до 8/2 CyH/EtOAc) с получением [4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-6-хлорпиримидин-2-ил]метилацетата **170** в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 517$, $t_R = 3.91$ мин

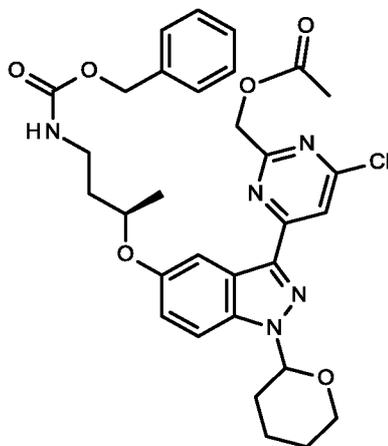
Получение промежуточного соединения 171: [4-хлор-6-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)пиримидин-2-ил]метилацетат



К раствору [4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-6-хлорпиримидин-2-ил]метилацетата **170** (2.34 г, 4.53 ммоль) в ТГФ (40 мл) по каплям при КТ добавляли 1 М раствор фторида тетрабутиламмония в ТГФ (1.3 мл, 4.98 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и перемешивали в течение 20 мин. Водную фазу два
 10 раза экстрагировали этилацетатом (100 мл) и объединенную органическую фазу промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением коричневого масла. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии СуН/ЕtОАс 5/5 с получением [4-хлор-6-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)пиримидин-2-ил]метилацетата **171** в виде белого твердого вещества.
 15

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 403$, $t_R = 2.82$ мин

Получение промежуточного соединения 172: бензил [4-[5-[(1R)-3-(бензилоксикарбониламино)-1-метилпропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-6-хлорпиримидин-2-ил]метилацетат



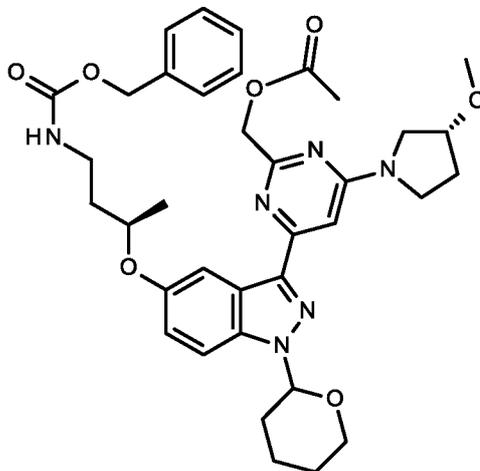
5 К смеси [4-хлор-6-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)пиримидин-2-ил]метилацетата **171** (945 мг, 2.35 ммоль) и карбоната цезия (1.53 г, 4.7 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) и *N,N*-диметилформамиде (5 мл) добавляли [(1S)-3-(бензилоксикарбониламино)-1-метилпропил]метансульфонат (778 мг, 2.59 ммоль предположительно), и суспензию нагревали в течение 8

10 часов при КТ. Реакционную смесь фильтровали для удаления карбоната цезия и соли промывали ацетонитрилом. Фильтрат упаривали в вакууме с получением желтого масла. Маслянистый остаток вносили в EtOAc (50 мл) и воду (30 мл), водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2x50 мл), промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме с

15 получением масла. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (СyH/АЕ 5/5) с получением бензил [4-[5-[(1R)-3-(бензилоксикарбониламино)-1-метилпропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-6-хлорпиримидин-2-ил]метилацетата **172** в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС метод I: $[M+H]^+ = 608$, $t_R = 2.86$ мин

Получение промежуточного соединения 173: [4-[5-[(1R)-3-(бензилоксикарбониламино)-1-метилпропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-6-[(3R)-3-метоксипирролидин-1-ил]пиримидин-2-ил]метилацетат



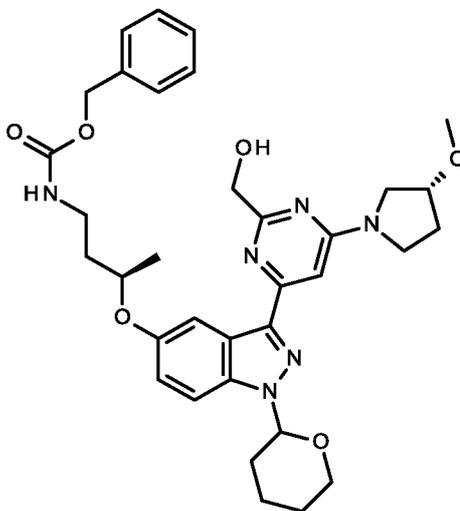
5

К смеси [4-[5-[(1R)-3-(бензилоксикарбониламино)-1-метилпропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-6-хлорпиримидин-2-ил]метилацетата **172** (103 мг, 0.17 ммоль) и карбоната калия (94 мг, 0.37 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1.5 мл) добавляли гидрохлорид (3R)-3-метоксипирролидина (51 мг, 0.37 ммоль), и суспензию перемешивали в течение 8 часов при КТ. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением желтого масла. Затем к остатку добавляли EtOAc (20 мл) и воду (10 мл). После разделения слоев водный слой два раза экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл), затем органический слой промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме с получением сырого [4-[5-[(1R)-3-(бензилоксикарбониламино)-1-метилпропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-6-[(3R)-3-метоксипирролидин-1-ил]пиримидин-2-ил]метилацетата **173** в виде желтого масла.

15

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 673$, $t_R = 2.89$ мин

Получение промежуточного соединения 174: бензил N-[(3R)-3-[3-[2-(гидроксиметил)-6-пирролидин-1-илпиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибутил]карбамат

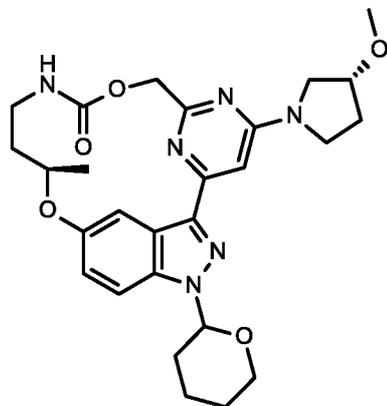


5 К суспензии [4-[5-[(1R)-3-(бензилоксикарбониламино)-1-метилпропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-6-[(3R)-3-метоксипирролидин-1-ил]пиримидин-2-ил]метилацетата **173** (0.155 г, 0.23 ммоль) в MeOH (2.0 мл) добавляли карбонат калия (0.038 г, 0.28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию

10 останавливали и смесь фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали с помощью хроматографической колонки (RediSep, 4 г, CyH/EtOAc: от 0% до 100% EtOAc) с получением бензил N-[(3R)-3-[3-[2-(гидроксиметил)-6-пирролидин-1-илпиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибутил]карбамата **174** в виде светло-желтого масла.

15 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 631$, $t_R = 2.23$ мин

Получение промежуточного соединения 175: (13R)-4-[(3R)-3-метоксипирролидин-1-ил]-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



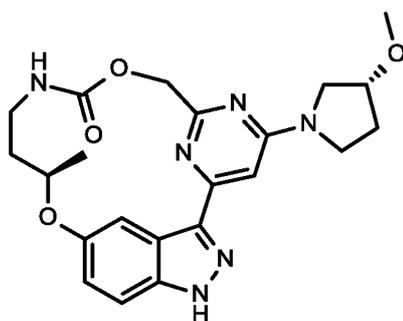
5

К раствору бензил N-[(3R)-3-[3-[2-(гидроксиметил)-6-[(3R)-3-метоксипирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибутил]карбамата **174** (121 мг, 0.19 ммоль) в сухом ацетонитриле (10 мл) при КТ одной порцией добавляли тонкоизмельченный гидроксид калия (54 мг, 0.96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, затем промывали этилацетатом и упаривали при пониженном давлении с получением (13R)-4-[(3R)-3-метоксипирролидин-1-ил]-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она **175** в виде светло-желтого масла.

15

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 523$, $t_R = 2.68$ мин

Получение Примера 137: (13R)-4-[(3R)-3-метоксипирролидин-1-ил]-13-метил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



20

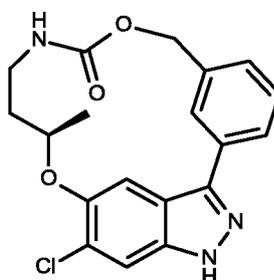
К раствору (13R)-4-[(3R)-3-метоксипирролидин-1-ил]-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она **175** (53 мг, 0.10 ммоль) в смеси MeOH/H₂O (2/0.3 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (95 мг, 0.5 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 5 часов. Затем к реакционной смеси добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (50 мг, 0.26 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 5 часов. Реакционную смесь упаривали в вакууме и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и ДХМ (10 мл). Затем водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (2x10 мл), органический слой промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме с получением твердого вещества. Твердое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (от СуН до 100% EtOAc) с получением (13R)-4-[(3R)-3-метоксипирролидин-1-ил]-13-метил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 137** в виде белого порошка.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 439, t_R = 2.06 мин

ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 439, t_R = 2.23 мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*₆-ДМСО) δ 13.36 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 1.9 Гц), 7.79 (1H, dd, J = 4.9, 7.4 Гц), 7.49 - 7.46 (1H, m), 7.06 (1H, s), 6.95 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Гц), 5.41 - 5.36 (1H, m), 4.74 (1H, d, J = 15.6 Гц), 4.62 - 4.56 (1H, m), 4.14 - 4.07 (1H, m), 3.57 (4H, m), 3.50 - 3.43 (3H, m), 2.87 (1H, t, J = 14.4 Гц), 2.35 - 2.28 (1H, m), 2.09 - 2.09 (3H, m), 1.39 - 1.36 (4H, m) м.д.

Пример 138: (13R)-16-хлор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Пример 138 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме К.

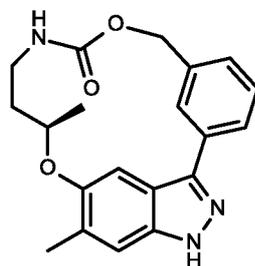
К раствору (13R)-16-хлор-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она (376 мг, 0.83 ммоль) в MeOH (49 мл) и воде (6 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (785 мг, 4.13 ммоль), и реакционную смесь нагрывали при 65°C в течение 3 часов и 30 минут. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и сырой остаток нейтрализовали путем медленного добавления насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия. Смесь разбавляли EtOAc и после разделения водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 х). Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт растирали в ACN, затем фильтровали и два раза промывали ACN с получением (13R)-16-хлор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 138** в виде белого порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 372$, $t_R = 2.42$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 372$, $t_R = 2.40$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-DMCO) δ 13.24 (1H, m), 7.94 (1H, m), 7.85 (1H, m), 7.80 (1H, m), 7.74 (1H, s), 7.48 (1H, t, $J = 7.7$ Гц), 7.37 (1H, s), 7.29 (1H, m), 5.74 (1H, m), 4.8 (1H, m), 4.63 (1H, m), 3.56 (1H, m), 2.92 (1H, m), 2.37 (1H, m), 1.48 (1H, m), 1.44 (3H, d, $J = 6$ Гц) м.д.

Пример 139: (13R)-13,16-диметил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Пример 139 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме К.

К раствору (13R)-13,16-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она (537 мг, 1.23 ммоль) в MeOH (72 мл) и воде (9 мл) добавляли моногидрат *n*-

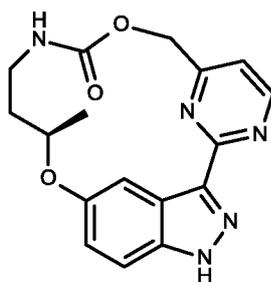
толуолсульфоновой кислоты (1.17 г, 6.17 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 3 часов и 30 минут. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и сырой остаток нейтрализовали путем медленного добавления насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия. Смесь разбавляли EtOAc и после разделения водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x). Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт растирали в ACN, затем фильтровали и два раза промывали ACN с получением (13R)-13,16-диметил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 139** в виде белого порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 352$, $t_R = 2.39$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 352$, $t_R = 2.38$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, d6-DMCO) $\delta = 12.97$ (1H, s), 7.94 (1H, m), 7.86 (1H, m), 7.84 (1H, m), 7.45 (1H, t, J = 7.8 Гц), 7.37 (1H, s), 7.26 (1H, m), 7.24 (1H, m), 5.74 (1H, m), 4.82 (1H, m), 4.58 (1H, m), 3.57 (1H, m), 2.9 (1H, m), 2.41 (1H, m), 2.27 (3H, d, J = 0.8 Гц), 1.42 (3H, d, J = 5.9 Гц), 1.39 (1H, m) м.д.

Пример 140: (13R)-13-метил-8,14-диокса-3,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Пример 140 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей **Схеме В**.

К раствору (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-3,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она (77 мг, 0.18 ммоль) в MeOH (10.6 мл) и воде (1.3 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (173 мг, 0.91 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 3 часов и 30 минут. Смесь нагревали при 65°C в течение 1 дня. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и сырой остаток

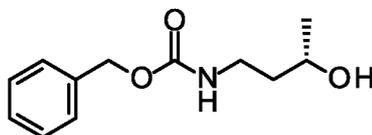
нейтрализовали путем медленного добавления насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия. Смесь разбавляли EtOAc и после разделения водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x). Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт растирали в ACN, затем фильтровали и два раза промывали ACN с получением (13R)-13-метил-8,14-диокса-3,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 140** в виде бледно-желтого твердого вещества.

10 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 340$, $t_R = 1.73$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 340$, $t_R = 1.74$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-DMCO) δ 13.51 (1H, m), 8.81 (1H, d, $J = 5$ Гц), 7.84 (2H, m), 7.5 (1H, m), 7.33 (1H, m), 6.97 (1H, dd, $J = 1.6, 8.4$ Гц), 5.59 (1H, m), 5.07 (1H, m), 4.62 (1H, m), 3.48 (1H, m), 2.91 (1H, m), 2.3 (1H, m), 1.41 (1H, m), 1.38 (3H, d, $J = 5.5$ Гц) м.д.

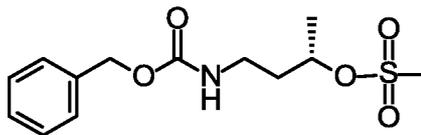
Получение промежуточного соединения 176: бензил *N*-[(3*S*)-3-гидроксибутил]карбамат



К раствору (2*S*)-4-аминобутан-2-ола (10 г, 112.36 ммоль) в смеси ТГФ (143 мл) и воды (143 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (10.38 г, 123.59 ммоль). Суспензию охлаждали до 0°C и по каплям добавляли бензилхлорформиат (17.64 мл, 123.59 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Раствор разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Маслянистый остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя смесью дихлорметан/этилацетат: от 100/0 до 80/20, с получением бензил *N*-[(3*S*)-3-гидроксибутил]карбамата - промежуточного соединения **176** в виде бесцветного масла.

30 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 224$, $t_R = 1.94$ мин

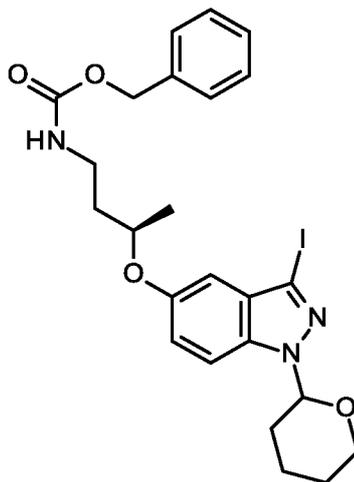
Получение промежуточного соединения 177: [(1S)-3-(бензилоксикарбониламино)-1-метилпропил]метансульфонат



К охлажденному раствору (0°C) бензил N-[(3S)-3-гидроксибутил]карбамата
 5 - промежуточного соединения **176** (17.06 г, 76.52 ммоль) и триэтиламина (21.3
 мл, 153.04 ммоль) в дихлорметане (300 мл) по каплям добавляли
 метансульфонилхлорид (7.7 мл, 99.47 ммоль), и реакцию смесь
 перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов. Реакционную
 смесь гасили 1 н. водным раствором HCl и экстрагировали дихлорметаном (1х).
 10 Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, затем
 водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и
 упаривали при пониженном давлении с получением [(1S)-3-
 (бензилоксикарбониламино)-1-метилпропил]метансульфоната - промежуточного
 соединения **177** в виде желтого масла.

15 ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 302, t_R = 2.26 мин

Получение промежуточного соединения 178: бензил N-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксибутил]карбамат

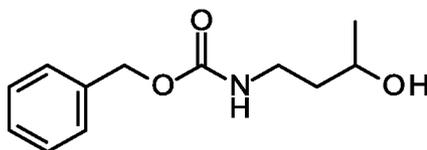


К раствору 3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола **4** (5.152 г, 14.97
 20 ммоль) и карбоната цезия (14.633 г, 44.91 ммоль) в ДМФА (50 мл) по каплям
 добавляли раствор [(1S)-3-(бензилоксикарбониламино)-1-
 метилпропил]метансульфоната **177** (5.406 г, 17.96 ммоль) в ДМФА (26 мл), и
 реакцию смесь перемешивали при КТ в течение выходных дней.

Реакционную смесь фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт разбавляли этилацетатом, добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 , и затем смесь экстрагировали этилацетатом (2 x). Органический слой промывали водой, затем соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя смесями циклогексан/этилацетат – этанол (3-1), от 100/0 до 70/30, с получением бензил *N*-[(3*R*)-3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксибутил]карбамата **178** в виде желтого масла.

10 ЖХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 550.1$, $t_R = 3.20$ мин

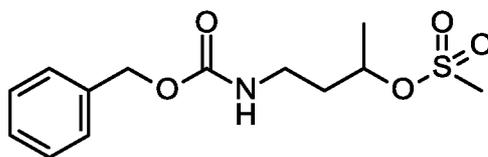
Получение промежуточного соединения 179: бензил *N*-(3-гидроксибутил)карбамат



К раствору 4-аминобутан-2-ола (1.78 г, 20 ммоль) в смеси ТГФ (30 мл) и воды (30 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (1.84 г, 22 ммоль). Суспензию охлаждали до 0°C, порциями добавляли бензилхлорформиат (3.15 мл, 22 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенный органический экстракт промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Маслянистый остаток очищали с помощью хроматографии, элюируя смесями циклогексан/EtOAc: от 70/30 до 50/50, с получением ожидаемого соединения бензил *N*-(3-гидроксибутил)карбамата - промежуточного соединения **179** в виде бесцветного масла.

25 ЖХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 224.1$, $t_R = 1.92$ мин

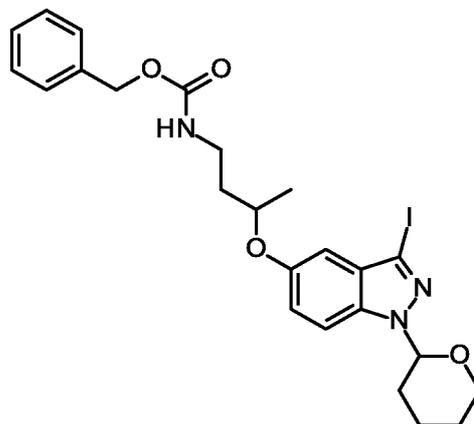
Получение промежуточного соединения 180: [3-(бензилоксикарбониламино)-1-метилпропил]метансульфонат



К охлажденному (0°C) раствору бензил N-(3-гидроксибутил)карбамата **179** (1.67 г, 7.5 ммоль) и Et₃N (1.56 мл, 11.25 ммоль) в дихлорметане (30 мл) по каплям добавляли метансульфонилхлорид (638 мкл, 8.25 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Органическую фазу промывали 1 н. раствором HCl, насыщенным раствором NaHCO₃, соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением ожидаемого соединения [3-(бензилоксикарбониламино)-1-метилпропил]метансульфоната **180** в виде бесцветного масла. Сырое соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 302, t_R = 2.24 мин

Получение промежуточного соединения 181: N-[3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксибутил]карбамат

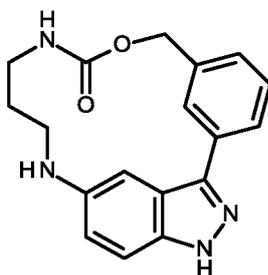


К раствору 3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола **4** (2 г, 6.08 ммоль) и карбоната цезия (5.94 г, 18.25 ммоль) в ДМФА (20 мл) по каплям добавляли раствор [3-(бензилоксикарбониламино)-1-метилпропил]метансульфоната **180** (2.2 г, 7.3 ммоль) в ДМФА (10 мл), и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3x) и органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии, элюируя смесью циклогексан/EtOAc: 70/30, с получением ожидаемого соединения N-[3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксибутил]карбамата **180** в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 550.1, t_R = 3.20 мин

Промежуточные соединения **179** - **181** применяются в качестве промежуточных продуктов в синтезе **Примеров 50, 71, 92. Примеры 62, 63, 96, 97, 100, 101, 102, 105, 106, 113, 114, 117, 120, 125, 127, 128, 129, 130, 131, 133, 136, 137** и **140** можно получить путем разделения соответствующих рацематов с помощью хиральной ВЭЖХ, или посредством хирального синтеза с применением промежуточных соединений **176 - 178.**

Пример 141: **8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он**



10

Пример 141 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме I.

К раствору 19-(оксан-2-ил)-8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она (37 мг, 0.09 ммоль) в диоксане (7.5 мл) добавляли 4 н. раствор HCl в диоксане (360 мкл, 1.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Добавляли три капли 37% раствора HCl, и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 60°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении и смесь очищали с помощью хроматографии, используя 4 г SiO₂ колонку с элюированием смесями ДХМ/MeOH, от 100/0 до 90/10. Целевые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением гидрохлорида 8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - **примера 141** в виде кремового порошка.

25

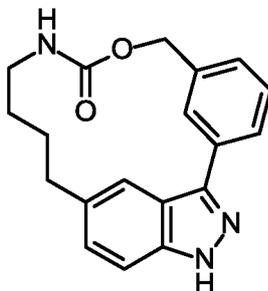
ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 323.2, t_R = 1.70 мин

ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 323.2, t_R = 1.72 мин

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 7.92 (1H, s), 7.85 (2H, d, J=1.5 Гц), 7.53 - 7.45 (2H, m), 7.35 - 7.31 (2H, m), 6.54 (1H, q, J=2.9 Гц), 5.3 (1H, m), 4.61 (2H, d,

$J=6.1$ Гц), 3.68 (2H, t, $J=5.5$ Гц), 3.27 (2H, m), 2.03 - 1.97 (2H, m), 1.04 (1H, d, $J=6.1$ Гц) м.д.

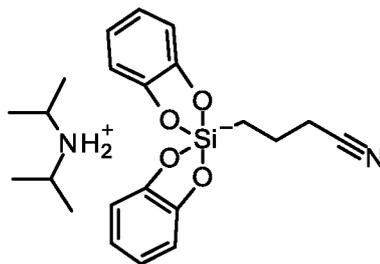
Пример 142: 8-окса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



5

Пример 142 получали в соответствии с путем синтеза, описанным ниже.

Получение промежуточного соединения 182: диизопропиламмоний;4-спиро[7,9-диокса-8-силануидабицикло[4.3.0]нона-1(6),2,4-триен-8,8'-7,9-диокса-8-силануидабицикло[4.3.0]нона-1,3,5-триен]-8-илбутаннитрил



10

В высушенную в сушильном шкафу 100 мл круглодонную колбу, оснащенную якорем магнитной мешалки, обратным холодильником и адаптером для подачи газа добавляли катехин (5.67 г, 51.58 ммоль) с последующим добавлением ТГФ (62 мл) и *i*-Pr₂NH (4.44 мл, 31.74 ммоль). Смесь помещали в атмосферу аргона и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 5 минут. Раствор стал бледно-красным. Добавляли 4-триметоксисилилбутаннитрил (5.00 г, 26.45 ммоль). Раствор нагревали с обратным холодильником на масляной бане и оставляли перемешиваться при этой температуре в течение 18 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный в результате порошок собирали путем фильтрования через фильтр со стеклянной пластинкой средней пористости. Порошок промывали Et₂O (~100 мл) и пентаном (~150 мл). Твердое вещество собирали и дополнительно сушили при пониженном давлении с получением диизопропиламмоний;4-спиро[7,9-диокса-8-силануидабицикло[4.3.0]нона-

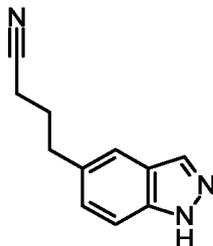
20

1(6),2,4-триен-8,8'-7,9-диокса-8-силануидабицикло[4.3.0]нона-1,3,5-триен]-8-илбутаннитрила **182** в виде слегка розового порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = не обнаружен, $t_R = 1.01$ мин

Получение промежуточного соединения 183: 4-(1H-индазол-5-

5 ил)бутаннитрил



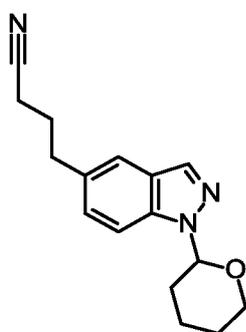
В 500 мл круглодонную колбу, оснащенную якорем магнитной мешалки с тефлоновым покрытием, добавляли 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин (134 мг, 0.5 ммоль) и комплекс хлорид никеля(II) - диметилловый эфир этиленгликоля (109 мг, 0.5 ммоль). Пробирку закрывали, продували азотом и затем вводили 30 мл ТГФ. Полученную в результате суспензию недолго нагревали тепловым феном до полного растворения соединения никеля и лиганда с получением бледно-зеленого раствора. Раствор охлаждали на ледяной бане, что приводило к немедленному выпадению зеленого твердого вещества. Затем растворители упаривали при пониженном давлении с получением тонкого слоя лигандных комплексов никеля.

После высыхания последовательно добавляли 5-йод-1H-индазол (2.440 г, 10.0 ммоль, 1.0 экв.), диизопропиламмоний;4-спиро[7,9-диокса-8-силануидабицикло[4.3.0]нона-1(6),2,4-триен-8,8'-7,9-диокса-8-силануидабицикло[4.3.0]нона-1,3,5-триен]-8-илбутаннитрил **182** (8.280 г, 20.0 ммоль) и трис(2,2'-бипиридин)рутений(II) гексафторфосфат (172 мг, 0.2 ммоль). Пробирку затем закрывали и четыре раза продували. В инертной атмосфере вводили ДМФА (100 мл). Пробирку, содержащую все реагенты, дополнительно герметизировали парафильмом и перемешивали приблизительно в 10 см от прибора освещения PR160L LED PhotoReaction (2 LED с различными длинами волн: 390 нм и 456 нм) и перемешивали в течение 24 часов. Реакционную установку обдувал вентилятор, чтобы отвести тепло, выделяемое ею (измеренная температура реакции составляла $\sim 30^\circ\text{C}$). Реакционной смеси давали перемешиваться еще 24 часа. Сырую реакционную смесь выливали в

делительную воронку и разбавляли H₂O (120 мл). Полученную в результате суспензию экстрагировали с помощью Et₂O (3 × 180 мл), и объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором Na₂CO₃ (2 × 120 мл) и затем H₂O (120 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Объединенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесями EtOAc и гексанов (от 99/1 до 40/60) с получением 4-(1H-индазол-5-ил)бутаннитрила **183** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 186.3, t_R = 1.75 мин

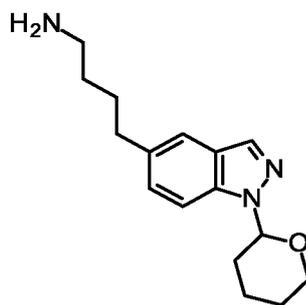
10 **Получение промежуточного соединения 184: 4-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)бутаннитрил**



К раствору 4-(1H-индазол-5-ил)бутаннитрила **183** (1.256 г, 6.79 ммоль) в ДХМ (25 мл), добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (1.140 г, 1.24 мл, 13.58 ммоль) и моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (0.644 г, 3.39 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Остаток растворяли в этилацетате (150 мл), гасили 1 М водным раствором NaHCO₃ (5 мл), промывали водой (25 мл), соляным раствором (25 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя смеси циклогексан/этилацетат (от 99/1 до 70/30) с получением 4-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)бутаннитрила **184** в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = не обнаружен, t_R = 2.36 мин

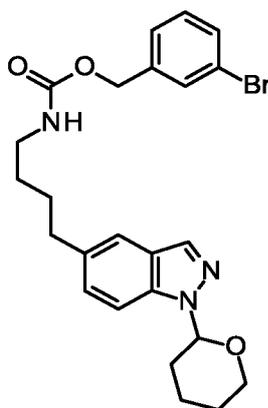
Получение промежуточного соединения 185: 4-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)бутан-1-амин



1.0 М раствор алюмогидрида лития в ТГФ (14.3 мл, 14.30 ммоль) по каплям
 5 добавляли к раствору 4-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)бутаннитрила **184**
 (1.540 г, 5.72 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C, и смесь перемешивали при
 комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь гасили насыщенным водным
 раствором соли Рошелля (100 мл), и полученную в результате смесь
 перемешивали в течение ночи для разрушения эмульсии алюминия. Полученную
 10 в результате двухфазную среду экстрагировали дихлорметаном (2 x 150 мл).
 Объединенные органические слои промывали соляным раствором (100 мл),
 сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при
 пониженном давлении с получением 4-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-
 ил)бутан-1-амин **185** в виде бесцветного масла.

15 ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = не обнаружен, $t_R = 1.37$ мин

Получение промежуточного соединения 186: (3-бромфенил)метил N-[4-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)бутил]карбамат



К раствору 4-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)бутан-1-амин **185**
 20 (1.076 г, 3.94 ммоль) в ацетонитриле (120 мл) добавляли 1,1'-
 карбонилдиимдазол (0.701 г, 4.33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем реакционную смесь по каплям добавляли к раствору (3-бромфенил)метанола (2.36 мл, 19.70 ммоль) и карбоната цезия (12.805 г, 39.40 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) при 90°C. Полученную в результате смесь перемешивали при 90°C в течение 5 часов.

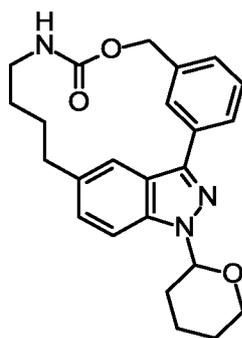
5 Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением желтого масла. Этот остаток распределяли между этилацетатом (150 мл) и водой (100 мл). Органический слой два раза экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали

10 соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное в результате масло очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси ДХМ/МеОН (от 1/0 до 9/1) в качестве элюанта, целевые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением (3-

15 бромфенил)метил *N*-[4-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)бутил]карбамата **186** в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 488.1$, $t_R = 3.13$ мин

Получение промежуточного соединения 187: 19-(оксан-2-ил)-8-окса-
10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-
 20 1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



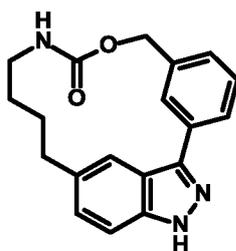
К раствору (3-бромфенил)метил *N*-[4-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)бутил]карбамата **186** (340 мг, 0.70 ммоль) в сухом диоксане (68 мл), добавляли ацетат калия (137 мг, 1.40 ммоль). Баллон с аргоном, оснащенный

25 длинной иглой, использовали для барботирования аргона через реакционную смесь в течение 15 минут. Добавляли трициклогексилфосфин (39 мг, 0.14 ммоль) и ацетат палладия (15 мг, 0.07 ммоль), и реакционную смесь помещали на песчаную баню, предварительно нагретую до 200°C, и перемешивали при этой

температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH/EtOAc: от 100/0/0 до 95/2.5/2.5) с получением первой фракции ожидаемого макроцикла (0.015 г) и другой фракции, которая представляла собой смесь ожидаемого макроцикла и дегалогенированного побочного продукта - бензил *N*-[4-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)бутил]карбамата (0.119 г). Эту вторую фракцию снова очищали с помощью препаративной ТСХ, используя смеси растворителей (ДХМ/MeOH/EtOAc = 95/2.5/2.5) в качестве элюанта. Чистый макроцикл выделяли из ТСХ пластины и объединяли с первой фракцией, полученной при проведении колоночной хроматографии, получая 19-(оксан-2-ил)-8-окса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он **187** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 406.2$, $t_R = 2.92$ мин

Получение **Примера** **142:** **8-окса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он**



К раствору 19-(оксан-2-ил)-8-окса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она **187** (30 мг, 0.074 ммоль) в метаноле (4.0 мл) и воде (0.4 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (70 мг, 0.36 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и сырой остаток нейтрализовали путем медленного добавления насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия. Полученную в результате суспензию разбавляли этилацетатом. После

отделения водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ТСХ на силикагеле, элюируя смесью ДХМ/МеОН 95/5 с получением ожидаемого продукта. Добавляли ДХМ (5 мл) с получением белой суспензии. Осадок отфильтровывали и промывали CH_2Cl_2 (2 x 3 мл). Твердое вещество выделяли. Оставшиеся растворители удаляли при пониженном давлении при 40°C с получением

5 8-окса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-

10 1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - **примера 142** в виде белого твердого вещества.

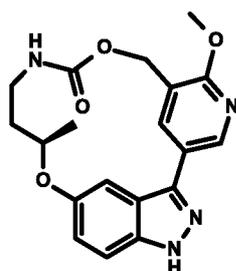
ЖХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 322.3$, $t_R = 2.25$ мин

ЖХМС метод G: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 322.3$, $t_R = 2.25$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО, 80°C) δ 12.87 (1H, br. s), 7.92 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J = 8.0$ Гц), 7.76 (1H, s), 7.54 (1H, br. s), 7.51 - 7.42 (2H, m), 7.27 (1H, d, $J = 8.0$ Гц), 7.20 (1H, dd, $J = 1.6, 8.8$ Гц), 5.28 (2H, s), 3.22 - 3.19 (2H, m), 2.92 - 2.88 (2H, m), 1.95 - 1.90 (2H, m), 1.72 - 1.63 (2H, m) м.д.

Пример 143: (13R)-5-метокси-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он

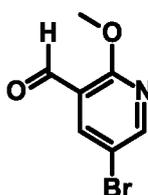
20



Пример 143 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме О.

Получение промежуточного соединения 184: 5-бром-2-метоксипиридин-3-карбальдегид

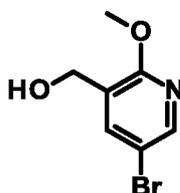
25



К раствору 3,5-дибром-2-метоксипиридина (1.62 г, 6.11 ммоль) в сухом диэтиловом эфире (24 мл) при -78°C по каплям добавляли раствор *n*-BuLi в гексане (4,16 М, титрованный) (1.47 мл, 6.11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин, затем по каплям добавляли *N,N*-диметилформамид (0.95 мл, 12.22 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при -50°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили по каплям насыщенным водным раствором хлорида аммония при -78°C , нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. К раствору добавляли диэтиловый эфир. После отделения водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества, которое перекристаллизовывали из гексана с получением 5-бром-2-метоксипиридин-3-карбальдегида - промежуточного соединения **184** в виде желтого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10.32 (1H, s), 8.44 (1H, d, $J=2.7$ Гц), 8.22 (1H, d, $J=2.7$ Гц), 4.09 (3H, m) м.д.

Получение промежуточного соединения 185: (5-бром-2-метокси-3-пиридил)метанол

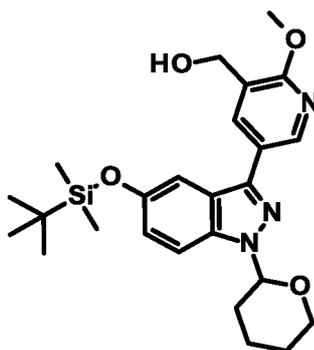


К раствору 5-бром-2-метоксипиридин-3-карбальдегида - промежуточного соединения **184** (997 мг, 4.64 ммоль) в метаноле (21 мл) при 0°C одной порцией добавляли борогидрид натрия (176 мг, 4.64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли дихлорметаном и насыщенным раствором бикарбоната натрия. После отделения водный слой экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0

до 50/50, в качестве элюента с получением (5-бром-2-метокси-3-пиридил)метанола - промежуточного соединения **185** в виде желтых кристаллов.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 218-220$, $t_R = 1.81$ мин

Получение промежуточного соединения **186**: [5-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-метокси-3-пиридил]метанол



К раствору трет-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (1.24 г, 2.71 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (2 мл) при комнатной температуре добавляли (5-бром-2-метокси-3-пиридил)метанол - промежуточное соединение **185** (588 мг, 2.71 ммоль) и ортофосфат калия (1.72 г, 8.13 ммоль). Реакционную смесь дегазировали путем барботирования аргона в течение 15 мин и затем добавляли XPhos (388 мг, 0.8 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)-палладий(0) (312 мг, 0.27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 0/100, с получением [5-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-метокси-3-пиридил]метанола - промежуточного соединения **186** в виде светло-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 470.4$, $t_R = 3.52$ мин

Получение промежуточного соединения 187: (13R)-5-метокси-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



5

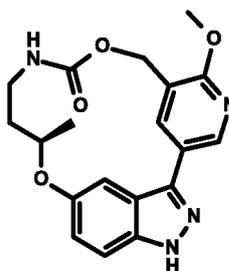
К раствору [5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-метокси-3-пиридил]метанола - промежуточного соединения **186** (824 мг, 1.76 ммоль) в безводном ацетонитриле (190 мл) добавляли карбонат цезия (2.86 г, 8.8 ммоль) и [(1S)-3-(бензилоксикарбонил амино)-1-метилпропил]метансульфонат (582 мг, 1.93 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смесь циклогексан/этилацетат 50/50 в качестве элюента с получением (13R)-5-метокси-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - промежуточного соединения **187** в виде бесцветного масла.

15

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 453.4$, $t_R = 2.82$ мин

Получение примера 143: (13R)-5-метокси-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он

20



К раствору (13R)-5-метокси-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-

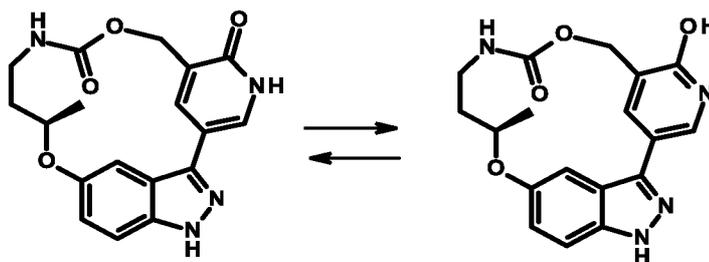
гептаен-9-она – промежуточного соединения **187** (170 мг, 0.38 ммоль) в метаноле (7 мл) и воде (1.2 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (357 мг, 1.88 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 18 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане и насыщенном водном растворе бикарбоната. После отделения водный слой экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали в диэтиловом эфире, фильтровали и сушили с получением (13R)-5-метокси-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 143** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 369.3$, $t_R = 2.15$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 369.3$, $t_R = 2.13$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.13 (1H, s), 8.67 (1H, d, $J=1.7$ Гц), 8.11 - 8.07 (2H, m), 7.52 - 7.48 (1H, m), 7.24 (1H, d, $J=0.8$ Гц), 6.98 (1H, dd, $J=2.1$, 9.1 Гц), 5.45 - 5.42 (1H, m), 4.95 - 4.91 (1H, m), 4.60 - 4.54 (1H, m), 3.98 (3H, s), 3.53 (1H, s), 2.97 - 2.88 (1H, m), 2.33 (1H, s), 1.41 (4H, d, $J=5.9$ Гц) м.д.

Пример 144: (13R)-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,6(23),15,17,21-гексаен-5,9-дион



Пример 144 получали путем деметилирования и сопутствующего снятия защиты с промежуточного соединения **187**.

Смесь (13R)-5-метокси-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетра-цикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - промежуточного соединения **187** (150 мг, 0.33 ммоль), йодида натрия (99 мг, 0.66 ммоль), хлортриметилсилана (83 мкл, 0.66 ммоль) и ацетонитрила (3 мл) нагревали при 70°C в течение 4 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор бикарбоната.

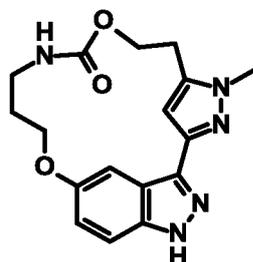
После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смесь дихлорметан/метанол 90/10 в качестве элюента с получением (13R)-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,6(23),15,17,21-гексаен-5,9-диона - **примера 144** в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 355.3$, $t_R = 1.70$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 355.3$, $t_R = 1.69$ мин

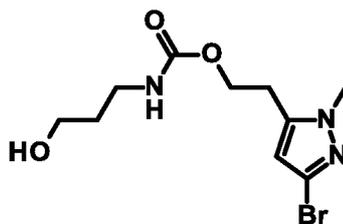
¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.00 (1H, s), 12.03 (1H, s), 8.01 (1H, t, J=6.2 Гц), 7.90 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.48 - 7.44 (1H, m), 7.16 (1H, s), 6.96 (1H, dd, J=1.9, 9.1 Гц), 5.25 (1H, m), 4.80 (1H, m), 4.57 - 4.51 (1H, m), 3.53 (1H, m), 2.91 (1H, s), 2.31 (1H, m), 1.39 (4H, d, J=6.1 Гц) м.д.

Пример 145: **4-метил-8,14-диокса-3,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он**



Пример 145 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме L.

Получение промежуточного соединения 188: **(2-(5-бром-2-метилпиразол-3-ил)этил N-(3-гидроксипропил)карбамат**

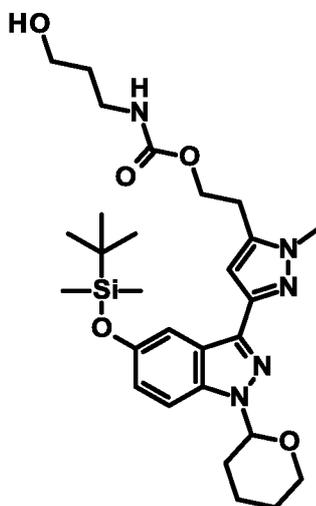


К раствору 4-нитрофенилхлорформиата (432 мг, 2.15 ммоль) и пиридина (0.315 мл, 3.90 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при комнатной температуре по

каплям добавляли 2-(5-бром-2-метилпиразол-3-ил)этанол (400 мг, 1.95 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли смесь 3-аминопропан-1-ола (161 мг, 2.15 ммоль) и DIPEA (0.678 мл, 3.90 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Остаток разбавляли 0.5 н. водным раствором гидроксида натрия и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали еще раз 0.5 н. водным раствором гидроксида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 0/100, в качестве элюента с получением 2-(5-бром-2-метилпиразол-3-ил)этил N-(3-гидроксипропил)карбамата - промежуточного соединения **188** в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 306-308$, $t_R = 2.25$ мин

Получение промежуточного соединения 189: 2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-метилпиразол-3-ил]этил-N-(3-гидроксипропил)карбамат

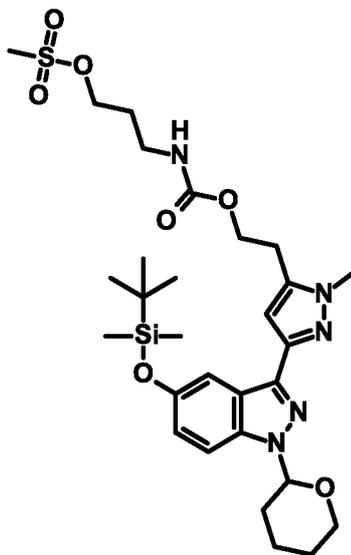


К раствору трет-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (600 мг, 1.31 ммоль) в 1,4-диоксане (13 мл) и воде (1.3 мл) при комнатной температуре добавляли 2-(5-бром-2-метилпиразол-3-ил)этил N-(3-гидроксипропил)карбамат - промежуточное соединение **188** (441 мг, 1.44 ммоль), ортофосфат калия (833 мг, 3.93 ммоль), XPhos (62 мг, 0.13 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (76 мг, 0.07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в условиях

микроволнового облучения при 90°C в течение 1 ч. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 0/100, в качестве элюента с получением 2-[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-метилпиразол-3-ил]этил N-(3-гидроксипропил)карбамата - промежуточного соединения **189** в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 558.4$, $t_R = 3.17$ мин

Получение промежуточного соединения 190: 3-[2-[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-метилпиразол-3-ил]этоксикарбониламино]пропилметансульфонат

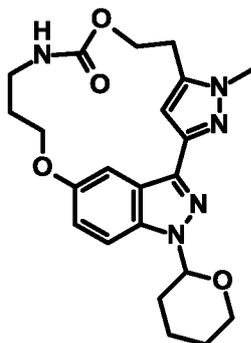


К раствору 2-[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-метилпиразол-3-ил]этил N-(3-гидроксипропил)карбамата - промежуточного соединения **189** (470 мг, 0.84 ммоль) и триэтиламина (0.235 мл, 1.69 ммоль) в дихлорметане (6 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (0.085 мл, 1.10 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Остаток разбавляли насыщенным раствором хлорида натрия и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-[2-[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-

метилпиразол-3-ил]этоксикарбониламино]пропилметансульфоната -
 промежуточного соединения **190** в виде желтого масла, которое использовали на
 следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 636.4$, $t_R = 3.32$ мин

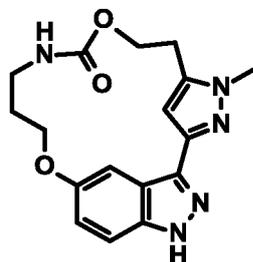
- 5 **Получение промежуточного соединения 191: 4-метил-19-(оксан-2-ил)-**
8,14-диокса-3,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-
1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



- 10 К суспензии карбоната цезия (0.824 г, 2.53 ммоль) в безводном *N,N*-
 диметилформамиде (168 мл) при 80°C по каплям добавляли 3-[2-[5-[5-[*трет*-
 бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-
 метилпиразол-3-ил]этоксикарбониламино]пропилметансульфонат -
 промежуточное соединение **190** (0.536 г, 0.84 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде
 (168 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч.
 15 Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении,
 затем разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и
 экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над
 безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении.
 20 Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле,
 используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента
 с получением 4-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-3,4,10,19,20-
 пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-
 гексаен-9-она – промежуточного соединения **191** в виде белого твердого
 вещества.

- 25 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 426.4$, $t_R = 2.10$ мин

Получение примера 145: 4-метил-8,14-диокса-3,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



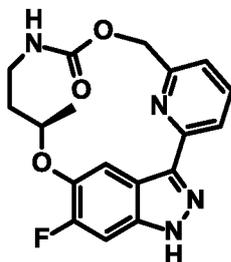
- 5 К раствору 4-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-3,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-она – промежуточного соединения **191** (55 мг, 0.13 ммоль) в метаноле (3.5 мл) и воде (0.5 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (123 мг, 0.65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч.
- 10 Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем медленного добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Остаток разбавляли этилацетатом. После разделения водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия,
- 15 фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 96/4, в качестве элюента. Твердое вещество кристаллизовали из ацетонитрила с получением 4-метил-8,14-диокса-3,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5
- 20 (23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-она - **примера 145** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 342.3$, $t_R = 1.63$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 342.3$, $t_R = 1.63$ мин

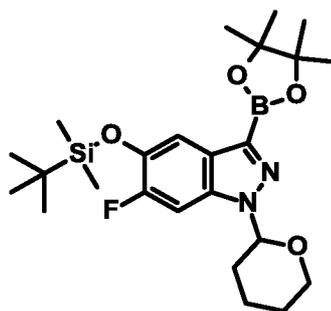
- 25 ¹H ЯМР (400 МГц, *d*₆-ДМСО) δ 12.91 (1H, s), 7.74 (1H, t, J=6.0 Гц), 7.45 - 7.41 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=1.9 Гц), 6.93 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Гц), 6.38 (1H, s), 4.47 - 4.44 (2H, m), 4.27 - 4.21 (2H, m), 3.84 - 3.82 (3H, m), 3.10 - 3.02 (4H, m), 1.91 - 1.84 (2H, m) м.д.

Пример 146: (13R)-16-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



5 Пример 146 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме О.

Получение промежуточного соединения 192: *трет*-бутил-[6-фтор-1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксидиметилсилан



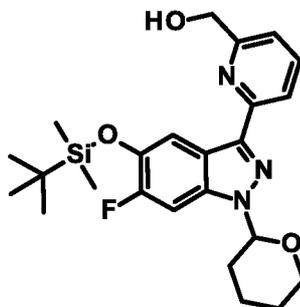
10 Смесь *трет*-бутилдиметил-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксисилана (500 мг, 1.43 ммоль), ТВМЕ (высушенного на 3А молекулярных ситах) (6 мл), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (711 мг, 1.43 ммоль), 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-

15 бипиридина (23 мг, 0.09 ммоль) и димера (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (19 мг, 0.03 ммоль) продували аргоном и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в этилацетате и воде. После разделения водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия,

20 фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-[6-фтор-1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксидиметилсилана - промежуточного соединения **192** в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 477.2$, $t_R = 3.87$ мин (главный пик наблюдается для бороновой кислоты $[M+H]^+ = 395.2$, $t_R = 3.18$ мин)

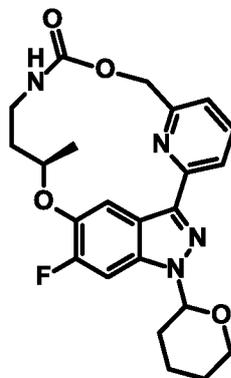
Получение промежуточного соединения 193: [6-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-6-фтор-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-пиридил]метанол



К раствору *трет*-бутил-[6-фтор-1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксидиметилсилана - промежуточного соединения **192** (1.00 г, 2.10 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) при комнатной температуре добавляли (6-бром-2-пиридил)метанол (302 мг, 1.62 ммоль) и ортофосфат калия (1.03 г, 4.86 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, затем добавляли XPhos (76 мг, 0.16 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (56 мг, 0.05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 45 мин под микроволновым облучением. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате и воде. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смесь циклогексан/этилацетат 50/50 в качестве элюента с получением [6-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-6-фтор-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-пиридил]метанола - промежуточного соединения **193** в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 458.2$, $t_R = 3.55$ мин

Получение промежуточного соединения 194: (13R)-16-фтор-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



5

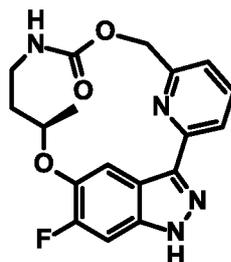
К раствору [6-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-6-фтор-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-пиридил]метанола - промежуточного соединения **193** (400 мг, 0.87 ммоль) в безводном ацетонитриле (90 мл) добавляли карбонат цезия (2.83 г, 8.7 ммоль) и раствор [(1S)-3-(бензилоксикарбониламино)-1-метилпропил]метансульфоната (290 мг, 0.96 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали в диэтиловом эфире, фильтровали и сушили с получением (13R)-16-фтор-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - промежуточного соединения **194** в виде не совсем белого порошка.

15

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 441.2$, $t_R = 2.78$ мин

20

Получение примера 146: (13R)-16-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



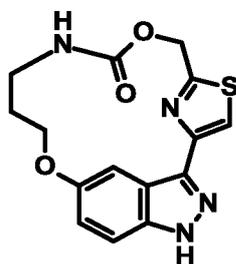
К раствору полученного (13R)-16-фтор-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она – промежуточного соединения **194** (160 мг, 0.36 ммоль) в метаноле (4 мл) и воде (0.7 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (345 мг, 1.82 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 18 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл) и насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (20 мл). После отделения водный слой экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, фильтровали и сушили с получением (13R)-16-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она - **примера 146** в виде белого порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 357.1$, $t_R = 2.10$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 357.2$, $t_R = 2.09$ мин

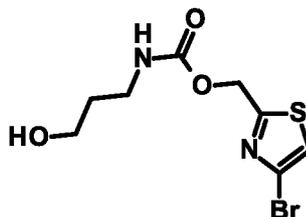
¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.31 (1H, s), 8.06 (2H, dd, $J=8.2, 15.9$ Гц), 7.84 (1H, t, $J=7.9$ Гц), 7.74 (1H, dd, $J=4.8, 6.7$ Гц), 7.44 (1H, d, $J=10.8$ Гц), 7.29 - 7.26 (1H, m), 5.58 (1H, s), 5.10 - 5.06 (1H, m), 4.64 (1H, s), 3.52 - 3.50 (1H, m), 2.96 (1H, s), 2.23 - 2.20 (1H, m), 1.51 (1H, s), 1.40 (3H, d, $J=6.1$ Гц) м.д.

Пример 147: **7,13-диокса-4-тиа-9,18,19,22-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-он**



Пример 147 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме L.

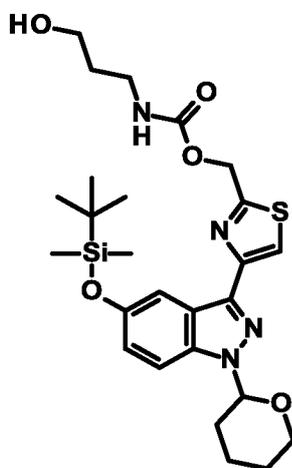
Получение промежуточного соединения 195: (4-бромтиазол-2-ил)метил-N-(3-гидроксипропил)карбамат



К раствору 4-нитрофенилхлорформиата (572 мг, 2.84 ммоль) и пиридина
5 (0.416 мл, 5.15 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при комнатной температуре по
каплям добавляли (4-бромтиазол-2-ил)метанол (500 мг, 2.58 ммоль) в
дихлорметане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной
температуре в течение 1 ч. Добавляли смесь 3-аминопропан-1-ола (213 мг, 2.84
ммоль) и DIPEA (0.896 мл, 5.15 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Реакционную
10 смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Остаток
разбавляли 0.5 н. водным раствором гидроксида натрия и экстрагировали
дихлорметаном. Объединенный органический слой промывали еще раз 0.5 н.
водным раствором гидроксида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия
и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью
15 колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси
дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 40/60, в качестве элюента с получением (4-
бромтиазол-2-ил)метил N-(3-гидроксипропил)карбамата - промежуточного
соединения **195** в виде бесцветного масла, которое кристаллизовалось.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 295-297$, $t_R = 1.51$ мин

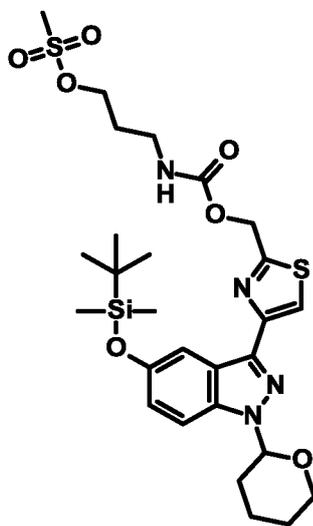
Получение промежуточного соединения 196: 2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]этил-N-(3-гидроксипропил)карбамат



5 К раствору *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (1.091 г, 2.38 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (1.5 мл) при комнатной температуре добавляли (4-бромтиазол-2-ил)метил N-(3-гидроксипропил)карбамат -
 10 промежуточное соединение **195** (585 мг, 1.98 ммоль), ортофосфат калия (1.263 г, 5.95 ммоль), XPhos (95 мг, 0.20 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (115 мг, 0.10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали под микроволновым облучением при 90°C в течение 1.5 ч. Остаток разбавляли насыщенным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 0/100, в качестве элюента с получением 2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]этил-N-(3-
 15 гидроксипропил)карбамата - промежуточного соединения **196** в виде бесцветного масла.

20 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 547.4$, $t_R = 3.27$ мин

Получение промежуточного соединения 197: 3-[[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]метоксикарбониламино]пропилметансульфонат



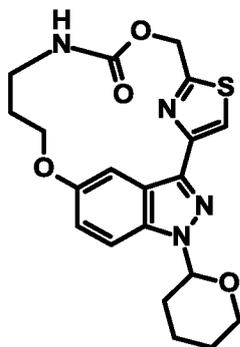
5 К раствору [4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]метил N-(3-гидроксипропил)карбамата - промежуточного соединения **196** (500 мг, 0.91 ммоль) и триэтиламина (0.255 мл, 1.83 ммоль) в дихлорметане (6 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (0.092 мл, 1.19 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали

10 при комнатной температуре в течение 16 ч. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-[[4-[5-[трет-

15 ил]метоксикарбониламино]пропилметансульфоната - промежуточного соединения **197** в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 625.4$, $t_R = 3.41$ мин

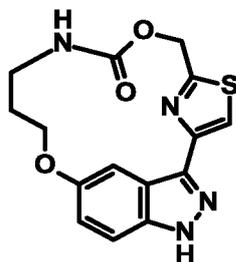
Получение промежуточного соединения 198: 18-(оксан-2-ил)-7,13-диокса-4-тиа-9,18,19,22-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-он



5 К суспензии карбоната цезия (532 мг, 1.63 ммоль) в безводном *N,N*-диметилформамиде (135 мл) при 85°C по каплям добавляли 3-[[4-[5-[*трет*-бутил(диметил) силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]метоксикарбониламино]пропилметансульфонат -промежуточное соединение **197** (340 мг, 0.54 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (135 мл). Реакционную смесь
10 перемешивали при 85°C в течение 30 мин. Растворитель упаривали при пониженном давлении, разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси
15 дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 18-(оксан-2-ил)-7,13-диокса-4-тиа-9,18,19,22-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-она - промежуточного соединения **198** в виде бесцветного масла, которое кристаллизовалось.

20 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 415.1$, $t_R = 3.47$ мин

Получение примера 147: 7,13-диокса-4-тия-9,18,19,22-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-он



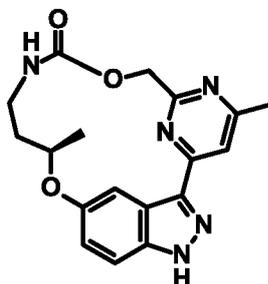
- 5 К раствору 18-(оксан-2-ил)-7,13-диокса-4-тия-9,18,19,22-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-она - промежуточного соединения **198** (67 мг, 0.16 ммоль) в метаноле (3.5 мл) и воде (0.5 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (154 мг, 0.81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч.
- 10 Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем медленного добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Остаток разбавляли этилацетатом. После разделения водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали в ацетонитриле, фильтровали и сушили с получением 7,13-диокса-4-тия-9,18,19,22-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-она - **примера 147** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 331.2$, $t_R = 1.75$ мин

20 ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 331.2$, $t_R = 1.75$ мин

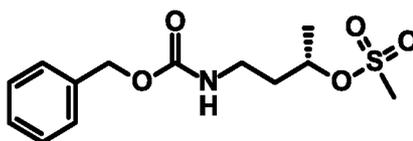
¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.04 (1H, s), 8.00 - 7.94 (3H, m), 7.44 - 7.41 (1H, m), 6.95 (1H, dd, $J=2.6, 9.0$ Гц), 5.52 (2H, t, $J=17.5$ Гц), 4.32 - 4.26 (2H, m), 3.12 (2H, s), 2.08 - 1.99 (2H, m) м.д.

Пример 148: (13R)-4,13-диметил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



5 Пример 148 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме О.

Получение промежуточного соединения 199: [(1S)-3-(бензилоксикарбониламино)-1-метилпропил]метансульфонат



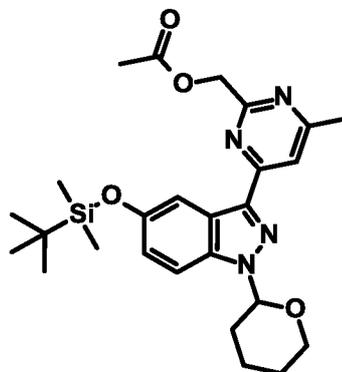
10 К охлажденному раствору (0°C) бензил N-[(3S)-3-гидроксибутил]карбамата (17.06 г, 76.52 ммоль) и триэтиламина (21.3 мл, 153.04 ммоль) в дихлорметане (300 мл) по каплям добавляли метансульфонилхлорид (7.7 мл, 99.47 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов. Реакционную смесь гасили 1 н. водным раствором HCl и экстрагировали

15 дихлорметаном (1x). Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, затем водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1S)-3-(бензилоксикарбониламино)-1-метилпропил]метансульфоната -

промежуточного соединения **199** в виде желтого масла.

20 ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 302, t_R = 2.26 мин

Получение промежуточного соединения 200: [4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-6-метилпиримидин-2-ил]метилацетат



5 К раствору *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (1.37 г, 3 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) при комнатной температуре добавляли (4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)метилацетат (499 мг, 2.5 ммоль) и ортофосфат калия (1.59 г, 7.5 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 15

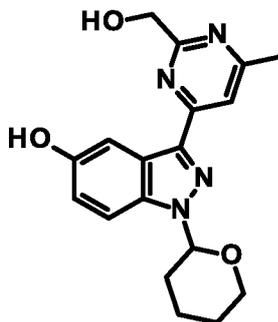
10 мин и затем добавляли XPhos (36 мг, 0.075 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (29 мг, 0.025 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 45 мин под микроволновым облучением. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и фильтрат разбавляли этилацетатом и водой. После отделения водный слой экстрагировали

15 этилацетатом. Органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением [4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-

20 тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-6-метилпиримидин-2-ил]метилацетата - промежуточного соединения **200** в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 497.3$, $t_R = 3.68$ мин

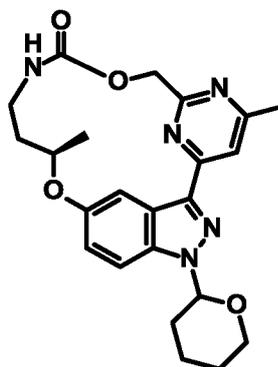
Получение промежуточного соединения 201: 3-[2-(гидроксиметил)-6-метилпиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ол



К раствору [4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-6-метилпиримидин-2-ил]метилацетата - промежуточного соединения **200** (1.33 г, 2.5 ммоль) в метаноле (12 мл) и воде (12 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (690 мг, 5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 24 ч. Метанол упаривали при пониженном давлении. Полученный в результате осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением 3-[2-(гидроксиметил)-6-метилпиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола - промежуточного соединения **201** в виде кремового порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 341.2$, $t_R = 1.99$ мин

Получение промежуточного соединения 202: (13R)-4,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



К смеси 3-[2-(гидроксиметил)-6-метилпиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола - промежуточного соединения **201** (361 мг, 1.06 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (8 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат цезия (689 мг, 2.12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин и

добавляли [(1S)-3-(бензилоксикарбониламино)-1-метилпропил]метансульфонат - промежуточное соединение **199** (383 мг, 1.27 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество [(1S)-3-

5 (бензилоксикарбониламино)-1-метилпропил]метансульфоната - промежуточного соединения **199** (64 мг, 0.21 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли ДМФА (106 мл) и добавляли карбонат цезия (1.03 г, 3.18 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. Добавляли

10 дополнительное количество карбоната цезия (344 мг, 1.06 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении затем разбавляли этилацетатом и водой. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над

15 безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением (13R)-4,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-

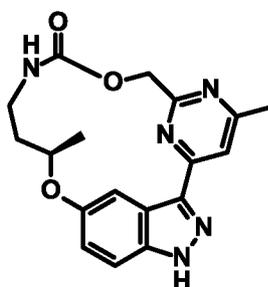
20 5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-

1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - промежуточного соединения **202** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 438.3$, $t_R = 2.57$ мин

Получение примера 148: (13R)-4,13-диметил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-

25 гептаен-9-он



К раствору (13R)-4,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - промежуточного соединения **202** (407 мг, 0.93 ммоль) в метаноле

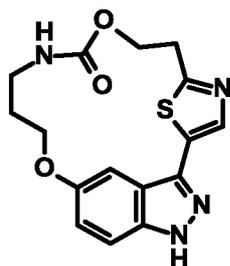
(16 мл) и воде (2.6 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (884 мг, 4.66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество моногидрата *n*-толуолсульфоновой кислоты (176 мг, 0.93 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 24 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, затем разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. После отделения водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали в ацетонитриле, фильтровали, промывали ацетонитрилом и сушили с получением (13R)-4,13-диметил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - **примера 148** в виде белого порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 354.3$, $t_R = 1.89$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 354.3$, $t_R = 1.91$ мин

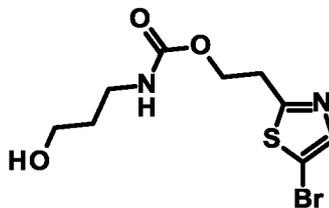
¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.64 (1H, m), 7.94 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=2.3 Гц), 7.86 (1H, m), 7.51 (1H, d, J=8.9 Гц), 6.99 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Гц), 5.54 (1H, m), 4.95 (1H, m), 4.61 (1H, m), 3.52 (1H, m), 2.89 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.34 (1H, m), 1.39 (3H, d, J=6.1 Гц), 1.34 (1H, m) м.д.

Пример 149: 8,14-диокса-23-тиа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



Пример 149 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме L.

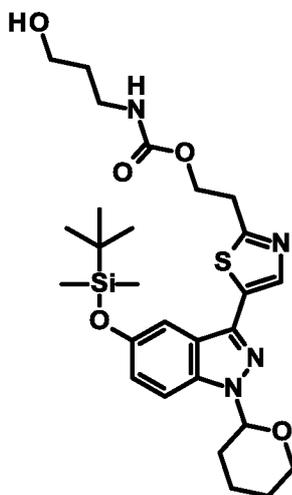
Получение промежуточного соединения 203: 2-(5-бромтиазол-2-ил)этил
N-(3-гидроксипропил)карбамат



К раствору 4-нитрофенилхлорформиата (266 мг, 1.32 ммоль) и пиридина
5 (0.194 мл, 2.40 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при комнатной температуре по
каплям добавляли 2-(5-бромтиазол-2-ил)этанол (250 мг, 1.20 ммоль) в
дихлорметане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной
температуре в течение 1 ч, затем добавляли смесь 3-аминопропан-1-ола (99 мг,
1.32 ммоль) и DIPEA (0.418 мл, 2.40 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Реакционную
10 смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Остаток
разбавляли 0.5 н. водным раствором гидроксида натрия и экстрагировали
дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали еще раз 0.5 н.
водным раствором гидроксида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия,
и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью
15 колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси
дихлорметан/этилацетат, от 100/00 до 30/70, в качестве элюента с получением 2-
(5-бромтиазол-2-ил)этил *N*-(3-гидроксипропил)карбамата - промежуточного
соединения **203** в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 309-311$, $t_R = 1.71$ мин

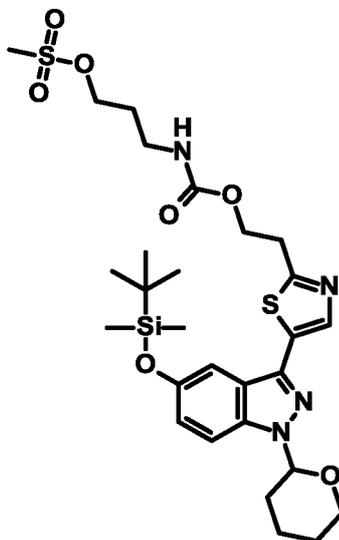
Получение промежуточного соединения 204: 2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]этил N-(3-гидроксипропил)карбамат



5 К раствору трет-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (409 мг, 0.89 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0.2 мл) при комнатной температуре добавляли 2-(5-бромтиазол-2-ил)этил N-(3-гидроксипропил)карбамат -
 10 промежуточное соединение **203** (230 мг, 0.74 ммоль), ортофосфат калия (474 мг, 2.23 ммоль), XPhos (35 мг, 0.07 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (43 мг, 0.04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали под микроволновым облучением при 90°C в течение 1.5 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и
 15 концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 0/100, в качестве элюента с получением 2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]этил N-(3-гидроксипропил)карбамата - промежуточного
 20 соединения **204** в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 561.3$, $t_R = 3.23$ мин

Получение промежуточного соединения 205: 3-[2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]этоксикарбониламино]пропилметансульфонат



- 5 К раствору 2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]этил N-(3-гидроксипропил)карбамата - промежуточного соединения **204** (345 мг, 0.62 ммоль) и триэтиламина (0.172 мл, 1.23 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (0.062 мл, 0.80 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Реакционную смесь перемешивали
- 10 при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением
- 15 3-[2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]этоксикарбониламино]пропилметансульфоната - промежуточного соединения **205** в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 639.3$, $t_R = 3.37$ мин

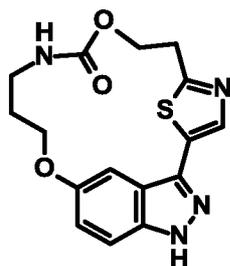
Получение промежуточного соединения 206: 19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-23-тиа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



5 К суспензии карбоната цезия (601 мг, 1.85 ммоль) в безводном *N,N*-диметилформамиде (155 мл) при 85°C по каплям добавляли 3-[2-[5-[5-[*tert*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]этоксикарбониламино]пропилметансульфонат - промежуточное соединение **205** (393 мг, 0.62 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (155 мл). Реакционную смесь
10 перемешивали при 85°C в течение 2 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении, разбавляли насыщенным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток
15 очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол 3/1), от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением
19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-23-тиа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен-9-она - промежуточного соединения **206** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 429.4$, $t_R = 2.27$ мин

20 **Получение Примера 149:** **8,14-диокса-23-тиа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он**



К раствору 19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-23-тиа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен-9-она - промежуточного соединения **206** (19 мг, 0.04 ммоль) в метаноле (14 мл) и воде (2 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (42 мг, 0.22 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 24 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток гасили путем медленного добавления насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия. Остаток разбавляли этилацетатом. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали в ацетонитриле, фильтровали и сушили с получением 8,14-диокса-23-тиа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15(22),16, 18(21)-гексаен-9-она - **примера 149** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 345.3$, $t_R = 1.70$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 345.3$, $t_R = 1.71$ мин

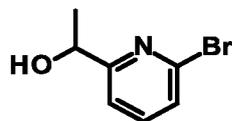
¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.23 - 13.23 (1H, m), 8.00 - 8.00 (2H, m), 7.51 - 7.48 (1H, m), 7.42 (1H, d, $J=2.3$ Гц), 7.00 (1H, dd, $J=2.3, 8.9$ Гц), 4.41 (2H, t, $J=5.2$ Гц), 4.34 - 4.29 (2H, m), 3.41 - 3.35 (2H, m), 3.14 - 3.11 (2H, m), 1.91 - 1.84 (2H, m) м.д.

Пример 150: (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Пример 150 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме К.

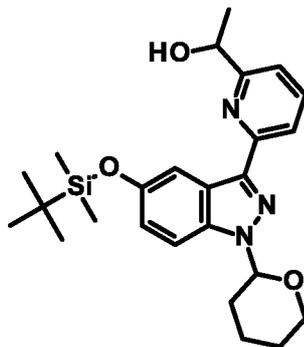
Получение промежуточного соединения 207: 1-(6-бром-2-пиридил)этанол



К раствору 1-(6-бром-2-пиридил)этанона (6.0 г, 30.0 ммоль) в сухом метаноле (80 мл) при 0°C небольшими порциями добавляли раствор борогидрид натрия (2.30 мл, 89.9 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и затем осторожно путем добавления 1М водного раствора хлористоводородной кислоты. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали с получением 1-(6-бром-2-пиридил)этанола - промежуточного соединения **207** в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО) δ 7.74 (t, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 5.5 (d), 4.67 (m, 1 H), 1.34 (d, 3 H) м.д.

Получение промежуточного соединения 208: 1-{6-[5-{трет-бутил(диметил)силил]окси}-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил]пиридин-2-ил}этан-1-ол

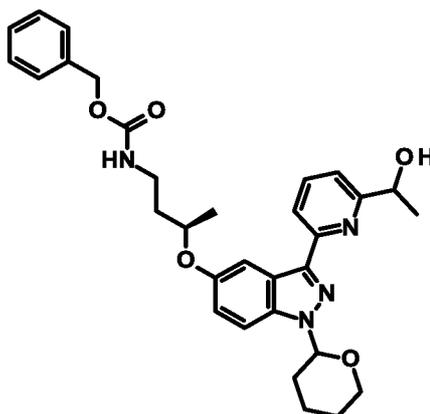


5-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (2.4 г, 5.2 ммоль), 1-(6-бром-2-пиридил)этанол - промежуточное соединение **207** (1.0 г, 4.9 ммоль) и моногидрат фосфата калия (2.3 г, 9.9 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (50 мл) и воды (5 мл) продували азотом и затем добавляли трифенилфосфан палладия (290 мг, 0.25 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом.

Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси гептан/этилацетат, от 20/80 до 30/70, с получением 1-{6-[5-
5 {*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-1-(оксан-2-ил)-1*H*-индазол-3-ил]пиридин-2-ил}этан-1-ола - промежуточного соединения **208** в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (500 МГц, *d*₆-ДМСО) δ δ (m, 2 H), 8.11 (d, 1 H), 7.97 (d, 1 H), 7.87 (t, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.04 (dd, 1 H), 5.88 (d, 1 H), 5.48 (d, 1 H), 4.85 (m, 1 H), 3.91/3.76 (d+m, 2 H), 2.47/2.02 (m+m, 2 H), 2.07/1.77 (m+m, 2 H), 1.5 (d, 3 H), 0.99 (s, 9 H), 0.23 (s, 6 H) м.д.

Получение промежуточного соединения 209: бензил [(3*R*)-3-({3-[6-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]-1-(оксан-2-ил)-1*H*-индазол-5-ил}окси)бутил]карбамат

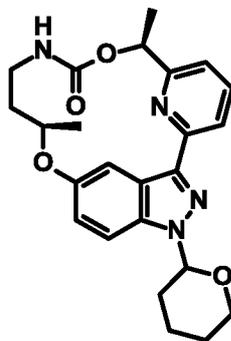


К раствору 1-{6-[5-{{*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-1-(оксан-2-ил)-1*H*-индазол-3-ил]пиридин-2-ил}этан-1-ола - промежуточного соединения **208** (1.84 г, 4.06 ммоль) в ацетонитриле (81.1 мл) добавляли [(1*S*)-3-(бензилоксикарбониламино)-1-метилпропил]метансульфонат - промежуточное
15 соединение **199** (1.47 г, 4.87 ммоль) в ацетонитриле (18.4 мл) и карбонат цезия (3.970 г, 12.2 ммоль) при КТ. Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 22 ч. Реакционную смесь фильтровали и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток распределяли между
20 этилацетатом и водой. После разделения водную фазу промывали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель упаривали при пониженном
25 давлении и к сырому продукту добавляли смесь гептан/этилацетат (80/20).

Осадок отфильтровывали с получением бензил [(3R)-3-({3-[6-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ил}окси)бутил]карбамата - промежуточного соединения **209** в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, d6-ДМСО) δ 8.12 (d, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.88 (t, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.1 (dd, 1 H), 5.89 (d, 1 H), 5.46 (d, 1 H), 4.99/4.98 (s/s, 2 H), 4.88 (m, 1 H), 4.49 (m, 1 H), 3.91/3.76 (d+m, 2 H), 3.18 (m, 2 H), 1.87/1.79 (m+m, 2 H), 1.53 (d, 3 H), 1.32/1.31 (d/d, 3 H) м.д.

Получение промежуточного соединения 210: (7S,13R)-7,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он

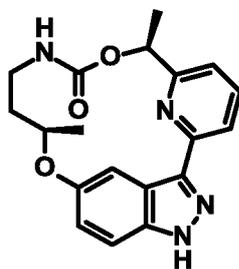


К бензил [(3R)-3-({3-[6-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ил}окси)бутил]карбамату - промежуточному соединению **209** (500 мг, 0.918 ммоль) в ацетонитриле (45 мл) добавляли гидроксид калия (258 мг, 4.59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и затем к фильтрату добавляли этилацетат и воду. После разделения, органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси гептан/этилацетат, от 90/10 до 70/30, в качестве элюента. Два диастереомера разделяли. Первым элюировался (7R,13R)-7,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он - вещество в виде белого твердого вещества. Вторым элюировался (7S,13R)-7,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20,23-

тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он - промежуточное соединение **210** в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, *d*6-ДМСО) δ (m, 6 H), 8.02 (d, 1 H), 7.87 (t, 1 H), 7.81/7.8 (d/d, 1 H), 7.76/7.74 (t/t, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.02 (dd, 1 H), 5.88 (m, 1 H), 5.87 (m, 1 H), 4.55 (m, 1 H), 3.9/3.76 (m+m, 2 H), 3.54/2.82 (m+m, 2 H), 2.27/1.36 (m+m, 2 H), 1.61 (d, 3 H), 1.35 (d, 3 H) м.д.

Получение Примера 150: (7*S*,13*R*)-7,13-диметил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



(7*S*,13*R*)-7,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он - промежуточное соединение **210** (200 мг, 0.46 ммоль) и

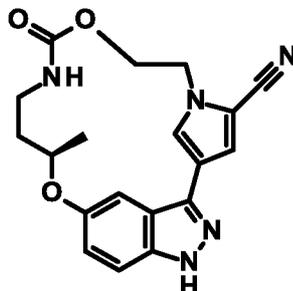
моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (0.407 мл, 2.291 ммоль) добавляли к метанолу (33 мл) и воде (4.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Метанол частично удаляли путем упаривания при пониженном давлении, и добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Водную фазу промывали этилацетатом. Органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси гептан/этилацетат, от 70/30 до 40/60, с получением (7*S*,13*R*)-7,13-диметил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - **примера 150** в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.21 (s, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.84 (t, 1 H), 7.8 (d, 1 H), 7.74 (dd, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 5.87 (q, 1 H), 4.54 (m, 1 H), 3.54/2.82 (m+m, 2 H), 2.28/1.35 (m+m, 2 H), 1.61 (d, 3 H), 1.34 (d, 3 H) м.д.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 353.3, t_R = 2.04 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 353.2$, $t_R = 2.10$ мин

Пример 151: (13R)-13-метил-9-оксо-8,14-диокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрил

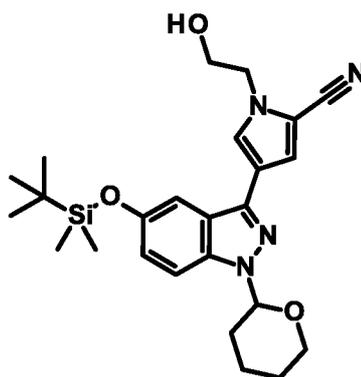


5

Пример 151 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме O.

Получение промежуточного соединения 211: 4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-(2-гидроксиэтил)пиррол-2-карбонитрил

10



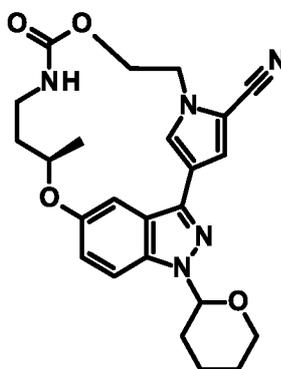
К раствору трет-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (936 мг, 2.045 ммоль), 4-бром-1-(2-гидроксиэтил)пиррол-2-карбонитрила (350 мг, 1.635 ммоль) и ортофосфата калия (1.04 г, 4.905 ммоль) в 1,4-диоксане (3.5 мл) и воде (250 мкл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (94 мг, 0.0817 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (78 мг, 0.163 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток

20

очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением 4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-(2-гидроксиэтил)пиррол-2-карбонитрила - промежуточного соединения **211** в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 467.3$, $t_R = 3.37$ мин

Получение промежуточного соединения 212: (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-9-оксо-8,14-диокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрил

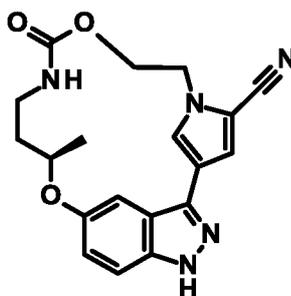


К суспензии 4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-(2-гидроксиэтил)пиррол-2-карбонитрила - промежуточного соединения **211** (230 мг, 0.493 ммоль) и карбоната цезия (480 мг, 1.48 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) добавляли [(1S)-3-(бензилоксикарбониламино)-1-метилпропил]метансульфонат (193 мг, 0.642 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество карбоната цезия (481 мг, 1.48 ммоль) и ацетонитрила (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между водой и этилацетатом. После разделения водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-9-оксо-8,14-диокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-

гексаен-4-карбонитрила – промежуточного соединения **212** в виде белого порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 366.3$, $t_R = 2.10$ мин

Получение Примера 151: (13R)-13-метил-9-оксо-8,14-диокса-5,10,19,20-
тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-
гексаен-4-карбонитрил



К раствору (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-9-оксо-8,14-диокса-5,10,19,20-
 тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-
 гексаен-4-карбонитрила - промежуточного соединения **212** (100 мг, 0.22 ммоль)
 в метаноле (10 мл) и воде (1.5 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой
 кислоты (212 мг, 1.11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в
 течение 2 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток
 нейтрализовали путем медленного добавления насыщенного водного раствора
 гидрокарбоната натрия и разбавляли этилацетатом. После разделения водную
 фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой
 промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и
 солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и
 упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной
 хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0
 до 50/50, в качестве элюента. Маслянистый продукт кристаллизовали из
 дихлорметана с получением (13R)-13-метил-9-оксо-8,14-диокса-5,10,19,20-
 тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-
 гексаен-4-карбонитрила - **примера 151** в виде желтого порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ =$ массы не обнаружено, $t_R = 2.03$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 366.2$, $t_R = 1.96$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12.85 (1H, s), 7.84 (1H, dd, $J=4.3, 7.7$ Гц),
 7.54 (1H, d, $J=1.7$ Гц), 7.44 - 7.40 (1H, m), 7.28 - 7.27 (1H, m), 7.09 (1H, d, $J=2.3$
 Гц), 6.93 (1H, dd, $J=2.1, 8.9$ Гц), 4.68 - 4.59 (2H, m), 4.46 - 4.37 (2H, m), 4.18 - 4.12

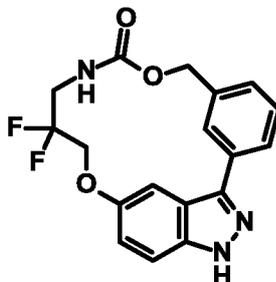
(1H, m), 3.49 - 3.48 (1H, m), 2.96 - 2.88 (1H, m), 2.13 (1H, t, J=14.0 Гц), 1.38 - 1.35 (4H, m) м.д.

Пример 152:

12,12-дифтор-8,14-диокса-10,19,20-

триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-

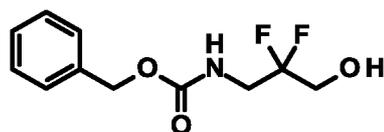
5 **гептаен-9-он**



Пример 152 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме С.

Получение промежуточного соединения 213: бензил N-(2,2-дифтор-3-

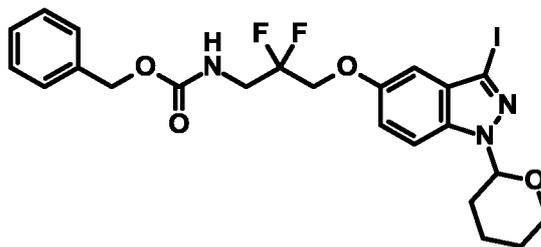
10 **гидроксипропил)карбамат**



К раствору 3-амино-2,2-дифторпропан-1-ола (3 г, 27.005 ммоль) в смеси 40.5 мл ТГФ и 40.5 мл воды добавляли гидрокарбонат натрия (4.991 г, 59.411 ммоль). Суспензию охлаждали до 0°C и по каплям добавляли бензилхлорформиат (8.376 мл, 59.411 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Продукт разбавляли EtOAc, добавляли водный насыщенный раствор NaHCO₃, и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (x4). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и растворители упаривали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюентов смеси гептан/EtOAc (от 100:0 до 75:25). Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением бензил (2,2-дифтор-3-гидроксипропил)карбамата - промежуточного соединения **213** в виде белого твердого вещества.

25 ЖХМС метод В: [M+H]⁺ = 246.0, t_R = 0.526 мин

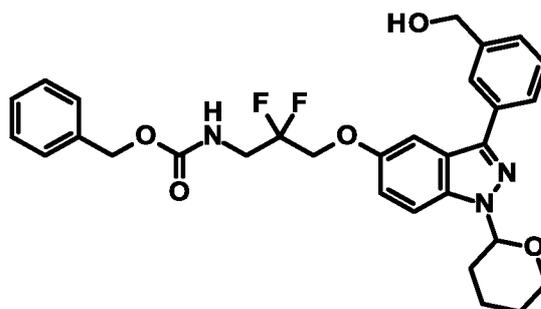
Получение промежуточного соединения 214: бензил N-[2,2-дифтор-3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропил]карбамат



К раствору бензил (2,2-дифтор-3-гидроксипропил)карбамата -
 5 промежуточного соединения **213** (2 г, 8.156 ммоль) в сухом ТГФ (49 мл, 6
 мл/ммоль) добавляли 3-йод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-ол
 (3.368 г, 9.787 ммоль) и трифенилфосфин (3.209 г, 12.234 ммоль), и смесь
 перемешивали в течение 5 минут. DIAD (2.409 мл, 12.234 ммоль) по каплям
 добавляли и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1.5 ч. Смесь
 10 концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт очищали с
 помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюентов
 смесей гептан/EtOAc (от 100:0 до 80:20) с получением смеси 3-йод-1-
 (тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-ола и бензил (2,2-дифтор-3-((3-йод-1-
 (тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-ил)окси)пропил)карбамата. Смесь
 15 очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя в качестве
 элюентов ДХМ/EtOAc (от 100:0 до 98:2) с получением бензил (2,2-дифтор-3-((3-
 йод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-ил)окси)пропил)карбамата -
 промежуточного соединения **214** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод E: $[M+H]^+ = 572.0$, $t_R = 4.275$ мин

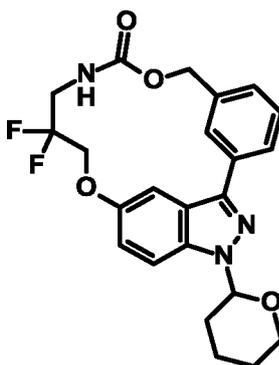
20 **Получение промежуточного соединения 215: N-[2,2-дифтор-3-[3-(3-
 (гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-
 ил]оксипропил]карбамат**



К раствору бензил *N*-[2,2-дифтор-3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропил]карбамата - промежуточного соединения **214** (250 мг, 0.44 ммоль), [3-(гидроксиметил)фенил]бороновой кислоты (79 мг, 0.52 ммоль) и ортофосфата калия (280 мг, 1.32 ммоль) в 1,4-диоксане (3.2 мл) и воде (1.6 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (25 мг, 0.022 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (21 мг, 0.044 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 99/1 до 40/60, в качестве элюента с получением бензил *N*-[2,2-дифтор-3-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата - промежуточного соединения **215** в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 552.3$, $t_R = 2.90$ мин

Получение промежуточного соединения 216: 12,12-дифтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



К раствору бензил *N*-[2,2-дифтор-3-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата - промежуточного соединения **215** (243 мг, 0.44 ммоль) в сухом ацетонитриле (28 мл) при комнатной температуре одной порцией добавляли гидроксид калия (0.123 г, 2.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакционную смесь фильтровали, затем промывали этилацетатом и

фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол (3-1)), от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 12,12-дифтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - промежуточного соединения **216** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 444.3$, $t_R = 2.78$ мин

Получение Примера 152: 12,12-дифтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



К раствору 12,12-дифтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - промежуточного соединения **216** (65 мг, 0.15 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (230 мкл, 3.0 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в этилацетате и насыщенном водном растворе бикарбоната натрия. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали водой и затем соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси дихлорметан/этанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента. Полученный в результате продукт растирали в дихлорметане, фильтровали и сушили с получением 12,12-дифтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - **примера 152** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 360.3$, $t_R = 2.09$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 360.2$, $t_R = 2.10$ мин

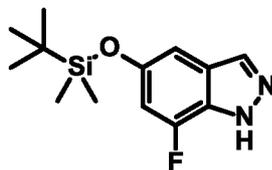
1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО, $80^\circ C$) δ 12.93 (1H, s), 8.00 - 7.99 (1H, m), 7.90 - 7.88 (2H, m), 7.51 - 7.45 (3H, m), 7.31 - 7.28 (1H, m), 7.13 - 7.07 (1H, m), 5.39 - 5.31 (2H, m), 4.71 (2H, t, $J = 16.9$ Гц), 3.71 - 3.52 (2H, m) м.д.

5 **Пример 153:** (13R)-17-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



10 Пример 153 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме С.

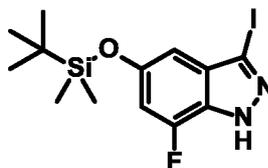
Получение промежуточного соединения 217: трет-бутил-[(7-фтор-1H-индазол-5-ил)окси]-диметилсилан



15 К перемешиваемому раствору 7-фтор-1H-индазол-5-ола (4.858 г, 31.933 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли имидазол (2.609 г, 38.32 ммоль) с последующим добавлением трет-бутилдиметилхлорсилана (5.295 г, 35.126 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой целита и промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-[(7-фтор-1H-индазол-5-ил)окси]-диметилсилана - промежуточного соединения 217. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод В: $[M+H]^+ = 267.0$, $t_R = 1.153$ мин

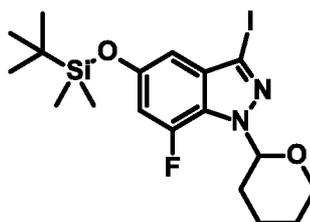
Получение промежуточного соединения 218: трет-бутил-[(7-фтор-3-йод-1H-индазол-5-ил)окси]-диметилсилан



1-йодпирролидин-2,5-дион (7.601 г, 33.785 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли к раствору трет-бутил-[(7-фтор-1H-индазол-5-ил)окси]-диметилсилана - промежуточного соединения **217** (6 г, 22.523 ммоль) в ДМФА (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли 10% раствор тиосульфата натрия (300 мл) при 0°C, и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (4x200 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента смесь гептан/EtOAc (90:10) с получением трет-бутил-[(7-фтор-3-йод-1H-индазол-5-ил)окси]-диметилсилана - промежуточного соединения **218** в виде липкой прозрачной смолы.

ЖХМС метод В: [M+H]⁺ = 392.9, t_R = 1.316 мин

Получение промежуточного соединения 219: трет-бутил-(7-фтор-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксидиметилсилан

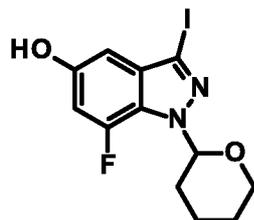


К раствору трет-бутил-[(7-фтор-3-йод-1H-индазол-5-ил)окси]-диметилсилана - промежуточного соединения **218** (5.340 г, 13.612 ммоль) в 54 мл ДХМ добавляли моногидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (0.518 г, 2.722 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пиран (3.734 мл, 40.836 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (3x500 мл) и соевым раствором (500 мл). Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт

очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, используя градиент н-гептан/EtOAc (от 100:0 до 90:10) в качестве элюентов. Целевые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(7-фтор-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксидиметилсилана - промежуточного соединения **219** в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод В: $[M-84+H]^+ = 392.9$, $t_R = 1.577$ мин

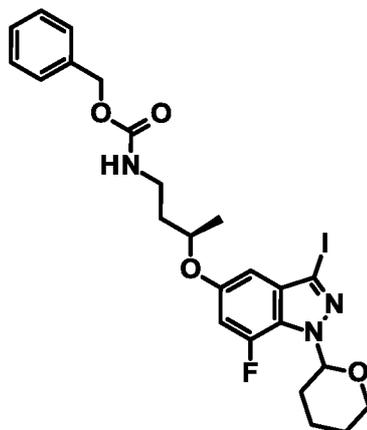
Получение промежуточного соединения 220: 7-фтор-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ол



Трет-бутил-(7-фтор-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксидиметилсилан - промежуточное соединение **219** (5.390 г, 11.314 ммоль) растворяли в 35 мл ТГФ. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли 1 М раствор ТВАФ в ТГФ (14.708 мл, 14.708 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли EtOAc и смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (x3). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением твердого вещества, которое растирали с ДХМ с получением 7-фтор-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола – промежуточного соединения **220** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод С: $[M+H]^+ = 363.0$, $t_R = 4.563$ мин

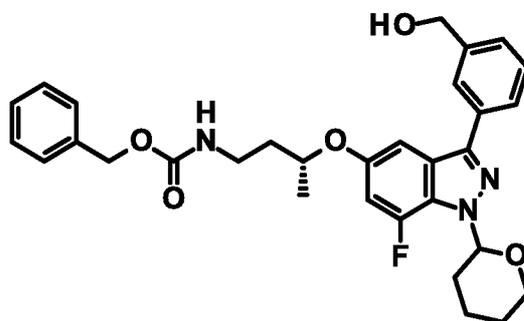
Получение промежуточного соединения 221: Бензил N-[(3R)-3-(7-фтор-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксибутил]карбамат



К раствору 7-фтор-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола -
 5 промежуточного соединения **220** (700 мг, 1.93 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде
 (8 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат цезия (942 мг, 2.90
 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в
 течение 30 мин и по каплям добавляли раствор [(1S)-3-
 (бензилоксикарбониламино)-1-метилпропил]метансульфоната (638 мг, 2.12
 10 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при
 комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали,
 промывали этилацетатом и концентрировали при пониженном давлении.
 Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле,
 используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с
 15 получением бензил N-[(3R)-3-(7-фтор-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-
 ил)оксибутил]карбамата - промежуточного соединения **221** в виде бесцветного
 масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 568.2$, $t_R = 3.30$ мин

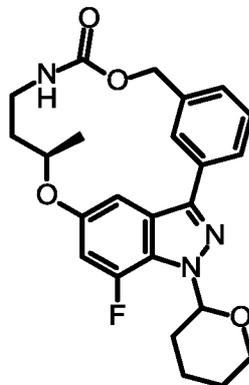
Получение промежуточного соединения 222: Бензил N-[(3R)-3-[7-фтор-3-[3-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибутил]карбамат



5 К раствору бензил N-[(3R)-3-(7-фтор-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксибутил]карбамата - промежуточного соединения **221** (755 мг, 1.33 ммоль), [3-(гидроксиметил) фенил]бороновой кислоты (241 мг, 1.60 ммоль) и ортофосфата калия (848 мг, 4.00 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) и воде (2 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (76 мг, 0.066 ммоль) и 2-дицилогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (62 мг, 0.13 ммоль).
 10 Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток
 15 очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 99/1 до 40/60, в качестве элюента с получением бензил N-[(3R)-3-[7-фтор-3-[3-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибутил]карбамата - промежуточного соединения **222** в виде
 20 желтого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 548.4$, $t_R = 3.09$ мин

Получение промежуточного соединения 223: (13R)-17-фтор-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



5

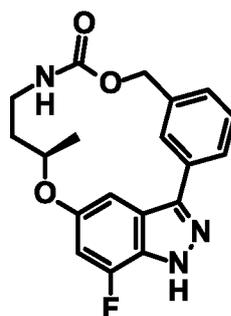
Раствор бензил *N*-[(3R)-3-[7-фтор-3-[3-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибутил]карбамата - промежуточного соединения **222** (550 мг, 1.00 ммоль) и карбоната цезия (1.95 г, 6.00 ммоль) в сухом ацетонитриле (150 мл) перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, промывали этилацетатом и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол 3/1), от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением (13R)-17-фтор-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - промежуточного соединения **223** в виде белого твердого вещества.

15

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 440.3$, $t_R = 3.08$ мин

Получение Примера 153: (13R)-17-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он

20



К раствору (13R)-17-фтор-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - промежуточного соединения **223** (346 мг, 0.79 ммоль) в дихлорметане (19 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1.20 мл, 15.8 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате и добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента. Полученный в результате продукт растирали в дихлорметане, фильтровали и сушили с получением (13R)-17-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - **примера 153** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 356.2$, $t_R = 2.41$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 356.2$, $t_R = 2.33$ мин

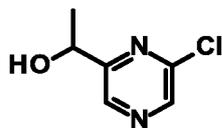
¹H ЯМР (400 МГц, d6-DMCO) δ 13.70 (1H, s), 7.93 - 7.81 (3H, m), 7.51 - 7.46 (1H, m), 7.33 - 7.29 (1H, m), 7.08 (1H, s), 6.88 (1H, dd, $J = 1.3, 12.1$ Гц), 5.77 - 5.73 (1H, m), 4.84 - 4.80 (1H, m), 4.62 - 4.54 (1H, m), 3.58 - 3.53 (1H, m), 2.93 - 2.85 (1H, m), 2.44 - 2.37 (1H, m), 1.41 - 1.38 (4H, m) м.д.

Пример 154: (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Пример 154 получали в соответствии с путем синтеза, описанным ниже.

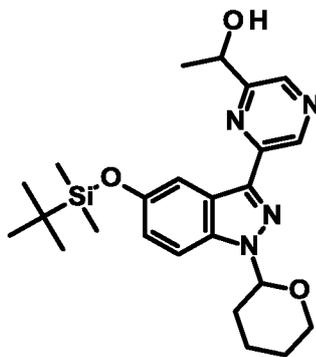
Получение промежуточного соединения 224: 1-(6-хлорпиразин-2-ил)этанол



К раствору 1-(6-хлорпиразин-2-ил)этанона (1.00 г, 6.39 ммоль) в метаноле (15 мл) при 0°C небольшими порциями добавляли борогидрид натрия (725 мг, 19.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. К реакционной смеси добавляли воду и затем 1М водный раствор хлористоводородной кислоты. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 1-(6-хлорпиразин-2-ил)этанола - промежуточного соединения **224** в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (500 МГц, d6-ДМСО) δ 8.74 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 5.73 (d, 1 H), 4.79 (m, 1 H), 1.4 (d, 3 H) м.д.

Получение промежуточного соединения 225: 1-[6-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-ил]индазол-3-ил]пиразин-2-ил]этанол

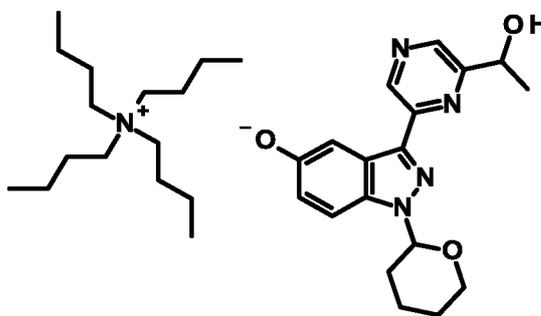


1-(6-хлорпиразин-2-ил)этанол - промежуточное соединение **224** (970 мг, 6.12 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) нагревали до 60°C и все нерастворимое твердое вещество отфильтровывали. К фильтрату добавляли воду (6 мл), трет-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан (3.08 г, 6.73 ммоль), карбонат калия (1.69 г, 12.2 ммоль) и в заключение трифенилфосфан палладий (212 мг, 0.183 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 10 мин, затем

нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 40 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом, промывали водой и затем водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси гептан/этилацетат, от 80/20 до 50/50, в качестве элюента с получением 1-[6-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пирозин-2-ил]этанола - промежуточного соединения **225** в виде коричневого масла.

^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 9.19 (s, 1 H), 8.7 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.09 (dd, 1 H), 5.94 (dd, 1 H), 5.7 (d, 1 H), 4.94 (qn, 1 H), 3.93/3.78 (dt+td, 2 H), 2.48/2.05 (m+dd, 2 H), 2.09/1.79 (m+m, 2 H), 1.62 (qn, 2 H), 1.55 (d, 3 H), 0.99 (s, 9 H), 0.24/0.23 (s/s, 6 H) м.д.

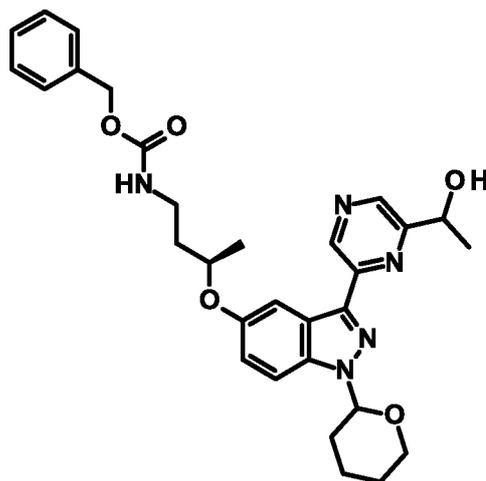
Получение промежуточного соединения 226: соль 3-[6-(1-гидроксиэтил)пирозин-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-олат тетрабутиламмония



К раствору 1-[6-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пирозин-2-ил]этанола - промежуточного соединения **225** (2.61 г, 5.74 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли 1М раствор фторида тетрабутиламмония в ТГФ (6.3 мл, 6.32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и твердое вещество отфильтровывали, затем промывали ТГФ (10 мл) и диэтиловым эфиром с получением 3-[6-(1-гидроксиэтил)пирозин-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-олата тетрабутиламмония - промежуточного соединения **226** в виде не совсем белого твердого вещества. Отношение основания к кислоте составляет приibl. 1:2.

^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 9.1 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 7.52 (brs., 1 H), 7.39 (d, 1 H), 6.9 (dd, 1 H), 5.78 (dd, 1 H), 4.9 (q, 1 H), 3.91/3.73 (brd+td, 2 H), 2.53-1.53 (m, 6 H), 1.51 (d, 3 H) м.д.

Получение промежуточного соединения 227: Бензил *N*-[*(3R)*-3-[3-[6-(1-гидроксиэтил)пиразин-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибутил]карбамат



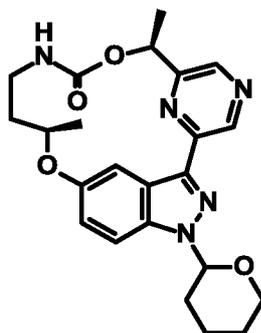
К суспензии 3-[6-(1-гидроксиэтил)пиразин-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-олата тетрабутиламмония - промежуточного соединения **226** (2.24 г, 3.96 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (20 мл) при 45°C добавляли карбонат цезия (5.21 г, 16.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 мин и затем добавляли раствор [(1*S*)-3-(бензилоксикарбониламино)-1-метилпропил]метансульфоната (1.51 г, 5.00 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 3 ч. Теплый раствор фильтровали и фильтрат разбавляли этилацетатом, затем промывали соляным раствором. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Твердое вещество суспендировали в диэтиловом эфире, затем фильтровали и сушили с получением бензил *N*-[*(3R)*-3-[3-[6-(1-гидроксиэтил)пиразин-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибутил]карбамата в виде смеси диастереомеров - промежуточного соединения **227** в виде бежевого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 9.19 (s, 1 H), 8.7 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.41-7.19 (m, 6 H), 7.15 (dd, 1 H), 5.94 (dd, 1 H), 5.68 (d, 1 H), 4.98 (s, 2 H), 4.97 (m, 1 H), 4.51 (m, 1H), 3.92/3.78 (brd+m, 2 H), 3.18 (m, 2 H), 2.48/2.04

(m+m, 2 H), 2.08/1.78 (m+m, 2 H), 1.87/1.79 (m+m, 2 H), 1.62 (m, 2 H), 1.57 (d, 3 H), 1.31 (d, 3 H) м.д.

Получение промежуточного соединения 228: (7S,13R)-7,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20,23-

5 **пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он**



К раствору бензил N-[(3R)-3-[3-[6-(1-гидроксиэтил)пиразин-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибутил]карбамата - промежуточного
10 соединения **227** (1.80 г, 3.30 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (50 мл) одной порцией добавляли гидроксид калия (555 мг, 9.90 ммоль) при 30°C. Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 60 мин. Твердое вещество отфильтровывали и промывали этилацетатом. Фильтрат разбавляли этилацетатом, промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом
15 магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали и разделяли на диастереомеры с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси гептан/этилацетат, от 50/50 до 0/100, в качестве элюента с получением (7S,13R)-7,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-
20 4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - промежуточного соединения **228** в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО) δ 9.23 (d, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 7.87/7.85 (t/t, 1 H), 7.78/7.77 (d/d, 1 H), 7.72/7.71 (d/d, 1 H), 7.05 (dd, 1 H), 5.94 (q, 1 H), 5.93 (dd, 1 H), 4.56 (m, 1 H), 3.91/3.77 (dq+td, 2 H), 3.53/2.83 (m+m, 2 H), 2.48/2.05 (m+m, 2 H), 2.3/1.33 (td+td, 2 H), 2.09/1.8 (m+m, 2 H), 1.68 (d, 3 H), 1.62 (m, 2 H), 1.37 (d, 3 H) м.д.

Получение Примера 154: (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



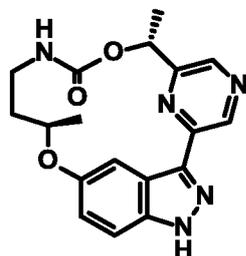
5 К суспензии (7S,13R)-7,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - промежуточного соединения **228** (460 мг, 1.1 ммоль) в смеси метанола (77 мл) и воды (11 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (0.93 мл, 5.3 ммоль). Реакционную
10 смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Метанол упаривали при пониженном давлении. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали
15 соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 90/10 до 0/100, в качестве элюента с получением
20 (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - **примера 154** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 354.2$, $t_R = 2.03$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 354.3$, $t_R = 1.89$ мин

¹H ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.48 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 7.85 (dd, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 6.99 (dd, 1H), 5.94 (q, 1 H), 4.56 (m, 1 H), 3.53/2.83 (dq+td, 2 H), 2.32/1.33 (t+td, 2 H), 1.68 (d, 3 H), 1.37 (d, 3 H) м.д.

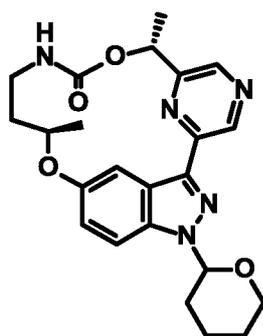
Пример 155: (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



5 Пример 155 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме К.

Получение промежуточного соединения 229: (7R,13R)-7,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он

10



К раствору бензил N-[(3R)-3-[3-[6-(1-гидроксиэтил)пиразин-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибутил]карбамата - промежуточного соединения 227 (1.80 г, 3.30 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (50 мл) одной порцией добавляли гидроксид калия (555 мг, 9.90 ммоль) при 30°C. Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 60 мин. Твердое вещество отфильтровывали и промывали этилацетатом. Фильтрат разбавляли этилацетатом, промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали и разделяли на диастереомеры с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси гептан/этилацетат, от 50/50 до 0/100, в качестве элюента с получением (7R,13R)-7,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-

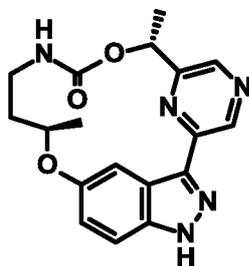
15

20

1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - промежуточного соединения **229** в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 9.28/9.1 (s/s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.13/7.91 (d/d, 1 H), 7.72/7.69 (d/d, 1 H), 7.56/7.18 (t/t, 1 H), 7.06/7.04 (dd/dd, 1 H), 6.14/5.78 (q/q, 1 H), 5.93 (dd, 1 H), 4.89 (m, 1 H), 3.93/3.78 (dq+td, 2 H), 3.24/2.98 (dq+dt, 2 H), 2.46/2.03 (td+dq, 2 H), 2.07/1.78 (m+m, 2 H), 1.75/1.6 (m+m, 2 H), 1.75 (d, 3 H), 1.61 (m, 2 H), 1.5/1.4 (d/d, 3 H) м.д.

Получение Примера 155: (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



К суспензии (7R,13R)-7,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - промежуточного соединения **229** (86 мг, 0.20 ммоль) в смеси метанола (14 мл) и воды (2.0 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (190 мг, 0.98 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и воду. Метанол упаривали, наблюдая при этом осаждение твердого вещества. Твердое вещество отфильтровывали и сушили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, с получением (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - **примера 155** в виде белого твердого вещества.

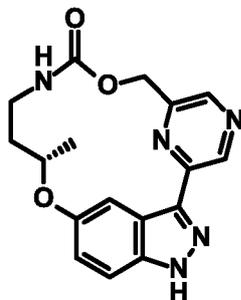
ЖХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 354.2$, $t_R = 2.14$ мин

ЖХМС метод G: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 354.3$, $t_R = 2.03$ мин

^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 13.47(s, 1 H), 9.29/9.11 (s/s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.15/7.9 (d/d, 1 H), 7.55/7.17 (dd/dd, 1 H), 7.52/7.48 (d/d, 1 H), 7/6.98 (dd/dd, 1 H), 6.13/5.78 (q/q, 1 H), 4.89/4.34 (m/m, 1 H), 3.69/3.24/2.98/2.98 (dq+dq/dq+dq, 2

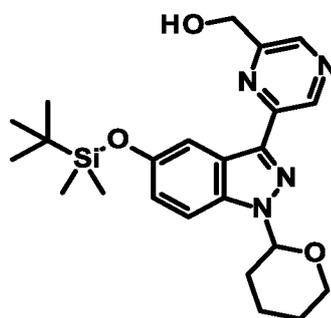
H), 2.76/1.77/1.59/1.42 (dd+td/dd+td, 2 H), 1.75/1.51 (d/d, 3 H), 1.38/1.37 (d/d, 3 H)
м.д.

Пример 156: (13S)-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20,23-
пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
5 гептаен-9-он



Пример 156 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей
Схеме К.

Получение промежуточного соединения 230: [6-[5-[трет-
10 бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пирозин-2-
ил]метанол

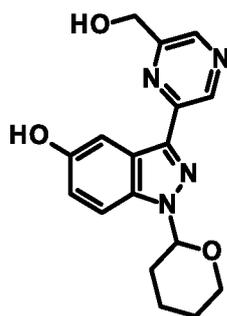


К раствору (6-хлорпирозин-2-ил)метанола (200 мг, 1.66 ммоль) в 1,4-
диоксане (10.8 мл) и воде (1.2 мл) при комнатной температуре добавляли трет-
15 бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан (760 мг, 1.66 ммоль) и карбонат
калия (380 мг, 2.76 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и добавляли
тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (161 мг, 0.14 ммоль). Реакционную смесь
перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через
20 набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат разбавляли водой и
экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, соляным
раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и
концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 99/1 до 70/30, в качестве элюента с получением [6-[5-*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пирозин-2-ил]метанола - промежуточного соединения **230** в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 441.3$, $t_R = 3.36$ мин

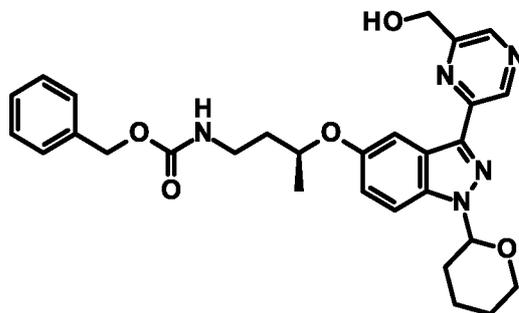
Получение промежуточного соединения 231: 3-[6-(гидроксиметил)пирозин-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ол



К раствору [6-[5-*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пирозин-2-ил]метанола - промежуточного соединения **230** (594 г, 1.35 ммоль) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли 1.0 М раствор фторида тетрабутиламмония в ТГФ (1.48 мл, 1.48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и перемешивали в течение 20 мин. Водный слой экстрагировали этилацетатом, затем объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-[6-(гидроксиметил)пирозин-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола - промежуточного соединения **231** в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 327.3$, $t_R = 2.01$ мин

Получение промежуточного соединения 232: бензил *N*-[(3*S*)-3-[3-[6-(гидроксиметил)пиразин-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибутил]карбамат

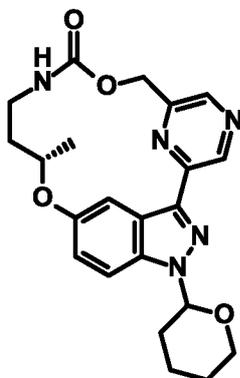


5 [(1*R*)-3-(бензилоксикарбониламино)-1-метилпропил]метансульфонат получали в соответствии с теми же методиками синтеза, что и промежуточное соединение **199**, исходя из (2*R*)-4-аминобутан-2-ола.

К смеси 3-[6-(гидроксиметил)пиразин-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола - промежуточного соединения **231** (0.414 г, 1.27 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (12 мл) добавляли карбонат цезия (825 мг, 2.54 ммоль).
 10 Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Затем добавляли [(1*R*)-3-(бензилоксикарбониламино)-1-метилпропил]метансульфонат (421 мг, 1.40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество [(1*R*)-3-
 15 (бензилоксикарбониламино)-1-метилпропил]метансульфоната (57 мг, 0.19 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным
 20 сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента с получением бензил *N*-[(3*S*)-3-[3-[6-(гидроксиметил)пиразин-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибутил]карбамата - промежуточного соединения **232** в виде желтого
 25 твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 532.3$, $t_R = 2.79$ мин

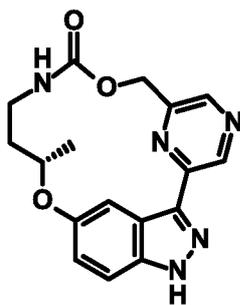
Получение промежуточного соединения 233: (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



5 К раствору бензил *N*-[(3*S*)-3-[3-[6-(гидроксиметил)пиразин-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибутил]карбамата - промежуточного соединения **232** (562 мг, 1.06 ммоль) в сухом ацетонитриле (53 мл) при комнатной температуре одной порцией добавляли гидроксид калия (297 мг, 5.30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали ацетонитрилом и 10 фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента с получением (13*S*)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20,23-15 пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - промежуточного соединения **233** в виде желтой пены.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 424.3$, $t_R = 2.54$ мин

Получение Примера 156: (13*S*)-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



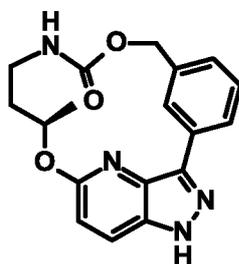
К раствору (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - промежуточного соединения **233** (183 мг, 0.43 ммоль) в метаноле (7.4 мл) и воде (1.2 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (409 мг, 2.15 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. После отделения водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из дихлорметана, отфильтровывали и сушили с получением (13S)-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - **примера 156** в виде кремового порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 340.2$, $t_R = 1.86$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 340.3$, $t_R = 1.81$ мин

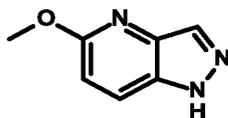
¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.49 - 13.48 (1H, m), 9.27 (1H, s), 8.52 (1H, s), 7.86 - 7.81 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J = 8.8$ Гц), 6.99 (1H, dd, $J = 2.4, 9.0$ Гц), 5.69 (1H, d, $J = 15.6$ Гц), 5.18 - 5.14 (1H, m), 4.62 - 4.58 (1H, m), 3.52 - 3.46 (1H, m), 2.95 - 2.87 (1H, m), 2.35 - 2.28 (1H, m), 1.40 - 1.37 (4H, m) м.д.

Пример 157: (13R)-13-метил-8,14-диокса-10,19,20,22-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он



Пример 157 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме С.

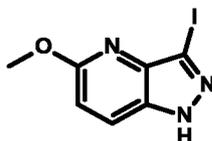
Получение промежуточного соединения 234: 5-метокси-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



К раствору 6-метокси-2-метилпиридин-3-амина (4.0 г, 28.95 ммоль) в уксусной кислоте (40 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор нитрата натрия (2.99 г, 43.42 ммоль) в воде (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 5-метокси-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридина - промежуточного соединения **234** в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 150.2$, $t_R = 1.33$ мин

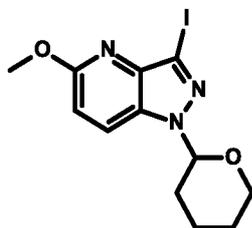
Получение промежуточного соединения 235: 3-йод-5-метокси-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



К раствору 5-метокси-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридина - промежуточного соединения **234** (1.88 г, 12.6 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли *N*-йодсукцинимид (3.40 г, 15.12 ммоль). Реакционную смесь нагревали под микроволновым облучением при 120°C в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором тиосульфата натрия и добавляли этилацетат. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 3-йод-5-метокси-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридина - промежуточного соединения **235** в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 276.0$, $t_R = 2.08$ мин

Получение промежуточного соединения 236: 3-йод-5-метокси-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридин



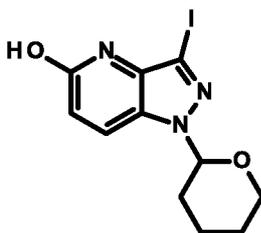
5 К раствору 3-йод-5-метокси-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридина - промежуточного соединения **235** (700 мг, 2.54 ммоль) в дихлорметане (4.6 мл) добавляли моногидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (242 мг, 1.27 ммоль) и 3,4-дигидро-2Н-пиран (0.46 мл, 5.08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли

10 дихлорметаном и добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. После отделения водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель упаривали при пониженном давлении с получением 3-йод-5-метокси-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-б]пиридина - промежуточного

15 соединения **236** в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 360.1$, $t_R = 2.82$ мин

Получение промежуточного соединения 237: 3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-б]пиридин-5-ол



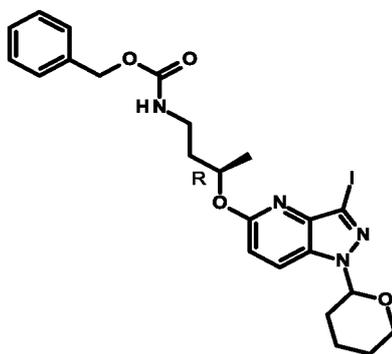
20 К раствору 3-йод-5-метокси-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-б]пиридина - промежуточного соединения **236** (912 мг, 2.54 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли йодид натрия (1.14 г, 7.62 ммоль) и триметилхлорсилан (0.97 мл, 7.62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1.5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и этилацетатом.

25 После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и

растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол (3:1)), от 100/0 до 30/70, в качестве элюента. Полученный в результате продукт растирали в ацетонитриле, фильтровали и сушили с получением 3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ола - промежуточного соединения **237** в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 346.1$, $t_R = 1.74$ мин

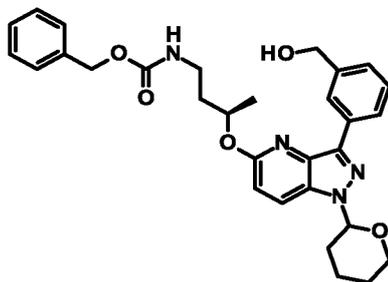
Получение промежуточного соединения 238: бензил N-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)оксибутил]карбамат



К раствору 3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ола - промежуточного соединения **237** (140 мг, 0.41 ммоль) в ацетонитриле (3.5 мл) добавляли карбонат цезия (240 мг, 0.81 ммоль) и [(1S)-3-(бензилоксикарбониламино)-1-метилпропил]метансульфонат - промежуточное соединение **199** (159 мг, 0.53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил N-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)оксибутил]карбамата - промежуточного соединения **238** (в виде бежевого твердого вещества).

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 551.2$, $t_R = 3.17$ мин

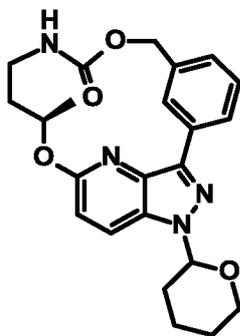
Получение промежуточного соединения 239: Бензил N-[(3R)-3-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил]оксибутил]карбамат



5 К суспензии бензил N-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-
b]пиридин-5-ил)оксибутил]карбамата - промежуточного соединения **238** (210 мг,
0.38 ммоль) в 1,4-диоксане (2.2 мл) и воде (0.11 мл) добавляли [3-
(гидроксиметил)фенил]бороновую кислоту (69 мг, 0.46 ммоль) и ортофосфат
10 калия (242 мг, 1.14 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение
10 мин и добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (22 мг, 0.02 ммоль) и
Xphos (18 мг, 0.04 ммоль). Смесь перемешивали при 105°C в течение 7 ч.
Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и
этилацетатом. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом.
15 Органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным
сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток
очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси
циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением
бензил N-[(3R)-3-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-
илпиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил]оксибутил]карбамата - промежуточного
20 соединения **239** в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 531.4$, $t_R = 3.00$ мин

Получение промежуточного соединения 240: (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20,22-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он



5 К раствору бензил N-[(3R)-3-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил]оксибутил]карбамата -
 промежуточного соединения **239** (156 мг, 0.29 ммоль) в сухом ацетонитриле (40
 мл) добавляли карбонат цезия (574 мг, 1.76 ммоль). Полученную в результате
 смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Суспензию фильтровали и соли
 10 промывали ацетонитрилом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении.
 Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле,
 используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента с
 получением (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20,22-
 тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-
 15 она - промежуточного соединения **240** в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 423.4$, $t_R = 2.88$ мин

Получение Примера 157: (13R)-13-метил-8,14-диокса-10,19,20,22-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он



20 К раствору (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20,22-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-она - промежуточного соединения **240** (124 мг, 0.29 ммоль) в метаноле (5.5 мл) и

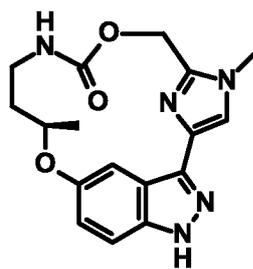
воде (0.8 мл) добавляли *n*-толуолсульфоновую кислоту (280 мг, 1.47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и осторожно гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и затем добавляли этилацетат. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом и органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 96/4, в качестве элюента с получением (13R)-13-метил-8,14-диокса-10,19,20,22-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-она - **примера 157** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 339.3$, $t_R = 2.17$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 339.3$, $t_R = 2.15$ мин

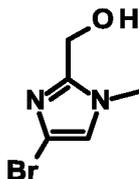
¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.25 (1H, brs), 8.58 (1H, s), 8.04 - 7.93 (2H, m), 7.71 (1H, t, J=6.3 Гц), 7.42 (1H, t, J=7.7 Гц), 7.22 - 7.18 (1H, m), 6.81 (1H, d, J=9.1 Гц), 5.61 - 5.53 (1H, m), 5.51 - 5.44 (1H, m), 5.10 - 5.03 (1H, m), 3.43 - 3.36 (1H, m), 3.02 - 2.94 (1H, m), 2.45 - 2.36 (1H, m), 1.39 (3H, d, J=6.2 Гц), 1.38 - 1.34 (1H, m) м.д.

Пример 158: (12R)-4,12-диметил-7,13-диокса-4,9,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-он



Пример 158 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме К.

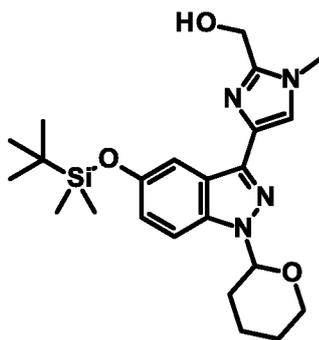
Получение промежуточного соединения 241: (4-бром-1-метилимидазол-2-ил)метанол



К суспензии метил 4-бром-1-метилимидазол-2-карбоксилата (3.0 г, 13.76
 5 ммоль) в метаноле (30 мл) при 0°C порциями добавляли борогидрид натрия (1.14
 г, 30.27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч.
 Добавляли дополнительное количество борогидрида натрия (1.14 г, 30.27
 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в
 течение 3 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды и метанола, и
 10 затем упаривали при пониженном давлении. Водную фазу экстрагировали
 этилацетатом. Органические фазы промывали соляным раствором, сушили над
 безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном
 давлении с получением (4-бром-1-метилимидазол-2-ил)метанола -
 промежуточного соединения **241** в виде белого твердого вещества.

15 ЖХМС метод Н: $[M+H]^+ = 191-193$, $t_R = 0.93$ мин

Получение промежуточного соединения 242: [4-[5-[трет-
 бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-
 метилимидазол-2-ил]метанол

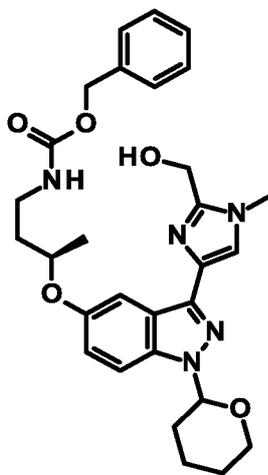


20 К раствору трет-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-
 тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (753 мг, 1.64
 ммоль), (4-бром-1-метилимидазол-2-ил)метанола - промежуточного соединения
241 (250 мг, 1.31 ммоль) и ортофосфата калия (833 мг, 3.93 ммоль) в 1,4-
 диоксане (3 мл) и воде (150 мкл) добавляли
 25 тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (76 мг, 0.065 ммоль) и 2-

дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (62 мг, 0.131 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, затем дихлорметан/метанол 90/10, с получением [4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-метилимидазол-2-ил]метанола - промежуточного соединения **242** в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 443.3$, $t_R = 2.33$ мин

Получение промежуточного соединения 243: бензил *N*-[(3*R*)-3-[3-[2-(гидроксиметил)-1-метилимидазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибутил]карбамат

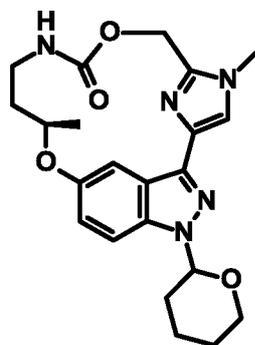


К суспензии [4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-метилимидазол-2-ил]метанола - промежуточного соединения **242** (100 мг, 0.226 ммоль) и карбоната цезия (220 мг, 0.678 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли [(1*S*)-3-(бензилоксикарбониламино)-1-метилпропил]метансульфонат (88 мг, 0.294 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество карбоната цезия (220 мг, 0.678 ммоль), и смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток распределяли между водой и этилацетатом. После отделения водный слой

экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением бензил N-[(3R)-3-[3-[2-(гидроксиметил)-1-метилимидазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибутил]карбамата - промежуточного соединения **243** в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 534.4$, $t_R = 2.08$ мин

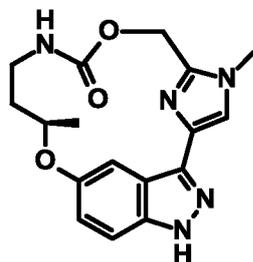
Получение промежуточного соединения 244: (12R)-4,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-7,13-диокса-4,9,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-он



К раствору бензил N-[(3R)-3-[3-[2-(гидроксиметил)-1-метилимидазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибутил]карбамата - промежуточного соединения **243** (200 мг, 0.375 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли гидроксид калия (105 мг, 1.87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в этилацетате и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением (12R)-4,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-7,13-диокса-4,9,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-она - промежуточного соединения **244** в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 426.3$, $t_R = 2.16$ мин

Получение Примера 158: (12R)-4,12-диметил-7,13-диокса-4,9,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-он



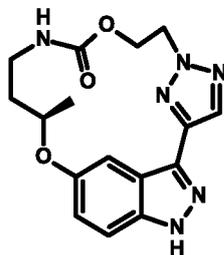
- 5 К раствору (12R)-4,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-7,13-диокса-4,9,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-она - промежуточного соединения **244** (56 мг, 0.13 ммоль) в метаноле (5 мл) и воде (0.5 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (125 мг, 0.66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч.
- 10 Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем медленного добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Остаток разбавляли этилацетатом. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и соевым раствором, сушили над
- 15 безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента с получением (12R)-4,12-диметил-7,13-диокса-4,9,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-она - **примера 158** в виде кремового порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 342.3$, $t_R = 1.67$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 342.3$, $t_R = 1.73$ мин

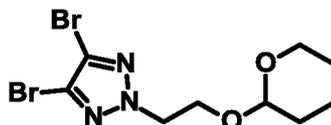
- 1H ЯМР (400 МГц, d6-DMCO) δ 12.6 – 12.4 (1H; m), 8.32 (1H, d, J=2.3 Гц), 7.88 - 7.85 (1H, m), 7.42 (1H, s), 7.32 - 7.29 (1H, m), 6.85 (1H, dd, J=2.5, 8.9 Гц), 5.48 (1H, d, J=14.8 Гц), 5.01 - 4.96 (1H, m), 4.62 - 4.52 (1H, m), 3.63 - 3.62 (3H, m), 2.91 – 2.78 (1H, m), 2.45 - 2.38 (1H, m), 1.39 (3H, d, J=5.9 Гц), 1.27 - 1.24 (2H, m) м.д.

Пример 159: (13R)-13-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он



5 Пример 159 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме О.

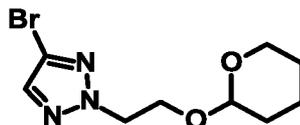
Получение промежуточного соединения 245: 4,5-дибром-2-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтил)триазол



10 К раствору 4,5-дибром-2Н-триазола (3.40 г, 15.0 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (100 мл), охлажденному до -10°C , добавляли карбонат калия (4.14 г, 30.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. По каплям добавляли 2-(2-бромэтокси)тетрагидропиран (3.44 г, 16.50 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10
15 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды, затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной
20 хроматографии на силикагеле, используя смеси гептан/этилацетат, от 90/10 до 80/20, в качестве элюента с получением 4,5-дибром-2-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтил)триазола - промежуточного соединения **245** в виде бесцветной жидкости.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 356.1$, $t_R = 2.69$ мин

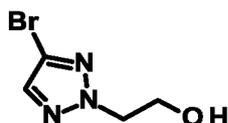
Получение промежуточного соединения 246: 4-бром-2-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтил)триазол



К раствору 4,5-дибром-2-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтил)триазола -
 5 промежуточного соединения **245** (1.90 г, 5.35 ммоль) в ТГФ (50 мл),
 охлажденному до -20°C , по каплям добавляли 2М раствор хлорида
 изопропилмагния в ТГФ (3.20 мл, 6.42 ммоль). Реакционную смесь
 перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем разбавляли
 насыщенным раствором хлорида аммония. После отделения водный слой
 10 экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали
 соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и
 упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной
 хроматографии на силикагеле, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до
 90/10, в качестве элюента с получением 4-бром-2-(2-тетрагидропиран-2-
 15 илоксиэтил)триазола - промежуточного соединения **246** в виде бесцветной
 жидкости.

ЖХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 276-278$, $t_{\text{R}} = 2.34$ мин

Получение промежуточного соединения 247: 2-(4-бромтриазол-2-ил)этанол

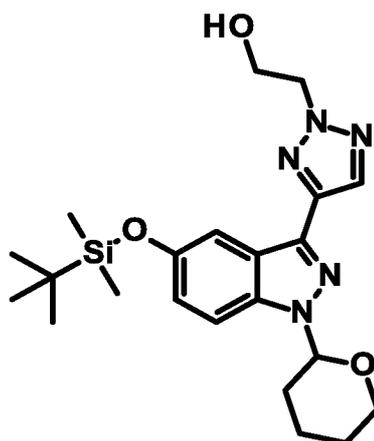


20 К раствору 4-бром-2-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтил)триазола -
 промежуточного соединения **246** (2.45 г, 8.88 ммоль) в ТГФ (70 мл),
 охлажденному до 0°C , добавляли 4М раствор хлороводорода в 1,4-диоксане
 (6.66 мл, 26.61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной
 25 температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным
 водным раствором бикарбоната натрия. После отделения водный слой
 экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали
 соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и
 упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-
 30 хроматографии на силикагеле, используя смесь гептан/этилацетат 70/30 в

качестве элюента с получением 2-(4-бромтриазол-2-ил)этанола - промежуточного соединения **247** в виде бесцветной жидкости.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 192-194$, $t_R = 1.20$ мин

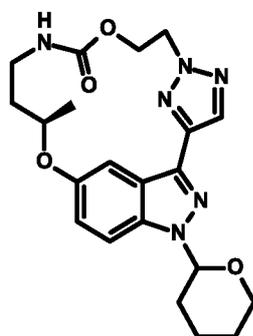
Получение промежуточного соединения 248: 2-[4-[5-[трет-
5 бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-
ил]этанол



К раствору 2-(4-бромтриазол-2-ил)этанола - промежуточного соединения **247** (420 мг, 2.18 ммоль) в 1,4-диоксане (70 мл) и воде (7 мл) добавляли трет-
10 бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан (1.20 г, 2.62 ммоль) и ортофосфат калия (1.39 г, 6.56 ммоль). Раствор продували аргоном и добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (126 мг, 0.11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Растворитель упаривали при
15 пониженном давлении и остаток разбавляли водой и этилацетатом. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя
20 смесь гептан/этилацетат 80/20 в качестве элюента с получением 2-[4-[5-[трет-
бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-
ил]этанола - промежуточного соединения **248** в виде бледно-коричневого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 444.3$, $t_R = 3.28$ мин

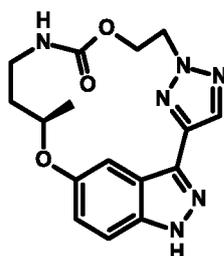
Получение промежуточного соединения 249: (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он



- 5 К суспензии 2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]этанола - промежуточного соединения **248** (480 мг, 1.08 ммоль) и карбоната цезия (1.05 г, 3.24 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) добавляли раствор [(1S)-3-(бензилоксикарбониламино)-1-метилпропил]метансульфоната (391 мг, 1.29 ммоль) в ацетонитриле (5 мл).
- 10 Полученную в результате смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество ацетонитрила (25 мл) и карбоната цезия (1.05 г, 3.24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали для удаления солей и промывали ацетонитрилом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток
- 15 очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси гептан/этилацетат, от 70/30 до 60/40, в качестве элюента с получением (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-она - промежуточного соединения **249** в виде белого твердого вещества.

20 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 427.3$, $t_R = 2.50$ мин

Получение Примера 159: (13R)-13-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексааза тетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он



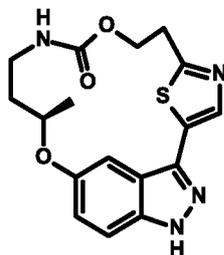
К раствору (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-она - промежуточного соединения **249** (100 мг, 0.23 ммоль) в метаноле (14 мл) и воде (2 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (222 мг, 1.17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Растворитель частично удаляли при пониженном давлении и добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента. Полученный в результате продукт перекристаллизовывали из ацетонитрила, фильтровали и сушили с получением (13R)-13-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-она - **примера 159** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 343.3$, $t_R = 1.89$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 343.3$, $t_R = 1.90$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, d6-DMCO) δ 13.12 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.64 (1H, t, J=6.0 Гц), 7.53 - 7.44 (2H, m), 6.96 (1H, dd, J=2.0, 9.0 Гц), 4.90 - 4.84 (1H, m), 4.78 - 4.72 (2H, m), 4.62 - 4.56 (1H, m), 4.34 - 4.27 (1H, m), 3.42 - 3.29 (1H, m), 2.96 - 2.89 (1H, m), 2.13 - 2.06 (1H, m), 1.38 - 1.34 (4H, m) м.д.

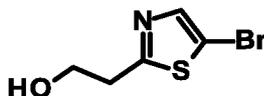
Пример 160: (13R)-13-метил-8,14-диокса-23-тиа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15,17,21-гексаен-9-он



25

Пример 160 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме L.

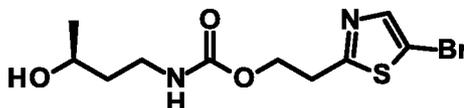
Получение промежуточного соединения 250: 2-(5-бромтиазол-2-ил)этанол



К раствору этил 2-(5-бромтиазол-2-ил)ацетата (1.50 г, 6.00 ммоль) в ТГФ (20 мл), охлажденному до 0°C, добавляли раствор борогидрида натрия (340 мг, 9.00 ммоль) в этаноле (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды при 0°C, и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением 2-(5-бромтиазол-2-ил)этанола - промежуточного соединения **250** в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 208-210$, $t_R = 1.46$ мин

Получение промежуточного соединения 251: 2-(5-бромтиазол-2-ил)этил N-[(3S)-3-гидоксибутил]карбамат

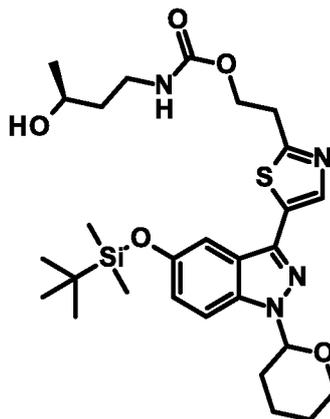


К раствору 4-нитрофенилхлорформиата (480 мг, 2.38 ммоль) и пиридина (0.35 мл, 4.32 ммоль) в дихлорметане (5 мл) по каплям добавляли раствор 2-(5-бромтиазол-2-ил)этанола - промежуточного соединения **250** (450 мг, 2.16 ммоль) в дихлорметане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли раствор (2S)-4-аминобутан-2-ола (210 мг, 2.38 ммоль) и DIPEA (0.75 мл, 4.32 ммоль) в дихлорметане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли 0.5 М водным раствором гидроксида натрия и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои снова промывали 0.5 М водным раствором гидроксида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле,

используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 20/80, в качестве элюента с получением 2-(5-бромтиазол-2-ил)этил N-[(3S)-3-гидроксибутил]карбамата – промежуточного соединения **251** в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 325.1$, $t_R = 1.75$ мин

5 Получение промежуточного соединения 252: 2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]этил N-[(3S)-3-гидроксибутил]карбамат



10 К раствору 2-(5-бромтиазол-2-ил)этил N-[(3S)-3-гидроксибутил]карбамата - промежуточного соединения **251** (350 мг, 1.08 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) добавляли трет-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан (600 мг, 1.30 ммоль) и ортофосфат калия (690 мг, 3.25 ммоль). Раствор продували азотом и затем добавляли XPhos (52 мг, 0.11 ммоль) и

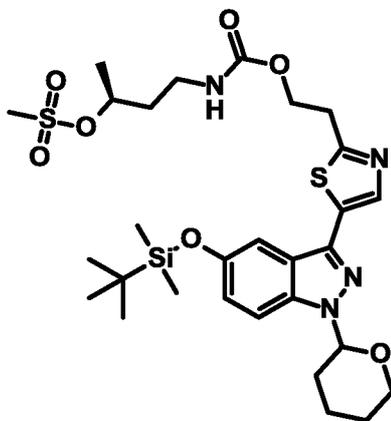
15 тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (63 мг, 0.05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали под микроволновым облучением при 90°C в течение 1.5 ч. Реакционную смесь разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном

20 давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 30/70, в качестве элюента с получением 2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]этил N-[(3S)-3-гидроксибутил]карбамата - промежуточного соединения **252** в виде бесцветного

25 масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 575.4$, $t_R = 3.32$ мин

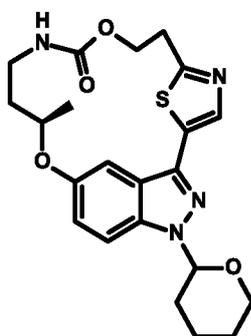
Получение промежуточного соединения 253: [(1S)-3-[2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]этоксикарбониламино]-1-метилпропил]метансульфонат



- 5 К раствору 2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]этил N-[(3S)-3-гидроксибутил]карбамата - промежуточного соединения **252** (530 мг, 0.92 ммоль) и триэтиламина (0.26 мл, 1.84 ммоль) в дихлорметане (8 мл), охлажденному до 0°C, добавляли метансульфонилхлорид (0.09 мл, 1.20 ммоль) в дихлорметане (2 мл).
- 10 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли соляным раствором и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением [(1S)-3-[2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]этоксикарбониламино]-1-метилпропил]метансульфоната - промежуточного
- 15 соединения **253** в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 653.5$, $t_R = 3.45$ мин

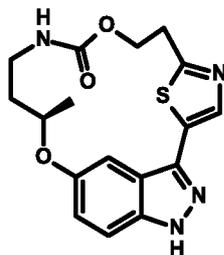
Получение промежуточного соединения 254: (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-23-тиа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15,17,21-гексаен-9-он



5 К раствору [(1S)-3-[2-[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]этоксикарбониламино]-1-метилпропил]метансульфоната - промежуточного соединения **253** (500 мг, 0.77 ммоль) в сухом *N,N*-диметилформамиде (195 мл) при 80°C в течение 2 ч по каплям добавляли раствор карбоната цезия (750 мг, 2.30 ммоль) в сухом *N,N*-
10 диметилформамиде (190 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли соляным раствором и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель
15 упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 20/80, в качестве элюента с получением (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-23-тиа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15, 17,21-гексаен-9-она - промежуточного соединения **254** в виде
20 бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 443.4$, $t_R = 2.43$ мин

Получение Примера 160: (13R)-13-метил-8,14-диокса-23-тиа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15,17,21-гексаен-9-он



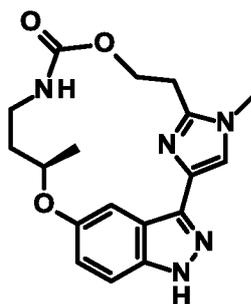
К раствору (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-23-тиа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15,17,21-гексаен-9-она - промежуточного соединения **254** (44 мг, 0.10 ммоль) в метаноле (7 мл) и воде (1 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (95 мг, 0.50 ммоль).
 5 Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 24 ч. Растворитель частично удаляли при пониженном давлении и добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при
 10 пониженном давлении. Остаток растирали в диизопропиловом эфире, фильтровали и сушили с получением (13R)-13-метил-8,14-диокса-23-тиа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15,17,21-гексаен-9-она - **примера 160** в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 359.3$, $t_R = 1.87$ мин

15 ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 359.3$, $t_R = 1.87$ мин

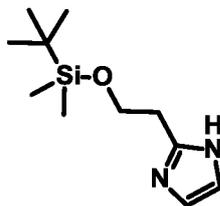
¹H ЯМР (400 МГц, d6-DMCO) δ 13.22 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.92 (1H, dd, J=4.4, 8.2 Гц), 7.50 - 7.47 (1H, m), 7.39 (1H, d, J=2.5 Гц), 6.97 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Гц), 4.71 - 4.61 (2H, m), 4.14 - 4.08 (1H, m), 3.61 - 3.53 (1H, m), 3.41 - 3.34 (2H, m), 2.93 - 2.86 (1H, m), 2.08 - 2.08 (1H, m), 1.41 - 1.38 (4H, m) м.д.

20 **Пример 161:** (13R)-4,13-диметил-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



Пример 161 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей
 25 Схеме L.

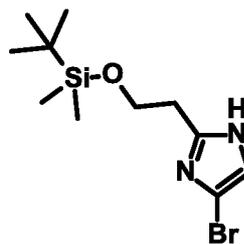
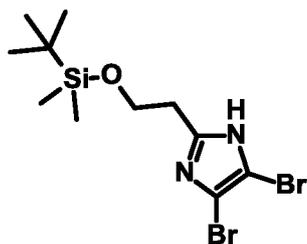
Получение промежуточного соединения 255: трет-бутил-[2-(1H-имидазол-2-ил)этокси]-диметилсилан



К раствору 2-(1H-имидазол-2-ил)этанола (1.2 г, 10.7 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (11.5 мл) при комнатной температуре добавляли имидазол (1.09 г, 16.05 ммоль) и *tert*-бутилдиметилсилилхлорид (1.61 г, 10.7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (150 мл) и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали 10 % водным раствором хлорида лития, водой и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *tert*-бутил-[2-(1H-имидазол-2-ил)этокси]-диметилсилана - промежуточного соединения **255** в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 227.3$, $t_R = 1.64$ мин

Получение промежуточных соединений 256A и 256B: трет-бутил-[2-(4,5-дибром-1H-имидазол-2-ил)этокси]-диметилсилан и 2-(4-бром-1H-имидазол-2-ил)этокси-трет-бутилдиметилсилан



Промежуточное соединение **256A** Промежуточное соединение **256B**

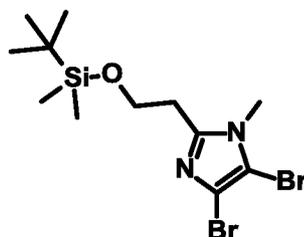
К суспензии *tert*-бутил-[2-(1H-имидазол-2-ил)этокси]-диметилсилана - промежуточного соединения **255** (2.379 г, 10.52 ммоль) в ТГФ (350 мл) при комнатной температуре добавляли *N*-бромсукцинимид (1.955 г, 11.05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента с получением двух различных продуктов:

5 *трет*-бутил-[2-(4,5-дибром-1H-имидазол-2-ил)этокси]-диметилсилана - промежуточного соединения **256A** в виде бесцветного масла; ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 383.1-385.1-387.0$, $t_R = 3.00$ мин,

и 2-(4-бром-1H-имидазол-2-ил)этокси-*трет*-бутилдиметилсилана - промежуточного соединения **256B** в виде бесцветного масла; ЖХМС метод F: 10 $[M+H]^+ = 305.1-307.1$, $t_R = 2.34$ мин

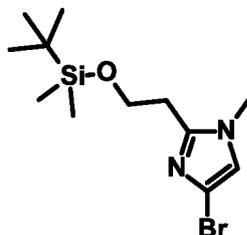
Получение промежуточного соединения 257: *трет*-бутил-[2-(4,5-дибром-1-метилимидазол-2-ил)этокси]диметилсилан



К суспензии *трет*-бутил-[2-(4,5-дибром-1H-имидазол-2-ил)этокси]- 15 диметилсилана - промежуточного соединения **256A** (600 мг, 1.56 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2.5 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (473 мг, 3.43 ммоль) с последующим добавлением йодметана (0.11 мл, 1.87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали водой 20 и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-[2-(4,5-дибром-1-метилимидазол-2-ил)этокси]-диметилсилана - промежуточного соединения **257** в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

25 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 397.0-399.1-401.0$, $t_R = 3.24$ мин

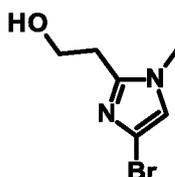
Получение промежуточного соединения 258: 2-(4-бром-1-метилимидазол-2-ил)этокси-трет-бутилдиметилсилан



К дегазированному раствору трет-бутил-[2-(4,5-дибром-1-метилимидазол-2-ил)этокси]-диметилсилана - промежуточного соединения **257** (614 мг, 1.54 ммоль) в сухом ТГФ (24 мл) при -78°C , добавляли 2.5 М раствор *n*-BuLi в ТГФ (0.6 мл, 1.54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили путем добавления воды и нагревали до комнатной температуры. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-бром-1-метилимидазол-2-ил)этокси-трет-бутилдиметилсилана - промежуточного соединения **258** в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 319.2\text{-}321.2$, $t_{\text{R}} = 2.70$ мин

Получение промежуточного соединения 259: 2-(4-бром-1-метилимидазол-2-ил)этанол

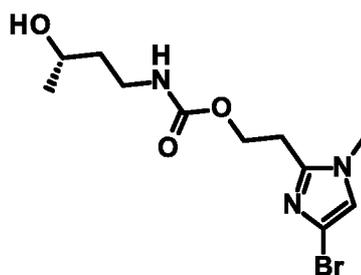


К раствору 2-(4-бром-1-метилимидазол-2-ил)этокси-трет-бутилдиметилсилана - промежуточного соединения **258** (300 мг, 0.94 ммоль) в ТГФ (4 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли 1 М раствор фторида тетрабутиламмония в ТГФ (1.03 мл, 1.03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и перемешивали в течение 20 мин. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в

качестве элюента с получением 2-(4-бром-1-метилимидазол-2-ил)этанола - промежуточного соединения **259** в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.78 (1H, s), 4.02 (2H, t, $J = 5.6$ Гц), 3.89 (1H, br. s), 3.57 (3H, s), 2.83 (2H, t, $J = 5.8$ Гц) м.д.

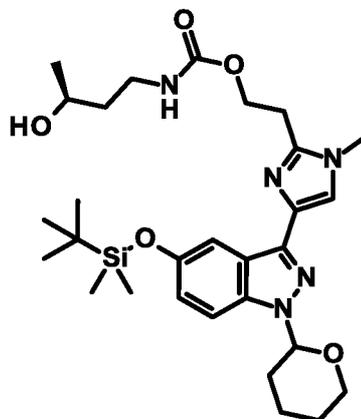
5 Получение промежуточного соединения **260**: 2-(4-бром-1-метилимидазол-2-ил)этил-N-[(3S)-3-гидоксибутил]карбамат



К раствору 4-нитрофенилхлорформиата (137 мг, 0.68 ммоль) и пиридина (0.10 мл, 1.24 ммоль) в дихлорметане (2.5 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли 2-(4-бром-1-метилимидазол-2-ил)этанол - промежуточное
10 соединение **259** (128 мг, 0.62 ммоль) в дихлорметане (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли смесь (2S)-4-аминобутан-2-ола (60 мг, 0.68 ммоль) и DIPEA (0.21 мл, 1.24 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной
15 температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли 0.5 н. водным раствором гидроксида натрия и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали 0.5 н. водным раствором гидроксида натрия и сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии
20 на силикагеле, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 30/70, в качестве элюента с получением 2-(4-бром-1-метилимидазол-2-ил)этил N-[(3S)-3-гидоксибутил]карбамата - промежуточного соединения **260** в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 320.1\text{-}322.1$, $t_R = 1.17$ мин

Получение промежуточного соединения 261: 2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-метилимидазол-2-ил]этил-N-[(3S)-3-гидроксибутил]карбамат



5 К дегазированному раствору 2-(4-бром-1-метилимидазол-2-ил)этил-N-[(3S)-3-гидроксибутил]карбамата - промежуточного соединения **260** (102 мг, 0.32 ммоль), трет-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (175 мг, 0.38 ммоль) и ортофосфата калия (204 мг, 0.96 ммоль) в 1,4-диоксане (2.7 мл) и воде (0.1 мл)

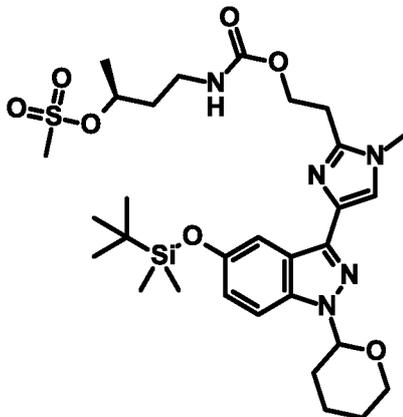
10 добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (19 мг, 0.016 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (15 мг, 0.032 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 125°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой

15 промывали водой, соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 98/2, в качестве элюента с получением 2-[4-[5-

20 [трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-метилимидазол-2-ил]этил N-[(3S)-3-гидроксибутил]карбамата - промежуточного соединения **261** в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 572.4$, $t_R = 2.28$ мин

Получение промежуточного соединения 262: [(1S)-3-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-метилимидазол-2-ил]этоксикарбониламино]-1-метилпропил]метансульфонат



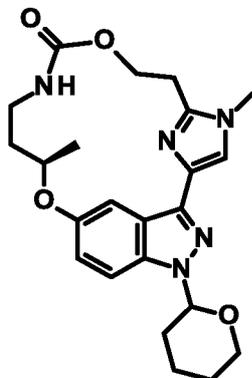
5

К раствору 2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-метилимидазол-2-ил]этил N-[(3S)-3-гидроксибутил]карбамата - промежуточного соединения **261** (112 мг, 0.20 ммоль) и триэтиламина (56 мкл, 0.40 ммоль) в дихлорметане (2.2 мл) при 0°C по каплям добавляли метансульфонилхлорид (20 мкл, 0.26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенную органику промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением [(1S)-3-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-метилимидазол-2-ил]этоксикарбониламино]-1-метилпропил]метансульфоната - промежуточного соединения **262** в виде бесцветного масла.

15

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 650.4$, $t_R = 2.53$ мин

Получение промежуточного соединения 263: (13R)-4,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19, 20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



5

К суспензии карбоната цезия (112 мг, 0.34 ммоль) в безводном *N,N*-диметилформамиде (6 мл) при 60°C по каплям добавляли [(1S)-3-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-метилимидазол-2-ил]этоксикарбониламино]-1-метилпропил]метансульфонат -

10 промежуточное соединение **262** (75 мг, 0.11 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при

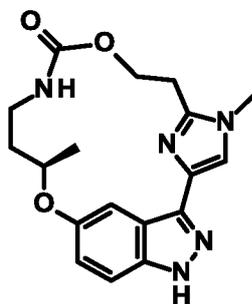
15 пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол (3/1)), от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением (13R)-4,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-

1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-она - промежуточного соединения **263** в виде желтого масла.

20

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 440.3$, $t_R = 1.71$ мин

Получение Примера 161: (13R)-4,13-диметил-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



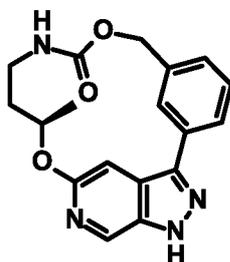
- 5 К раствору (13R)-4,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-она - промежуточного соединения **263** (38 мг, 0.086 ммоль) в метаноле (6 мл) и воде (0.8 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (82 мг, 0.43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 22 ч.
- 10 Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ на силикагеле, используя смесь дихлорметан/метанол 90/10 в качестве элюента с
- 15 получением (13R)-4,13-диметил-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-она - **примера 161** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 356.3$, $t_R = 1.27$ мин

20 ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 356.3$, $t_R = 1.76$ мин

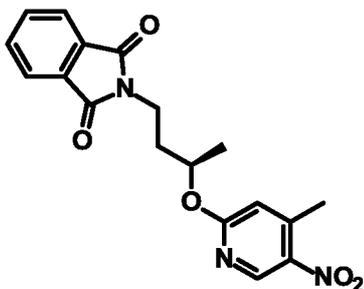
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.89-7.85 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.24 (1H, d, *J* = 9.6 Гц), 6.96 (1H, dd, *J* = 2.4, 9.6 Гц), 5.58 (1H, br. s), 4.77 - 4.67 (2H, m), 4.60-4.55 (1H, m), 3.67-3.62 (4H, m), 3.45-3.32 (2H, m), 3.04-2.94 (2H, m), 2.18-2.09 (1H, m), 1.64-1.50 (1H, m), 1.46-1.39 (3H, m) м.д.

Пример 162: (13R)-13-метил-8,14-диокса-10,16,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



5 Пример 162 получали в соответствии с путем синтеза, описанным подробно ниже.

Получение промежуточного соединения 264: 2-[(3R)-3-[(4-метил-5-нитро-2-пиридил)окси]бутил]изоиндолин-1,3-дион



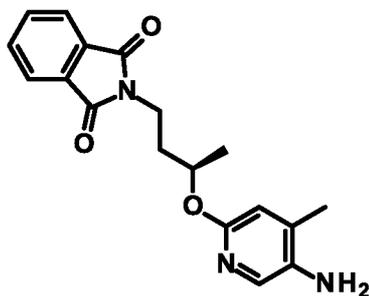
10 В сосуде высокого давления смесь карбоната цезия (26.41 г, 83.56 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1.64 г, 1.791 ммоль), рац-BINAP (2.23 г, 3.581 ммоль), (R)-2-(3-гидроксибутил)изоиндолин-1,3-диона (18.32 г, 83.56 ммоль) и 2-хлор-4-метил-5-нитропиридина (10.3 г, 59.686 ммоль) суспендировали в толуоле (78 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч.

15 Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через набивку целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя гептан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением 2-[(3R)-3-[(4-метил-5-нитро-2-пиридил)окси]бутил]изоиндолин-1,3-диона

20 промежуточного соединения **264** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод В: [M+H]⁺ = 356.0, t_R = 1.020 мин

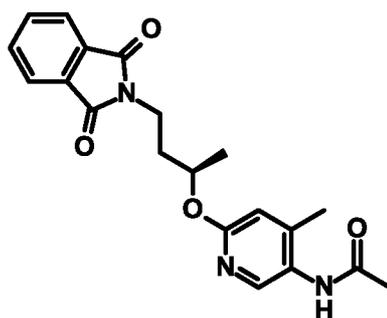
Получение промежуточного соединения 265: 2-[(3R)-3-[(5-амино-4-метил-2-пиридил)окси]бутил]изоиндолин-1,3-дион



К раствору 2-[(3R)-3-[(4-метил-5-нитро-2-пиридил)окси]бутил]изоиндолин-1,3-диона - промежуточного соединения **264** (14.6 г, 41.086 ммоль) в этилацетате (240 мл) в атмосфере азота добавляли 10 мас.% палладий на угле (2.9 г). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 20 ч. Суспензию фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 40/60, в качестве элюента с получением 2-[(3R)-3-[(5-амино-4-метил-2-пиридил)окси]бутил]изоиндолин-1,3-диона - промежуточного соединения **265** в виде оранжевой пены.

ЖХМС метод E: $[M+H]^+ = 3526.1$, $t_R = 2.092$ мин

Получение промежуточного соединения 266: N-[6-[(1R)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1-метилпропокси]-4-метил-3-пиридил]ацетамид

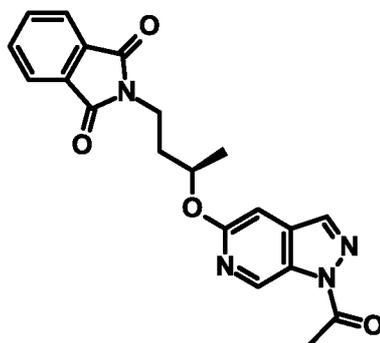


К раствору 2-[(3R)-3-[(5-амино-4-метил-2-пиридил)окси]бутил]изоиндолин-1,3-диона - промежуточного соединения **265** (5.0 г, 15.36 ммоль) и триэтиламина (4.26 мл, 30.37 ммоль) в дихлорметане (75 мл) при 0°C добавляли ангидрид уксусной кислоты (2.18 мл, 23.05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали

дихлорметаном. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением N-[6-[(1R)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1-метилпропокси]-4-метил-3-пиридил]ацетамида - промежуточного соединения **266** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 368.2$, $t_R = 2.13$ мин

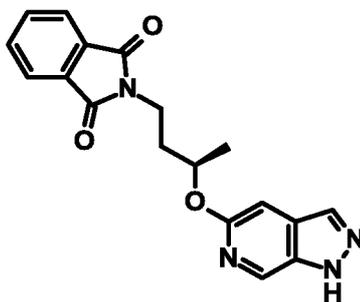
Получение промежуточного соединения 267: 2-[(3R)-3-(1-ацетилпиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)оксибутил]изоиндолин-1,3-дион



Раствор N-[6-[(1R)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1-метилпропокси]-4-метил-3-пиридил]ацетамида - промежуточного соединения **266** (5.0 г, 13.60 ммоль), ангидрида уксусной кислоты (5.79 мл, 61.24 ммоль) и ацетата калия (2.39 г, 20.41 ммоль) в толуоле (70 мл) перемешивали при 80°C. Добавляли изоамилнитрит (7.33 мл, 54.437 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 2/1, в качестве элюента с получением 2-[(3R)-3-(1-ацетилпиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)оксибутил]изоиндолин-1,3-диона - промежуточного соединения **267** в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 379.3$, $t_R = 2.63$ мин

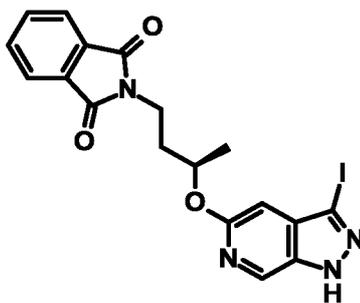
Получение промежуточного соединения 268: [(3R)-3-(1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-илокси)бутил]изоиндолин-1,3-дион



К раствору 2-[(3R)-3-(1-ацетилпиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)оксибутил]изоиндолин-1,3-диона - промежуточного соединения **267** (2.75 г, 7.28 ммоль) в метаноле (36 мл) добавляли 7 н. раствор аммиака в метаноле (5.20 мл, 36.42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворители упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением 2-[(3R)-3-(1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-илокси)бутил]изоиндолин-1,3-диона - промежуточного соединения **268** в виде бледно-оранжевого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 337.3$, $t_R = 2.09$ мин

Получение промежуточного соединения 269: 2-[(3R)-3-[(3-йод-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)окси]бутил]изоиндолин-1,3-дион

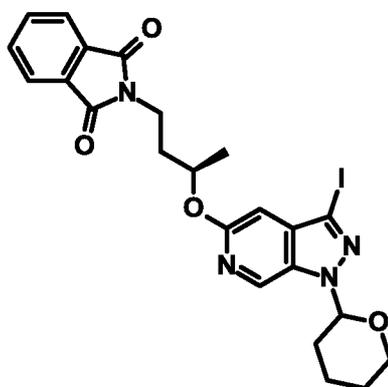


К раствору 2-[(3R)-3-(1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-илокси)бутил]изоиндолин-1,3-диона - промежуточного соединения **268** (673 мг, 2 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли N-йодсукцинимид (675 мг, 3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над

безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением 2-[(3R)-3-[(3-йод-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)окси]бутил]изоиндолин-1,3-диона - промежуточного соединения **269** в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 463.2$, $t_R = 2.54$ мин

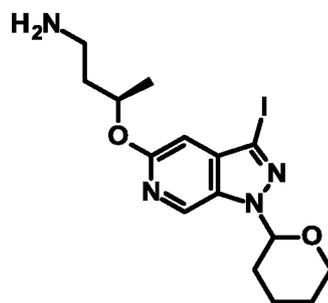
Получение промежуточного соединения 270: 2-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)оксибутил]изоиндолин-1,3-дион



К раствору 2-[(3R)-3-[(3-йод-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)окси]бутил]изоиндолин-1,3-диона - промежуточного соединения **269** (897 мг, 1.94 ммоль) и DHP (0.53 мл, 5.82 ммоль) в дихлорметане (15 мл) и ТГФ (5 мл) добавляли метансульфоновую кислоту (25 мкл, 0.38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. После отделения водный слой экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 35/65, в качестве элюента с получением 2-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)оксибутил]изоиндолин-1,3-диона - промежуточного соединения **270** в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 547.2$, $t_R = 3.17$ мин

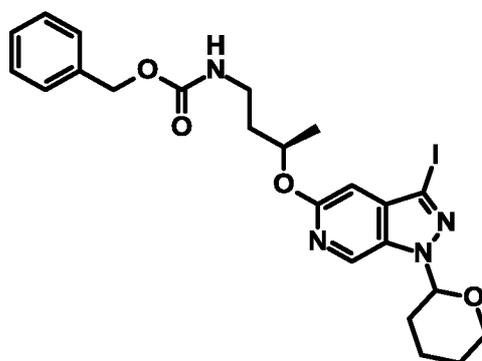
Получение промежуточного соединения 271: (3R)-3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)оксибутан-1-амин



К раствору 2-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)оксибутил]изоиндолин-1,3-диона - промежуточного соединения **270** (800 мг, 1.464 ммоль) в этаноле (15.0 мл) при 0°C добавляли моногидрат гидразина (0.22 мл, 4.392 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 минут и при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли ТГФ (60 мл), и смесь перемешивали в течение 5 минут, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью ТГФ (15 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением сырого (3R)-3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)оксибутан-1-амин - промежуточного соединения **271** в виде оранжевого твердого вещества. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 417.2$, $t_R = 1.63$ мин

Получение промежуточного соединения 272: бензил N-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)оксибутил]карбамат

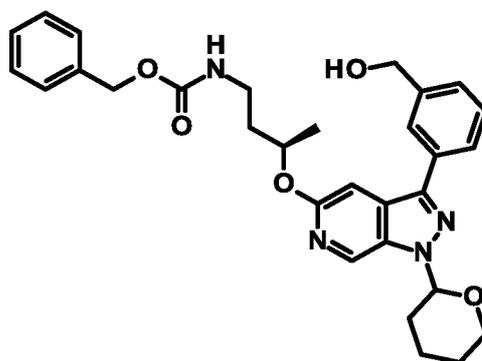


К раствору (3R)-3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)оксибутан-1-амин - промежуточного соединения **271** (650 мг, 1.464 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при 0°C последовательно добавляли триэтиламин (0.24

мл, 1.75 ммоль) и бензилхлорформиат (0.23 мл, 1.610 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой. После отделения водный слой экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100:0 до 50:50, в качестве элюента с получением бензил N-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)оксибутил]карбамата - промежуточного соединения **272** в виде прозрачного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 551.1$, $t_R = 3.17$ мин

Получение промежуточного соединения 273: бензил N-[(3R)-3-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил]оксибутил]карбамат



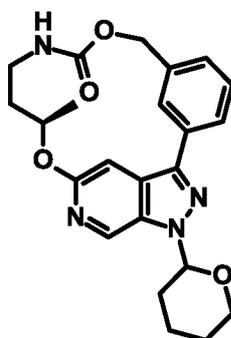
К дегазированному аргонном раствору бензил N-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)оксибутил]карбамата - промежуточного соединения **272** (320 мг, 0.581 ммоль), 3-(гидроксиметил)фенилбороновой кислоты (106 мг, 0.698 ммоль), ортофосфата калия (370 мг, 1.744 ммоль) и XPhos (28 мг, 0.058 ммоль) в 1,4-диоксане (5.5 мл) и воде (0.5 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (34 мг, 0.029 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли этилацетатом и водой. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над

безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 1/1, в качестве элюента с получением бензил

5 N-[(3R)-3-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-ил]пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил]оксибутил]карбамата - промежуточного соединения **273** в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 531.3$, $t_R = 2.90$ мин

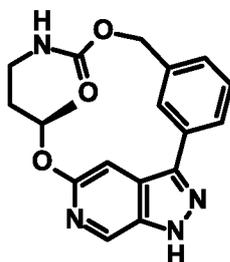
10 Получение промежуточного соединения 274: (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,16,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



К раствору бензил N-[(3R)-3-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-ил]пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил]оксибутил]карбамата - промежуточного соединения **273** (180 мг, 0.339 ммоль) в ацетонитриле (170 мл) добавляли гидроксид калия (95 мг, 1.69 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,16,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - промежуточного соединения **274** в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 423.4$, $t_R = 2.49$ мин

Получение Примера 162: (13R)-13-метил-8,14-диокса-10,16,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



5 К раствору (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,16,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - промежуточного соединения **274** (84 мг, 0.199 ммоль) в метаноле (1.8 мл) и воде (0.2 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (189 мг, 0.994 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 80

10 ч. Растворители упаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и

15 концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь растирали с диизопропиловым эфиром, фильтровали и сушили с получением (13R)-13-метил-8,14-диокса-10,16,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - **примера 162** в виде белого

твердого вещества.

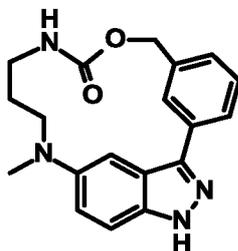
20 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 339.3$, $t_R = 2.45$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 339.3$, $t_R = 2.48$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.64 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.97 (dd, $J = 4.8$, 6.8 Гц, 1H), 7.88 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.76 (d, $J = 12.8$ Гц, 1H), 4.84 (d, $J = 15.2$ Гц, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 1H), 3.61 - 3.58 (m, 1H), 2.91 (t, $J = 14.0$ Гц, 1H), 2.36 (t, $J = 12.4$ Гц, 1H), 1.48 - 1.46 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 5.6$ Гц, 3H) м.д.

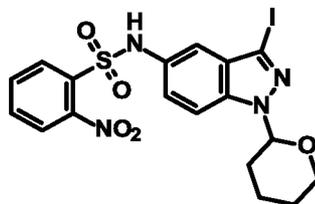
25

Пример 163: 14-метил-8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он



5 Пример 163 получали в соответствии с путем синтеза, описанным подробно ниже.

Получение промежуточного соединения 275: N-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)-2-нитробензолсульфонамид



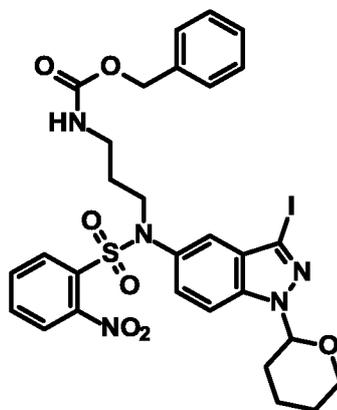
10 К смеси 3-йод-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-амина (2.0 г, 5.83 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли пиридин (943 мкл, 11.66 ммоль) и 2-нитробензолсульфонилхлорид (1.29 г, 5.83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и водой.

15 После разделения водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением N-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)-

20 2-нитробензолсульфонамида - промежуточного соединения 275 в виде розового твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 529.1$, $t_R = 2.83$ мин

Получение промежуточного соединения 276: Бензил N-[3-[(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)-(2-нитрофенил)сульфонамино]пропил]карбамат



5 К смеси N-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)-2-нитробензолсульфонамида - промежуточного соединения **275** (800 мг, 1.51 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) добавляли карбонат калия (229 мг, 1.66 ммоль) и бензил N-(3-бромпропил)карбамат (410 мг, 1.51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество

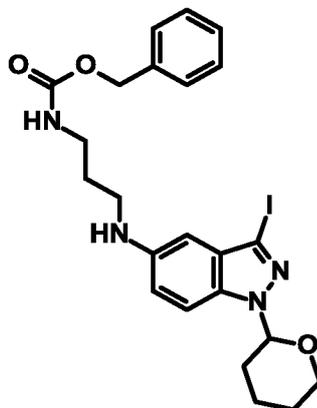
10 карбоната калия (229 мг, 1.66 ммоль) и бензил N-(3-бромпропил)карбамата (410 мг, 1.51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и реакционную смесь растворяли в этилацетате и воде. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия,

15 фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением бензил

20 **276** в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 720.2$, $t_R = 3.09$ мин

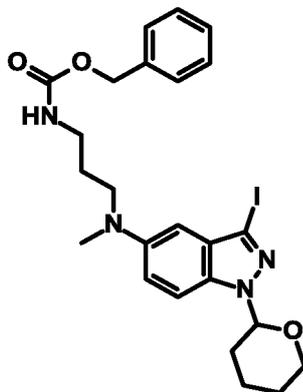
Получение промежуточного соединения 277: бензил N-[3-[(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]пропил]карбамат



К суспензии бензил N-[3-[(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)-(2-
 5 нитрофенил)сульфонамино]пропил]карбамата - промежуточного соединения
 276 (810 мг, 1.15 ммоль) и карбоната цезия (749 мг, 2.30 ммоль) в *N,N*-
 диметилформамиде (40 мл) добавляли 4-метилбензолтиол (171 мг, 1.38 ммоль).
 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч.
 Растворитель упаривали при пониженном давлении. Реакционную смесь
 10 разбавляли этилацетатом и промывали водой и соевым раствором.
 Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и
 растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью
 колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси
 циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением
 15 бензил N-[3-[(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-
 ил)амино]пропил]карбамата - промежуточного соединения 277 в виде белого
 твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 535.1$, $t_R = 2.75$ мин

Получение промежуточного соединения 278: бензил N-[3-[(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)-метиламино]пропил]карбамат

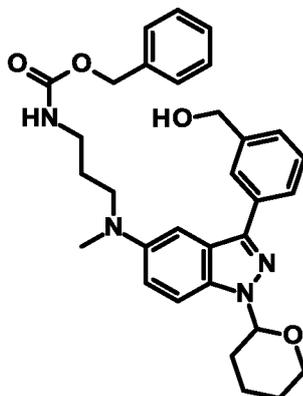


К раствору бензил N-[3-[(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)амино]пропил]карбамата - промежуточного соединения **277** (360 мг, 0.673 ммоль) в ацетонитриле (54 мл) добавляли формальдегид (37% раствор) (18 мл) и триацетоксиборогидрид натрия (570 мг, 2.69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, с получением бензил N-[3-[(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)-метиламино]пропил]карбамата –

15 промежуточного соединения **278** в виде коричневого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 549.2$, $t_R = 2.73$ мин

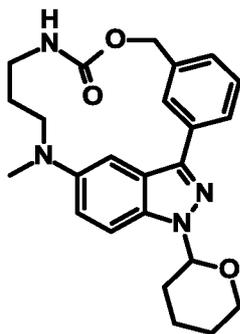
Получение промежуточного соединения 279: бензил N-[3-[[3-[3-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-метиламино]пропил]карбамат



К суспензии бензил N-[3-[(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)-метиламино]пропил]карбамата - промежуточного соединения **278** (150 мг, 0.273 ммоль) в 1,4-диоксане (2.2 мл) и воде (0.11 мл) добавляли [3-(гидроксиметил)фенил]бороновую кислоту (50 мг, 0.327 ммоль) и ортофосфат калия (173 мг, 0.819 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин и добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (15 мг, 0.0136 ммоль) и XPhos (13 мг, 0.0273 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом и водой. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 40/60, в качестве элюента с получением бензил N-[3-[[3-[3-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-метиламино]пропил]карбамата - промежуточного соединения **279** в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 529.4$, $t_R = 2.23$ мин

Получение промежуточного соединения 280: 14-метил-19-(оксан-2-ил)-8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он



К раствору бензил N-[3-[[3-[3-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-метиламино]пропил]карбамата - промежуточного соединения **279** (110 мг, 0.208 ммоль) в сухом ацетонитриле (30 мл) добавляли карбонат цезия (406 мг, 1.24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Суспензию фильтровали и промывали ацетонитрилом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением 14-метил-19-(оксан-2-ил)-8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-она - промежуточного соединения **280** в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 421.3$, $t_R = 2.59$ мин

Получение Примера 163: 14-метил-8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он



К раствору 14-метил-19-(оксан-2-ил)-8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-она - промежуточного соединения **280** (40 мг, 0.095 ммоль) в метаноле (1.8 мл) и воде (0.26 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (90 мг, 0.475 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Добавляли этилацетат. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом и органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента с получением 14-метил-8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-она - **примера 163** в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 337.1$, $t_R = 1.70$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 337.3$, $t_R = 2.12$ мин

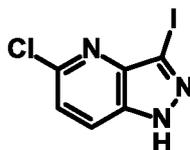
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.97 (1H, bs), 8.03 (1H, s), 7.98 - 7.94 (1H, m), 7.48 - 7.36 (2H, m), 7.23 - 7.20 (2H, m), 7.01 (1H, dd, $J=2.3, 9.1$ Гц), 5.45 - 5.26 (3H, m), 3.49-3.27 (4H, m), 3.06 - 3.05 (3H, s), 2.05 - 1.97 (2H, m) м.д.

Пример 164: (13R)-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20,22-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он



Пример 164 получали в соответствии с путем синтеза, описанным подробно ниже.

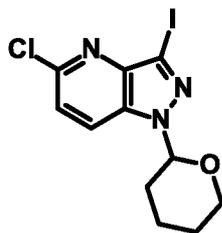
Получение промежуточного соединения 281: 5-хлор-3-йод-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



К раствору 5-хлор-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (1.0 г, 6.51 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли *N*-йодсукцинимид (1.75 г, 7.81 ммоль). Реакционную смесь нагревали под микроволновым облучением при 100°C в течение 25 мин. Растворитель частично упаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой и этилацетатом. После разделения, органический слой промывали насыщенным раствором тиосульфата натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением 5-хлор-3-йод-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина - промежуточного соединения **281** в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 279.9$, $t_R = 2.00$ мин

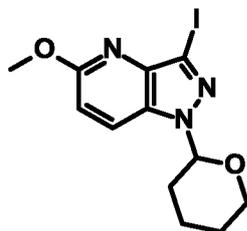
Получение промежуточного соединения 282: 5-хлор-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-*b*]пиридин



К раствору 5-хлор-3-йод-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридина - промежуточного соединения **281** (7.00 г, 25.05 ммоль) в дихлорметане (45 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (2.38 г, 12.53 ммоль) и затем 3,4-дигидро-2Н-пиран (4.11 мл, 45.09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и добавляли дополнительное количество дихлорметана. После отделения водный слой экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 75/25, в качестве элюента с получением 5-хлор-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-*b*]пиридина - промежуточного соединения **282** в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 364.0$, $t_R = 2.75$ мин

Получение промежуточного соединения 283: 3-йод-5-метокси-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-*b*]пиридин

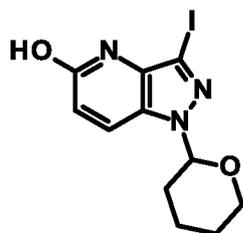


К раствору 5-хлор-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-*b*]пиридина - промежуточного соединения **282** (4.10 г, 11.28 ммоль) в сухом *N,N*-диметилформамиде (160 мл) добавляли гидрид натрия (60 % дисперсия в минеральном масле) (2.25 г, 56.38 ммоль) и метанол (2.28 мл, 56.38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь

охлаждали до комнатной температуры и осторожно гасили водой. Растворитель частично упаривали при пониженном давлении и добавляли воду и этилацетат. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 85/15, в качестве элюента с получением 3-йод-5-метокси-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-*b*]пиридина - промежуточного соединения **283** в виде бледно-желтого масла.

10 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 360.0$, $t_R = 2.82$ мин

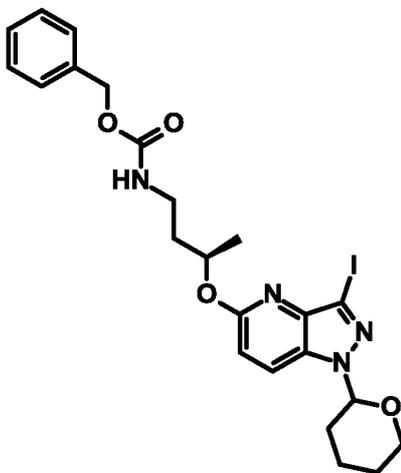
Получение промежуточного соединения 284: 3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ол



К раствору 3-йод-5-метокси-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-*b*]пиридина – промежуточного соединения **283** (1.73 г, 4.84 ммоль) в ацетонитриле (18 мл) и 1,2-дихлорэтаноле (18 мл) добавляли йодид натрия (2.17 г, 14.52 ммоль) и затем триметилхлорсилан (1.22 мл, 9.67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором тиосульфата натрия и этилацетатом. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол (3/1)), от 100/0 до 30/70, в качестве элюента. Полученное в результате твердое вещество растирали в ацетонитриле, фильтровали и сушили с получением 3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ола - промежуточного соединения **284** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 346.0$, $t_R = 1.85$ мин

Получение промежуточного соединения 285: бензил N-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)оксибутил]карбамат



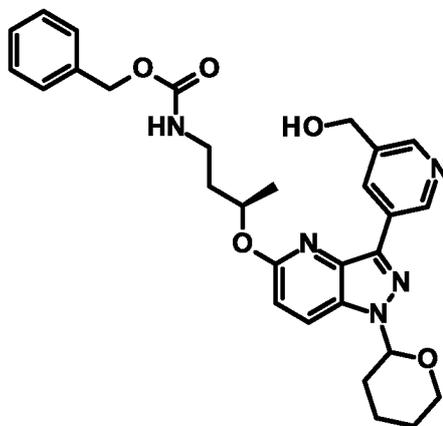
К раствору [(1S)-3-(бензилоксикарбониламино)-1-метилпропил]метансульфоната - промежуточного соединения **199** (783 мг, 2.6 ммоль) в сухом ацетонитриле (20 мл) добавляли карбонат цезия (1.3 г, 4.0 ммоль) и 3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридин-5-ол - промежуточное соединение **284** (702 мг, 2.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч.

10 Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и распределяли между водой и этилацетатом. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной

15 хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 40/60, в качестве элюента с получением бензил N-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)оксибутил]карбамата - промежуточного соединения **285** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 551.2$, $t_R = 3.17$ мин

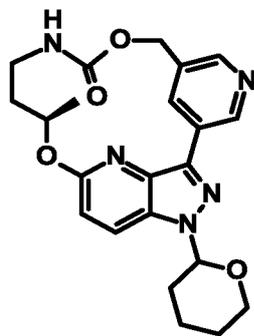
Получение промежуточного соединения 286: Бензил N-[(3R)-3-[3-[5-(гидроксиметил)-3-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил]оксибутил]карбамат



5 К суспензии бензил N-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-
b]пиридин-5-ил)оксибутил]карбамата - промежуточного соединения **285** (420 мг,
0.76 ммоль) в 1,4-диоксане (4.0 мл) и воде (0.2 мл) добавляли (5-(4,4,5,5-
тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)метанол (214 мг, 0.91
10 ммоль) и ортофосфат калия (484 мг, 2.28 ммоль). Реакционную смесь продували
аргоном в течение 10 мин, затем добавляли Xphos (36 мг, 0.08 ммоль) и
тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (44 мг, 0.04 ммоль). Реакционную смесь
перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 4 ч.
Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и
15 этилацетатом. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом и
объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над
безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном
давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на
силикагеле, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол (3/1)), от 90/10 до
50/50, в качестве элюента с получением бензил N-[(3R)-3-[3-[5-(гидроксиметил)-
20 3-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридин-5-
ил]оксибутил]карбамата - промежуточного соединения **286** в виде белой пены.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 532.3$, $t_R = 2.23$ мин

Получение промежуточного соединения 287: (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20,22-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он



5 К раствору бензил N-[(3R)-3-[3-[5-(гидроксиметил)-3-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил]оксибутил]карбамата -
 промежуточного соединения **286** (250 мг, 0.47 ммоль) в сухом ацетонитриле (80
 мл) добавляли карбонат цезия (919 мг, 2.82 ммоль). Реакционную смесь
 перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Суспензию фильтровали и соли
 10 промывали ацетонитрилом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении.
 Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле,
 используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента с
 получением (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20,22-
 пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-
 она - промежуточного соединения **287** в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 424.3, t_R = 2.17 мин

Получение Примера 164: (13R)-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20,22-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он



20 К раствору (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20,22-
 пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-
 она - промежуточного соединения **287** (200 мг, 0.47 ммоль) в метаноле (11 мл) и
 воде (1.6 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (446 мг, 2.35

ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и осторожно гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Добавляли этилацетат. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/(этилацетат-этанол (3-1)), от 80/20 до 20/80, в качестве элюента. Полученное в результате твердое вещество растирали в диэтиловом эфире, отфильтровывали и затем растворяли в смеси дихлорметан/метанол и упаривали при пониженном давлении с получением (13R)-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20,22-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-она - **примера 164** в виде белого твердого вещества.

15 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 340.3$, $t_R = 1.63$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 340.3$, $t_R = 1.97$ мин

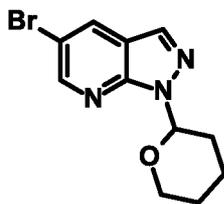
¹H ЯМР (400 МГц, *d*₆-ДМСО) δ 13.45 (1H, s), 9.19 - 9.18 (1H, m), 8.88 (1H, s), 8.46 - 8.44 (1H, m), 8.02 - 7.98 (1H, m), 7.87 - 7.82 (1H, m), 6.86 - 6.83 (1H, m), 5.57 - 5.46 (2H, m), 5.12 - 5.08 (1H, m), 3.46 - 3.40 (1H, m), 3.00 - 2.92 (1H, m), 2.45 (1H, d, J=14.3 Гц), 1.41 - 1.38 (4H, m) м.д.

20 **Пример 165:** (13R)-13-метил-8,14-диокса-10,17,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



25 Пример 165 получали в соответствии с путем синтеза, описанным подробно ниже.

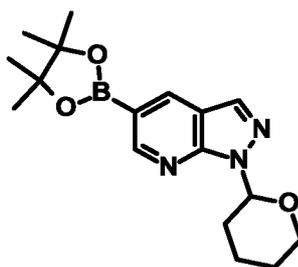
Получение промежуточного соединения 288: 5-бром-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-*b*]пиридин



К раствору 5-бром-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (3.96 г, 20.0 ммоль) и 3,4-дигидропирана (5.49 мл, 60.0 ммоль) в дихлорметане (45 мл) и ТГФ (15 мл) добавляли метансульфоновую кислоту (0.26 мл, 4.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. После отделения водный слой экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 5-бром-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-*b*]пиридина - промежуточного соединения **288** в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 282.0-284.0$, $t_R = 2.45$ мин

Получение промежуточного соединения 289: 1-тетрагидропиран-2-ил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин

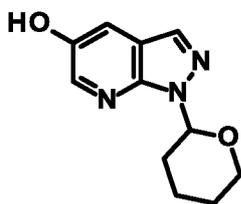


К дегазированной аргонной смеси 5-бром-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-*b*]пиридина - промежуточного соединения **288** (1.25 г, 4.43 ммоль), бис(пинаколато)дибора (2.81 г, 11.07 ммоль) и ацетата калия (1.30 г, 13.29 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (91 мг, 0.111 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 2 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и остаток

распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-тетрагидропиран-2-ил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[3,4-*b*]пиридина - промежуточного соединения **289** в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 330.3$, $t_R = 2.73$ мин

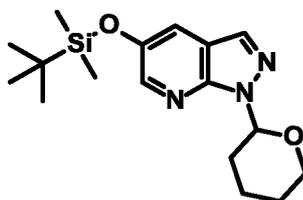
10 Получение промежуточного соединения 290: 1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ол



К раствору 1-тетрагидропиран-2-ил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[3,4-*b*]пиридина - промежуточного соединения **289** (6.0 г, 17.72 ммоль) в ТГФ (45 мл) и 1 н. водном растворе гидроксида натрия (45 мл) добавляли пероксид водорода (30 мас.% водный раствор, 2.0 мл, 53.166 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором тиосульфата натрия и разбавляли этилацетатом. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ола - промежуточного соединения **290** в виде коричневого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 220.3$, $t_R = 1.58$ мин

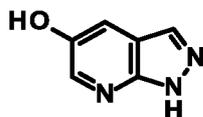
25 Получение промежуточного соединения 291: трет-бутилдиметил-(1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-илокси)силан



К раствору 1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ола - промежуточного соединения **290** (2.37 г, 17.59 ммоль) и имидазола (1.43 г, 21.11 ммоль) в ДМФА (18 мл) при 0°C добавляли *трет*-бутилдиметилсилилхлорид (2.91 г, 19.35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Растворители упаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутилдиметил-(1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-илокси)силана - промежуточного соединения **291** в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 334.2$, $t_R = 3.29$ мин

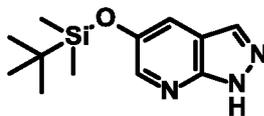
15 Получение промежуточного соединения 292: 1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ол



К раствору *трет*-бутилдиметил-(1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)оксисилана - промежуточного соединения **291** (4.69 г, 14.50 ммоль) в метаноле (60 мл) и воде (12 мл) добавляли моногидрат толуолсульфоновой кислоты (5.52 г, 29.01 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворители упаривали и остаток распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой промывали этилацетатом, собирали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии, используя смеси ацетонитрил/вода, от 10/90 до 50/50, в качестве элюента. Целевую фракцию концентрировали при пониженном давлении и растирали с диизопропиловым эфиром с получением 1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ола - промежуточного соединения **292** в виде бежевого твердого вещества.

30 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 136.1$, $t_R = 1.36$ мин

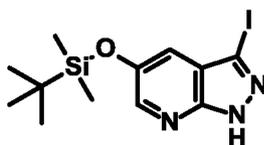
Получение промежуточного соединения 293: трет-бутилдиметил-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-илокси)силан



К раствору сырого 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ола - промежуточного соединения **292** (500 мг, 3.70 ммоль) в ДМФА (16 мл) последовательно добавляли имидазол (504 мг, 7.40 ммоль) и *tert*-бутилдиметилсилилхлорид (669 мг, 4.44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и этилацетат. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *tert*-бутилдиметил-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-илокси)силана - промежуточного соединения **293** в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 250.3$, $t_R = 2.73$ мин

Получение промежуточного соединения 294: трет-бутил-[(3-йод-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-илокси)-диметилсилан

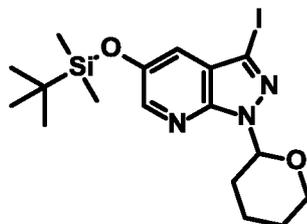


К раствору *tert*-бутилдиметил-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-илокси)силана - промежуточного соединения **293** (3.00 г, 12.03 ммоль) в ДМФА (60 мл) добавляли *N*-йодсукцинимид (3.24 г, 14.43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество *N*-йодсукцинимид (1.12 г, 5.0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч. Растворители упаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором тиосульфата натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, затем соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-[(3-йод-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)окси]-диметилсилана - промежуточного соединения **294** в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

5 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 376.2$, $t_R = 3.20$ мин

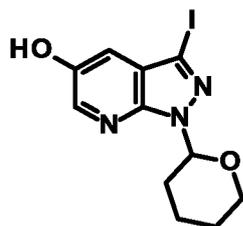
Получение промежуточного соединения 295: трет-бутил-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)оксидиметилсилан



К раствору *трет*-бутил-[(3-йод-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)окси]-
 10 диметилсилана - промежуточного соединения **294** (1.16 г, 3.10 ммоль) и ДНР (0.85 мл, 9.303 ммоль) в дихлорметане (12 мл) и ТГФ (4 мл) добавляли метансульфоновую кислоту (40 мкл, 0.62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. После отделения водный слой
 15 экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением
 20 *трет*-бутил-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)оксидиметилсилана - промежуточного соединения **295** в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 460.1$, $t_R = 3.67$ мин

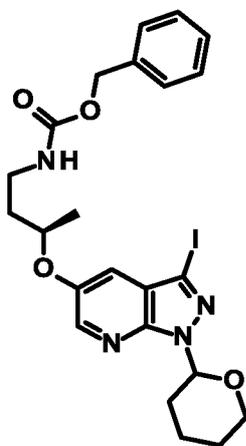
25 **Получение промежуточного соединения 296: 3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ол**



К раствору *трет*-бутил-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-
b]пиридин-5-ил)оксидиметилсилана - промежуточного соединения **295** (630 мг,
1.371 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0°C в течение 5 мин по каплям добавляли 1М
5 раствор ТВАФ в ТГФ (1.64 мл, 1.64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали
при 0°C в течение 5 мин, затем нагревали до комнатной температуры и
перемешивали в течение 16 ч. Растворители упаривали при пониженном
давлении и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным водным
10 раствором хлорида аммония. Водный слой экстрагировали этилацетатом и
объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили
над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при
пониженном давлении с получением 3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-
b]пиридин-5-ола - промежуточного соединения **296** в виде желтого твердого
вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной
очистки.

15 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 346.1$, $t_R = 2.17$ мин

Получение промежуточного соединения 297: бензил N-[(3R)-3-(3-йод-1-
тетрагидропиран-2-илпиразоло [3,4-b]пиридин-5-ил)оксибутил]карбамат

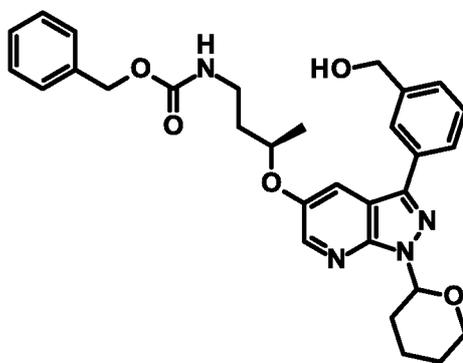


К раствору 3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-b]пиридин-5-ола -
20 промежуточного соединения **296** (270 мг, 0.781 ммоль) в ДМФА (4 мл)
добавляли карбонат цезия (382 мг, 1.17 ммоль). Реакционную смесь
перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем по каплям
добавляли раствор [(1S)-3-(бензилоксикарбониламино)-1-
метилпропил]метансульфоната - промежуточного соединения **199** (259 мг, 0.859
25 ммоль) в ДМФА (4 мл) в течение 2 мин. Реакционную смесь перемешивали при
комнатной температуре в течение 72 ч. Реакционную смесь фильтровали.

Добавляли этилацетат и воду. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил N-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)оксибутил]карбамата -

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 551.2$, $t_R = 3.06$ мин

Получение промежуточного соединения 298: бензил N-[(3R)-3-[3-(3-гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил]оксибутил]карбамат



К дегазированному аргонном раствору бензил N-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)оксибутил]карбамата -

промежуточного соединения **297** (260 мг, 0.472 ммоль), [3-(гидроксиметил)фенил]бороновой кислоты (79 мг, 0.52 ммоль), ортофосфата калия (301 мг, 1.41 ммоль) и XPhos (22 мг, 0.047 ммоль) в диоксане (4.75 мл) и воде (0.25 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)-палладий(0) (28 мг, 0.024 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь

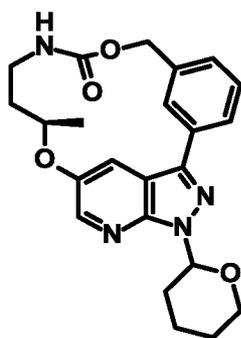
охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат и воду. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле,

используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением бензил N-[(3R)-3-[3-(3-(гидроксиметил)фенил)-1-тетрагидропиран-

2-илпиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил]оксибутил] карбамата - промежуточного соединения **298** в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 531.4$, $t_R = 2.82$ мин

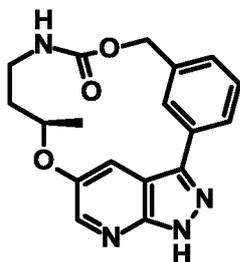
5 Получение промежуточного соединения 299: (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,17,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



К раствору бензил N-[(3R)-3-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил]оксибутил]карбамата –
 10 промежуточного соединения **298** (300 мг, 0.565 ммоль) в ацетонитриле (300 мл) добавляли гидроксид калия (159 мг, 2.82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и растворители упаривали при пониженном давлении. Остаток распределяли между этилацетатом и водой. После разделения, водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с
 15 помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента с получением (13R)-
 20 13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,17,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - промежуточного соединения **299** в виде бледно-желтой пены.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 423.2$, $t_R = 2.73$ мин

Получение Примера 165: (13R)-13-метил-8,14-диокса-10,17,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



5 К раствору (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,17,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - промежуточного соединения **299** (160 мг, 0.378 ммоль) в метаноле (3 мл) и воде (1 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (360 мг, 1.89 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение

10 16 ч. Растворители упаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

15 Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента. Целевые фракции концентрировали при пониженном давлении и растирали в смеси пентан/диэтиловый эфир (10/1) с получением (13R)-13-метил-8,14-диокса-10,17,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-

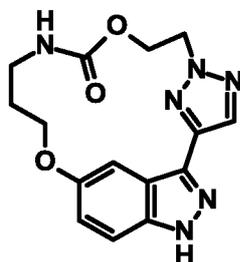
20 1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - **примера 165** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 339.3$, $t_R = 2.76$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 339.3$, $t_R = 2.75$ мин

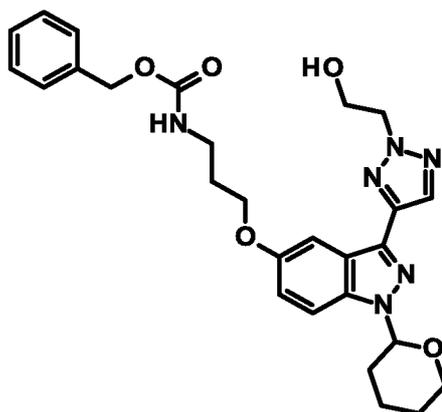
¹H ЯМР (400 МГц, *d*₆-ДМСО) δ 13.73 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 2.9$ Гц, 1H), 7.97 (dd, $J = 4.9, 7.2$ Гц, 1H), 7.87 (d, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 2.7$ Гц, 1H), 7.50 (t, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 5.79 - 5.74 (m, 1H), 4.83 (d, $J = 13.5$ Гц, 1H), 4.58 (dd, $J = 5.9, 10.5$ Гц, 1H), 3.60 - 3.56 (m, 1H), 2.91 (t, $J = 13.6$ Гц, 1H), 2.33 (t, $J = 12.7$ Гц, 1H), 1.45 (d, $J = 6.2$ Гц, 3H), 1.42 - 1.39 (m, 1H) м.д.

Пример 166: 8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



5 Пример 166 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме К.

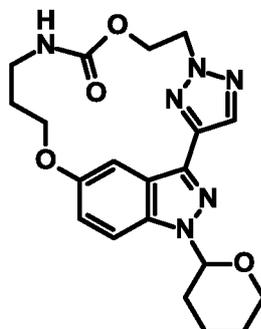
Получение промежуточного соединения 300: бензил N-[3-[3-[2-(2-гидроксиэтил)триазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамат



10 К перемешиваемой смеси 2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]этанола - промежуточного соединения **248** (443 мг, 1 ммоль) и карбоната цезия (977 мг, 3.24 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли раствор бензил N-(3-бромпропил)карбамата
15 (272 мг, 1.1 ммоль) в ацетонитриле (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Соли удаляли путем фильтрования, промывали ацетонитрилом и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 50/50 до 20/80, в качестве элюента с получением
20 бензил N-[3-[3-[2-(2-гидроксиэтил)триазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата - промежуточного соединения **300** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 521.3$, $t_R = 2.64$ мин

Получение промежуточного соединения 301: 19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



5

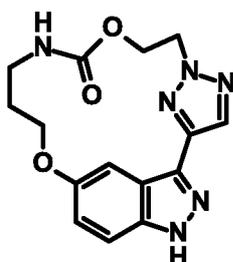
К раствору бензил N-[3-[3-[2-(2-гидроксиэтил)триазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата - промежуточного соединения **300** (230 мг, 0.44 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (50 мл) добавляли карбонат цезия (860 мг, 2.65 ммоль). Суспензию перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 48 ч. Суспензию фильтровали и соли промывали ацетонитрилом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 50/50 до 30/70, с получением 19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-она - промежуточного соединения **301** в виде белого твердого вещества.

15

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 413.2$, $t_R = 2.33$ мин

Получение Примера 166: 8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он

20



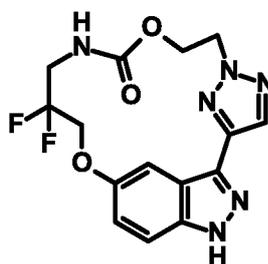
К суспензии 19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-она - промежуточного соединения **301** (50 мг, 0.12 ммоль) в метаноле (7 мл) и воде (1 мл) добавляли моногидрат пара-толуолсульфоновой кислоты (115 мг, 0.6 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 6 ч. Метанол частично удаляли при пониженном давлении и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃, доводя значение pH до основного. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5 в качестве элюента. Твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром, отфильтровывали и сушили с получением 8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-она - **примера 166** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 329.2, t_R = 1.72 мин

ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 329.2, t_R = 1.75 мин

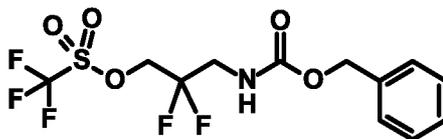
¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 13.15 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.69 (1H, t, J=6.1 Гц), 7.53 - 7.45 (2H, m), 6.98 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 4.84 - 4.79 (2H, m), 4.53 (2H, dd, J=2.9, 5.2 Гц), 4.31 - 4.24 (2H, m), 3.09 - 3.06 (2H, m), 1.91 - 1.85 (2H, m) м.д.

Пример 167: 12,12-дифтор-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



Пример 167 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме К.

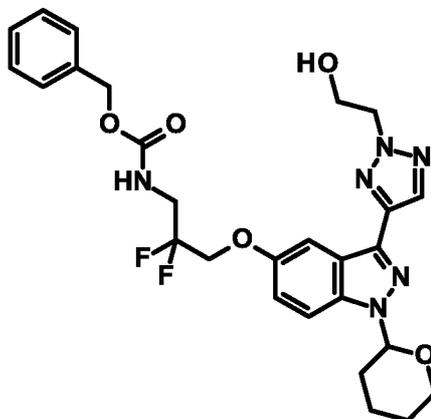
Получение промежуточного соединения 302: [3-(бензилоксикарбониламино)-2,2-дифторпропил]трифторметансульфонат



К раствору бензил N-(2,2-дифтор-3-гидроксипропил)карбамата -
 5 промежуточного соединения **213** (2.63 г, 10.725 ммоль) и триэтиламина (2.97 мл,
 21.45 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при 0°C в атмосфере аргона по каплям
 добавляли Tf₂O (2.65 мл, 16.088 ммоль) в течение 5 мин. Реакционную смесь
 перемешивали при 0°C в течение 5 мин и при комнатной температуре в течение
 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и слои разделяли.
 10 Водный слой экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои
 промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия,
 фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением
 сырого [3-(бензилоксикарбониламино)-2,2-
 дифторпропил]трифторметансульфоната - промежуточного соединения **302** в
 15 виде коричневого масла. Продукт использовали на следующей стадии без
 дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆ ДМСО) δ 7.38 - 7.32 (m, 5H), 5.14 - 5.06 (m, 3H), 3.64
 (dt, J = 6.5, 14.5 Гц, 2H), 3.14 - 3.07 (m, 1H). [1 лабильный протон не был виден в
 этом растворителе]

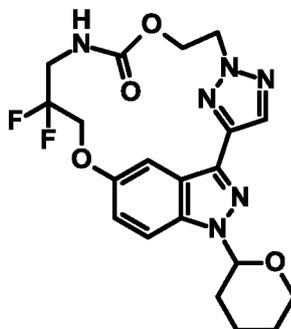
20 **Получение промежуточного соединения 303: бензил N-[2,2-дифтор-3-[3-
 [2-(2-гидроксиэтил)триазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-
 ил]оксипропил]карбамат**



К смеси 3-[2-(2-гидроксиэтил)триазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола (210 мг, 0.638 ммоль) и [[3-(бензилоксикарбониламино)-2,2-дифторпропил]трифторметансульфоната - промежуточного соединения **302** (361 мг, 0.957 ммоль) в сухом ацетонитриле (20 мл) в атмосфере аргона добавляли карбонат цезия (249 мг, 0.766 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество [[3-(бензилоксикарбониламино)-2,2-дифторпропил]трифторметансульфоната - промежуточного соединения **302** (361 мг, 0.957 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 70°C. Добавляли дополнительное количество [[3-(бензилоксикарбониламино)-2,2-дифторпропил]трифторметансульфоната - промежуточного соединения **302** (361 мг, 0.957 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении, добавляли этилацетат и воду, слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, с получением бензил N-[2,2-дифтор-3-[3-[2-(2-гидроксиэтил)триазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата - промежуточного соединения **303** в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 557.4$, $t_R = 2.66$ мин

Получение промежуточного соединения 304: 12,12-дифтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он

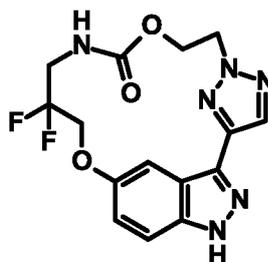


Перемешиваемый раствор бензил N-[2,2-дифтор-3-[3-[2-(2-гидроксиэтил)триазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата – промежуточного соединения **303** (240 мг, 0.431

ммоль) и карбоната цезия (844 мг, 2.59 ммоль) в ацетонитриле (42 мл) нагревали при температуре кипения в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали и соли промывали ацетонитрилом. Затем фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 70/30 до 50/50, в качестве элюента с получением 12,12-дифтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-она - промежуточного соединения **304** в виде кремового твердого вещества.

10 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 449.1$, $t_R = 2.45$ мин

Получение Примера 167: 12,12-дифтор-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



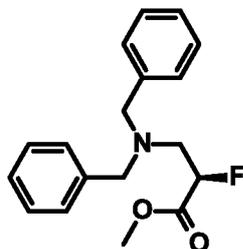
15 К суспензии 12,12-дифтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-она - промежуточного соединения **304** (85 мг, 0.19 ммоль в метаноле (12 мл) и воде (1.7 мл) добавляли моногидрат пара-толуолсульфоновой кислоты (180 мг, 0.948 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 16 ч.

20 Метанол частично удаляли при пониженном давлении и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃, доводя значение pH до основного. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc и органический экстракт промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали в дихлорметане и

25 отфильтровывали. Полученное твердое вещество перекристаллизовывали из ацетонитрила с получением 12,12-дифтор-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-она - **примера 167** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 365.1$, $t_R = 1.89$ мин

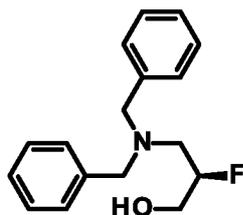
Получение промежуточного соединения 306: метил (2R)-3-(дибензиламино)-2-фторпропаноат



К раствору DAST (1 мл, 7.91 ммоль) в сухом ТГФ (15 мл) при комнатной
 5 температуре медленно добавляли раствор метил (2S)-2-(дибензиламино)-3-
 гидроксипропаноата - промежуточного соединения **305** (2.15 г, 7.19 ммоль) в
 сухом ТГФ (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной
 температуре в течение 30 мин. Добавляли ледяную воду и этилацетат.
 Органический слой промывали 5% водным раствором NaHCO_3 , затем соляным
 10 раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и
 концентрировали с получением метил (2R)-3-(дибензиламино)-2-фторпропаноата
 - промежуточного соединения **306** в виде желтого вязкого масла. Продукт
 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 302.3$, $t_R = 2.81$ мин

15 **Получение промежуточного соединения 307: (2R)-3-(дибензиламино)-2-фторпропан-1-ол**

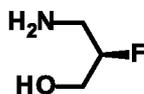


К дегазированному раствору борогидрида лития (302 мг, 7.97 ммоль) в
 сухом ТГФ (10 мл) при -10°C по каплям добавляли раствор метил (2R)-3-
 20 (дибензиламино)-2-фторпропаноата - промежуточного соединения **306** (2 г, 6.64
 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл). Смеси давали нагреться до комнатной температуры
 и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили
 насыщенным водным раствором хлорида аммония. Смесь экстрагировали
 этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным
 25 сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.
 Сырой продукт растворяли в 2 М хлористоводородной кислоте (9 мл, до $\text{pH} = 2$)

и водный слой промывали диэтиловым эфиром. Водный слой подщелачивали приблизительно до $\text{pH} = 10$ насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Сырой продукт растворяли в этаноле и фильтровали, затем фильтрат концентрировали с получением (2R)-3-(дибензиламино)-2-фторпропан-1-ола - промежуточного соединения **307** в виде белого вязкого масла.

ЖХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 274.3$, $t_R = 1.32$ мин

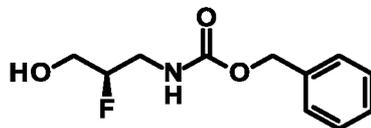
10 Получение промежуточного соединения 308: (2R)-3-амино-2-фторпропан-1-ол



К раствору (2R)-3-(дибензиламино)-2-фторпропан-1-ола - промежуточного соединения **307** (1.55 г, 5.68 ммоль) в этаноле (20 мл) при комнатной температуре добавляли гидроксид палладий с загрузкой 10 мас. % (155 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (2R)-3-амино-2-фторпропан-1-ола - промежуточного соединения **308** в виде желтой жидкости. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

20 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.62 - 4.5 (1H, m), 3.9 (1H, m), 3.84 (1H, m), 3.1 (1H, m), 3.04 (1H, m), 2.0 (3H, br).

Получение промежуточного соединения 309: бензил N-[(2R)-2-фтор-3-гидроксипропил]карбамат



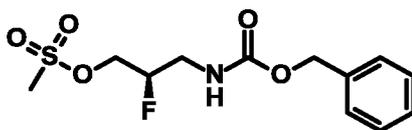
25 К раствору (2R)-3-амино-2-фторпропан-1-ола - промежуточного соединения **308** (541 мг, 5.68 ммоль) в смеси ТГФ (9 мл) и воды (9 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (525 мг, 6.25 ммоль). Суспензию охлаждали до 0°C , по каплям добавляли бензилхлорформиат (0.89 мл, 6.25 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные

30

органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/EtOAc, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением бензил N-[(2R)-2-фтор-3-гидроксипропил]карбамата - промежуточного соединения **309** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+Na]^+ = 250.1$, $t_R = 1.79$ мин

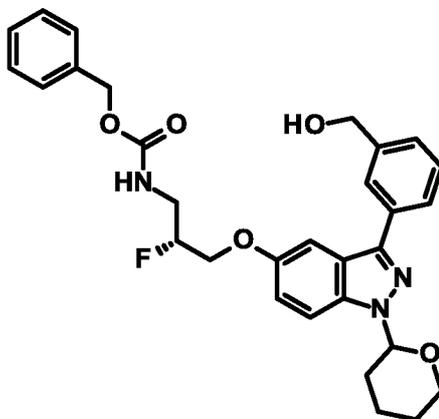
Получение промежуточного соединения 310: [(2R)-3-(бензилоксикарбониламино)-2-фторпропил]метансульфонат



К раствору бензил N-[(2R)-2-фтор-3-гидроксипропил]карбамата - промежуточного соединения **309** (726 мг, 3.2 ммоль) в дихлорметане (13 мл) добавляли триэтиламин (0.89 мл, 6.4 ммоль). При 0°C добавляли метансульфонилхлорид (0.32 мл, 4.16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления раствора хлорида аммония и смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением [(2R)-3-(бензилоксикарбониламино)-2-фторпропил]метансульфоната - промежуточного соединения **310** в виде оранжевого масла. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 306.1$, $t_R = 2.15$ мин

Получение промежуточного соединения 311: бензил N-[(2R)-2-фтор-3-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамат



5 К смеси 3-[3-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола (518 мг, 1.60 ммоль) в ДМФА (18 мл) добавляли карбонат цезия (1.04 г, 3.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Добавляли [(2R)-3-(бензилоксикарбониламино)-2-фторпропил]метансульфонат - промежуточное

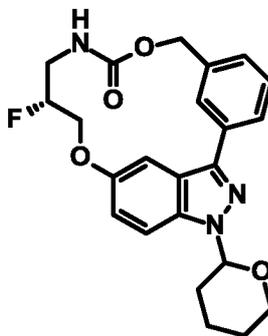
10 перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Реакционную смесь фильтровали и промывали этилацетатом. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью колоночной

15 хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением бензил N-[(2R)-2-фтор-3-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-

ил]оксипропил]карбамата - промежуточного соединения **311** в виде белого масла, которое кристаллизовалось при комнатной температуре.

20 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 534.2$, $t_R = 2.83$ мин

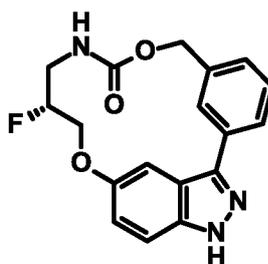
Получение промежуточного соединения 312: (12R)-12-фтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



5 К раствору бензил N-[(2R)-2-фтор-3-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата – промежуточного соединения **311** (167 мг, 0.31 ммоль) в сухом ацетонитриле (16 мл) при комнатной температуре одной порцией добавляли тонкоизмельченный гидроксид калия (87 мг, 1.55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при
10 комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, промывали ацетонитрилом и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением
15 (12R)-12-фтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - промежуточного соединения **312** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 426.4$, $t_R = 2.76$ мин

20 **Получение Примера 168: (12R)-12-фтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он**



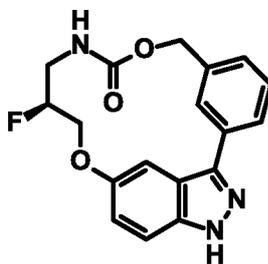
К раствору (12R)-12-фтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - промежуточного соединения **312** (116 мг, 0.27 ммоль) в метаноле (4.6 мл) и воде (0.8 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (259 мг, 1.36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 5 ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток 10 очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента. Кремовое твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром, отфильтровывали и сушили с получением (12R)-12-фтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - **примера 168** в виде белого порошка.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 342.2, t_R = 2.08 мин

ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 342.3, t_R = 2.07 мин

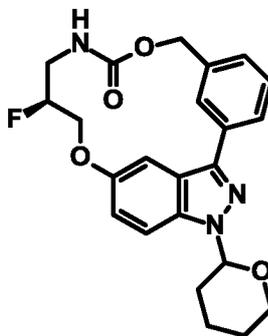
¹H ЯМР (400 МГц, *d*₆-ДМСО) δ 13.21 (1H, s), 8.05 (1H, t, J=5.7 Гц), 7.86 (1H, d, J=7.9 Гц), 7.77 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=8.5 Гц), 7.49 (1H, t, J=7.5 Гц), 7.31 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J=9.2, 2.2 Гц), 5.80 (1H, m), 5.16 (1H, m), 4.85 (1H, m), 4.61 (1H, m), 4.35 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.11 (1H, m) м.д.

Пример 169: (12S)-12-фтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



25 Пример 169 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме E, и в соответствии с методиками, аналогичными описанным для получения примера 168.

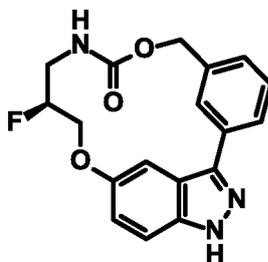
Получение промежуточного соединения 313: (12S)-12-фтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



- 5 К раствору бензил N-[(2S)-2-фтор-3-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата (0.265 г, 0.50 ммоль) в сухом ацетонитриле (32 мл) при комнатной температуре одной порцией добавляли тонкоизмельченный гидроксид калия (140 мг, 2.50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч.
- 10 Реакционную смесь фильтровали и промывали ацетонитрилом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 90/10 до 50/50, в качестве элюента с получением (12S)-12-фтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-
- 15 1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - промежуточного соединения **313** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 426.2$, $t_R = 2.78$ мин

- 20 **Получение Примера 169: (12S)-12-фтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он**



К раствору (12S)-12-фтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-

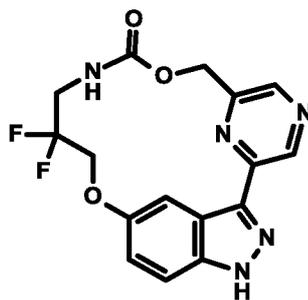
гептаен-9-она - промежуточного соединения **313** (115 мг, 0.27 ммоль) в метаноле (4.6 мл) и воде (0.8 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (259 мг, 1.36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента. Белое твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром, отфильтровывали и сушили с получением (12S)-12-фтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - **примера 169** в виде белого порошка.

ЖХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 342.2$, $t_R = 2.08$ мин

ЖХМС метод G: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 342.2$, $t_R = 2.07$ мин

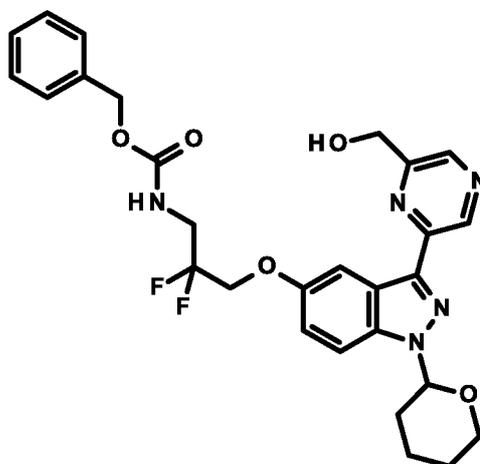
¹H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.21 (1H, s), 8.05 (1H, t, $J = 5.7$ Гц), 7.86 (1H, d, $J = 7.9$ Гц), 7.77 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J = 8.5$ Гц), 7.49 (1H, t, $J = 7.5$ Гц), 7.31 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.08 (1H, dd, $J = 9.2, 2.2$ Гц), 5.80 (1H, m), 5.16 (1H, m), 4.85 (1H, m), 4.61 (1H, m), 4.35 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.11 (1H, m) м.д.

Пример 170: 12,12-Дифтор-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Пример **170** получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме К.

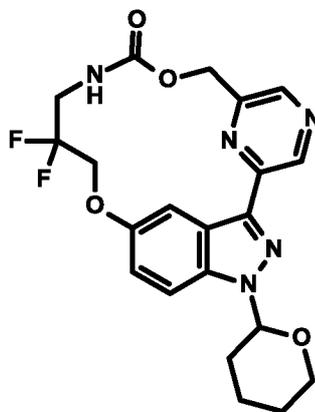
Получение промежуточного соединения 314: бензил N-[2,2-дифтор-3-[3-[6-(гидроксиметил)пиразин-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамат



5 К смеси 3-[6-(гидроксиметил)пиразин-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола (125 мг, 0.38 ммоль) и [3-(бензилоксикарбониламино)-2,2-дифторпропил]трифторметансульфоната (158 мг, 0.42 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли карбонат калия (157 мг, 1.14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и
 10 промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 99/1 до 50/50, в качестве элюента с получением бензил N-[2,2-дифтор-3-[3-[6-(гидроксиметил)пиразин-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-
 15 ил]оксипропил]карбамата **314** в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 554.2$, $t_R = 2.75$ мин

Получение промежуточного соединения 315: 12,12-дифтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



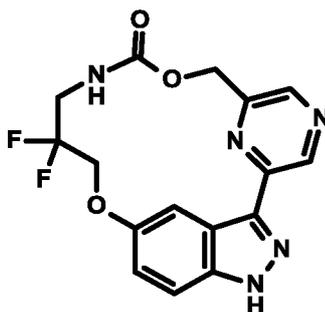
5 К перемешиваемому раствору бензил *N*-[2,2-дифтор-3-[3-[6-(гидроксиметил)пиразин-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата **314** (57 мг, 0.11 ммоль) в ацетонитриле (12 мл) добавляли карбонат цезия (208 мг, 0.64 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 24 ч.

10 Реакционную смесь фильтровали и промывали ацетонитрилом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 70/30 до 50/50, в качестве элюента с получением 12,12-дифтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-

15 1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она **315** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 446.1$, $t_R = 2.50$ мин

Получение примера 170: 12,12-дифтор-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



20

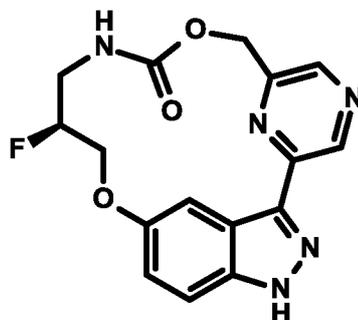
К раствору 12,12-дифтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она **315** (13 мг, 0.029 ммоль) в метаноле (0.55 мл) и воде (85 мкл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (28 мг, 0.145 ммоль).
 5 Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Добавляли дополнительные количества моногидрата *n*-толуолсульфоновой кислоты (28 мг, 0.145 ммоль), метанола (0.55 мл) и воды (85 мкл), и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором NaHCO₃. После отделения
 10 водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента. Полученное в
 15 результате твердое вещество растирали с дихлорметаном, отфильтровывали и сушили с получением 12,12-дифтор-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - **примера 170** в виде белого порошка.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 362.2, t_R = 1.88 мин

20 ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 362.2, t_R = 1.85 мин

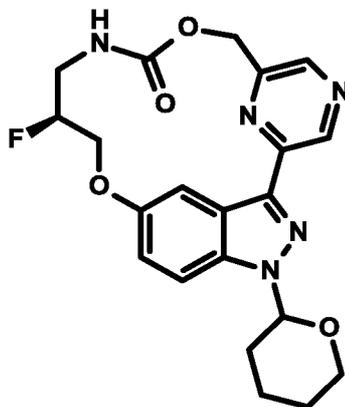
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 13.57 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.19 (1H, t, J=6.6 Гц), 8.00 (1H, d, J=1.1 Гц), 7.55 (1H, d, J=8.9 Гц), 7.14 (1H, dd, J=2.6, 9.0 Гц), 4.73 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.51 (2H, s) м.д.

Пример 171: (12S)-12-Фтор-8,14-диокса-4,10,19,20,23-
 25 пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он



Пример 171 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме К.

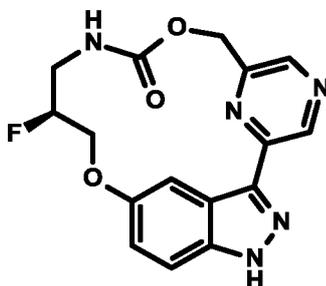
Получение промежуточного соединения 316: (12S)-12-фтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он



К смеси 3-[6-(гидроксиметил)пиразин-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола (195 мг, 0.597 ммоль) и бензил [(2S)-3-(бензилоксикарбониламино)-2-фторпропил]метансульфоната (260 мг, 0.66 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли карбонат калия (247 мг, 1.79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 2 ч, и затем в течение ночи. Добавляли дополнительное количество карбоната цезия (583 мг, 1.79 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 3 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента с получением (12S)-12-фтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-она **316** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод J: $[M+H]^+ = 428.4$, $t_R = 3.58$ мин

Получение примера 171: (12S)-12-фтор-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он



5 К раствору полученного (12S)-12-фтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-она **316** (30 мг, 0.07 ммоль) в метаноле (3 мл) и воде (1 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (67 мг, 0.35 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение ночи.

10 Добавляли дополнительное количество моногидрата *n*-толуолсульфоновой кислоты (67 мг, 0.35 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 6 ч, и затем при 60°C в течение 72 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором NaHCO₃. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои

15 промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью NH₂ колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента. Полученное в результате твердое вещество последовательно растирали с горячим метанолом,

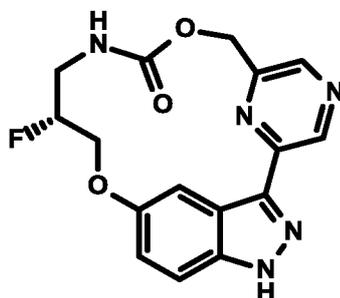
20 затем горячей водой, фильтровали и сушили с получением (12S)-12-фтор-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-она - **примера 171** в виде кремового порошка.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 344.2, t_R = 1.87 мин

ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 344.2, t_R = 1.88 мин

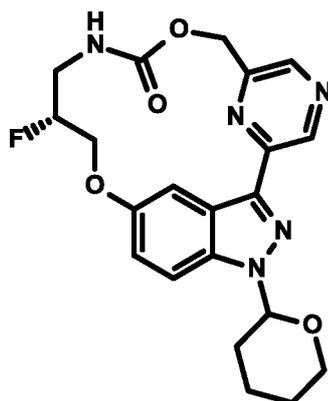
25 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.59 (1H, s), 9.30-9.29 (1H, m), 8.56 - 8.54 (1H, m), 8.04-8.00 (1H, m), 7.73-7.71 (1H, m), 7.61-7.58 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Гц), 5.78-4.92 (3H, m), 4.74-4.58 (1H, m), 4.41-4.28 (1H, m), 3.56-3.47 (1H, m), 3.14 (1H, s) м.д.

Пример 172: (12R)-12-фтор-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он



5 Пример 172 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме К.

Получение промежуточного соединения 317: бензил N-[(2R)-2-фтор-3-{3-[6-(гидроксиметил)пиразин-2-ил]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ил}окси)пропил]карбамат



10 К раствору 3-[6-(гидроксиметил)пиразин-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола (400 мг, 1.23 ммоль) и [(2R)-3-(бензилоксикарбониламино)-2-фторпропил]метансульфоната (460 мг, 1.36 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли карбонат цезия (1.2 г, 3.69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали
15 при нагревании с обратным холодильником в течение 4 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с
20 помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента с получением (12R)-12-фтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20,23-

пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-она **317** в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 428.4.2$, $t_R = 2.48$ мин

Получение примера 172: (12R)-12-фтор-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он



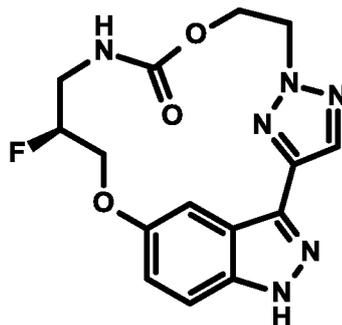
К раствору (12R)-12-фтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-она **317** (291 мг, 0.681 ммоль) в метаноле (25 мл) и воде (8 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (647 мг, 3.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 72 ч. Добавляли дополнительное количество моногидрата *n*-толуолсульфоновой кислоты (647 мг, 3.4 ммоль), и смесь перемешивали при 75°C в течение 2 ч. Растворители упаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором NaHCO₃. После отделения водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью NH₂ колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента. Полученное в результате твердое вещество растирали с горячей водой, отфильтровывали и сушили с получением (12R)-12-фтор-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-она - **примера 172** в виде кремового твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 344.3$, $t_R = 1.80$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 344.2$, $t_R = 1.80$ мин

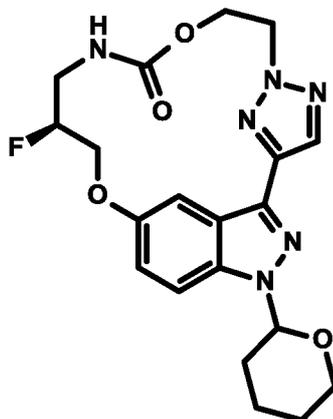
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.59 (1H, s), 9.30 (1H, s), 8.56-8.54 (1H, m), 8.02 (1H, t, J=5.0 Гц), 7.73-7.71 (1H, m), 7.62-7.58 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Гц), 5.78-4.92 (3H, m), 4.73-4.58 (1H, m), 4.40-4.28 (1H, m), 3.52-3.48 (1H, m), 3.14 (1H, s) м.д.

5 **Пример 173:** **(12S)-12-фтор-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он**



10 Пример 173 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме О.

Получение промежуточного соединения 318: **(12S)-12-фтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он**



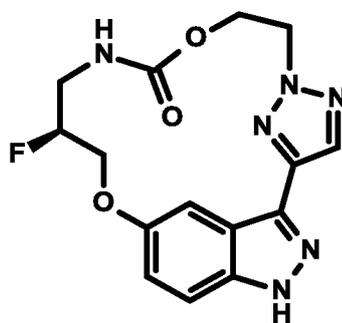
15 К смеси 3-[2-(2-гидроксиэтил)триазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола (250 мг, 0.759 ммоль) и [(2S)-3-(бензилоксикарбониламино)-2-фторпропил]метансульфоната (348 мг, 1.14 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли карбонат цезия (743 мг, 2.28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 6 ч.

20 Растворители упаривали при пониженном давлении. Остаток распределяли

между этилацетатом и водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученное в результате твердое вещество растирали с метанолом, отфильтровывали и сушили с получением (12S)-12-фтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-она **318** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 431.4$, $t_R = 2.46$ мин

Получение примера 173: (12S)-12-фтор-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он



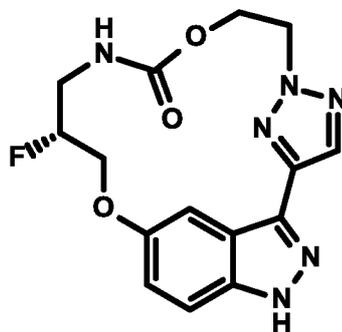
К раствору (12S)-12-фтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-она **318** (130 мг, 0.302 ммоль) в метаноле (12 мл) и воде (4 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (287 мг, 1.51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 8 ч. Метанол упаривали при пониженном давлении. Полученное в результате твердое вещество растирали с насыщенным водным раствором NaHCO₃ и отфильтровывали, затем промывали водой и сушили с получением (12S)-12-фтор-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-она - **примера 173** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 347.3$, $t_R = 1.82$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 347.3$, $t_R = 1.75$ мин

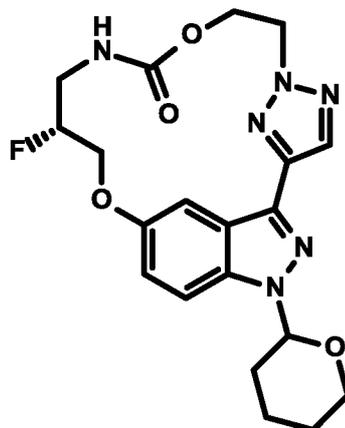
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.24 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.88-7.84 (1H, m), 7.55-7.51 (1H, m), 7.39 (1H, d, J=2.1 Гц), 7.08 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Гц), 4.94-4.43 (6H, m), 4.35-4.24 (1H, m), 3.47-3.42 (1H, m), 3.20-3.11 (1H, m) м.д.

Пример 174: (12R)-12-фтор-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он



5 Пример 174 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме О.

Получение промежуточного соединения 319: (12R)-12-фтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он



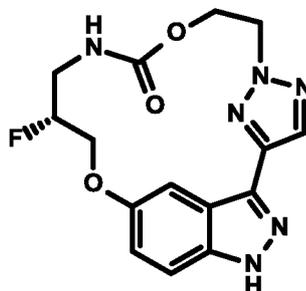
10 К раствору 3-[2-(2-гидроксиэтил)триазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола (345 мг, 1.05 ммоль) и [(2R)-3-(бензилоксикарбониламино)-2-фторпропил]метансульфоната (530 мг, 0.482 ммоль) в ацетонитриле (70 мл) добавляли карбонат цезия (1.03 г, 3.15 ммоль). Реакционную смесь

15 перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 8 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растирали с метанолом, отфильтровывали, промывали метанолом и сушили с получением

20 **319** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 431.4$, $t_R = 2.44$ мин

Получение примера 174: (12R)-12-фтор-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он



5

К раствору (12R)-12-фтор-19-(оксан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-она **319** (230 мг, 0.534 ммоль) в метаноле (24 мл) и воде (8 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (508 мг, 2.67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Растворители упаривали при пониженном давлении. Полученное в результате твердое вещество растирали с насыщенным водным раствором NaHCO₃. После фильтрование твердое вещество промывали водой и сушили с получением (12R)-12-фтор-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-она - **примера 174** в виде кремового твердого вещества.

15

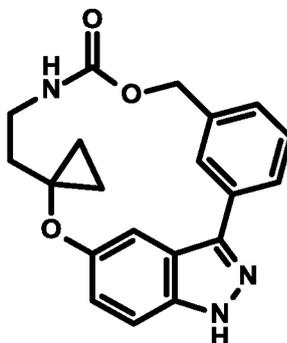
ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 347.2$, $t_R = 1.82$ мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+ = 347.3$, $t_R = 1.75$ мин

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.24 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.89-7.83 (1H, m), 7.57-7.46 (1H, m), 7.40-7.37 (1H, m), 7.15-7.05 (1H, m), 4.93-4.85 (1H, m), 4.81-4.57 (4H, m), 4.49-4.43 (1H, m), 4.36-4.23 (1H, m), 3.50-3.41 (1H, m), 3.21-3.12 (1H, m) м.д.

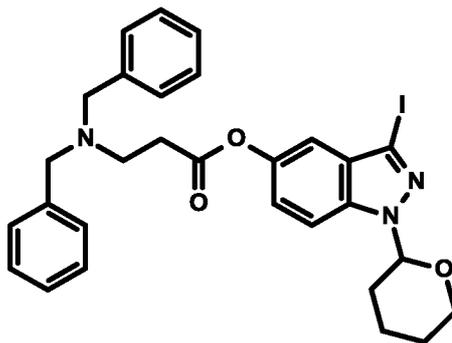
20

Пример 175: 8',14'-Диокса-10',19',20'-триазаспиро[циклопропан-1,13'-тетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикозан]-1'(20'),2'(23'),3',5',15'(22'),16',18'(21')-гептаен-9'-он



5 Пример 175 получали в соответствии с путем синтеза, описанным подробно ниже.

Получение промежуточного соединения 320: (3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)3-(дипенил амино)пропаноат



10 К раствору гидрохлорида 3-(дипениламино)пропановой кислоты (864 мг, 2.83 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли *N*-этил-*N,N*-диизопропиламин (1.47 мл, 8.50 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем добавляли гидрохлорид *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида (1.088 г, 5.67 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (867 мг, 5.67 ммоль) и 3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ол (1.46 г, 4.25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь выливали в воду и затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, водой, насыщенным водным раствором хлорида аммония, затем соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле,

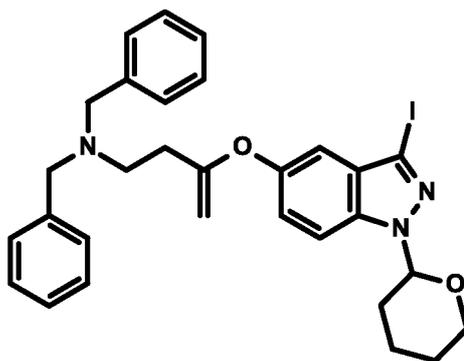
15

20

используя смеси циклогексан/этилацетат, от 99/1 до 80/20, в качестве элюента с обеспечением (3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)-3-(дибензиламино)пропаноата **320** в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 596.1$, $t_R = 2.73$ мин

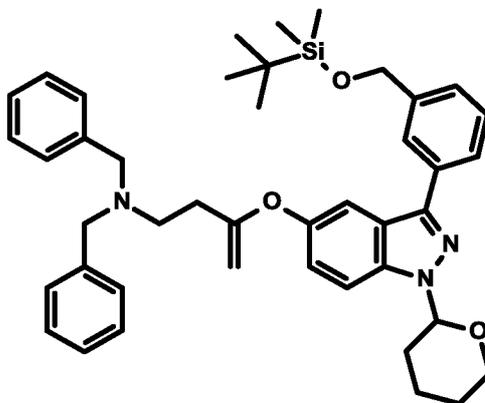
5 **Получение промежуточного соединения 321: N,N-дибензил-3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксибут-3-ен-1-амин**



К раствору (3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)-3-(дибензиламино)пропаноата **320** (1.541 г, 2.59 ммоль) в сухом ТГФ (15 мл) при 10 0°C по каплям добавляли реагент Теббе (0.5 М раствор в толуоле) (6.22 мл, 3.11 ммоль). Реакционной смеси давали достичь КТ и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду со льдом, затем добавляли 1М водный раствор гидроксида натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над 15 безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 99/1 до 80/20, в качестве элюента с получением N,N-дибензил-3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксибут-3-ен-1-амин **321** в виде бесцветного масла.

20 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 594.1$, $t_R = 2.65$ мин

Получение промежуточного соединения 322: *N,N*-дибензил-3-[3-[3-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибут-3-ен-1-амин



5 К дегазированному раствору *N,N*-дибензил-3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксибут-3-ен-1-амина **321** (642 мг, 1.08 ммоль), *трет*-бутилдиметил-[[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метокси]силана (487 мг, 1.40 ммоль) и ортофосфата калия (686 мг, 3.24 ммоль) в диоксане (5.35 мл) и воде (1.50 мл) добавляли

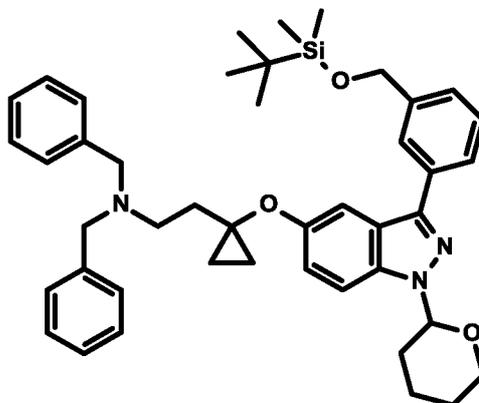
10 тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (57 мг, 0.05 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (52 мг, 0.11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, соляным раствором, сушили над безводным сульфатом

15 магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 85/15, в качестве элюента с получением *N,N*-дибензил-3-[3-[3-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибут-3-ен-1-амина **322** в виде слегка

20 желтоватого масла.

ЖХМС метод J: $[M+H]^+ = 688.6$, $t_R = 5.42$ мин

Получение промежуточного соединения 323: *N,N*-дибензил-2-[1-[3-[3-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксициклопропил]этанамин



5 В закупоренной пробирке дегазировали сухой DCE (20 мл), и затем добавляли диэтилцинк (1 М в гептане) (2.43 мл, 2.43 ммоль) и диодметан (210 мкл, 2.43 ммоль) при КТ. Раствор перемешивали при КТ в течение 5 мин. По каплям добавляли раствор *N,N*-дибензил-3-[3-[3-[[трет-

10 ил]оксибут-3-ен-1-амин]а **322** (745 мг, 1.06 ммоль) в сухом DCE (20 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 16.5 ч. В отдельной колбе в атмосфере аргона дегазировали сухой DCE (20 мл) и затем в течение 5 мин добавляли 1М раствор диэтилцинка в гептане (2.43 мл, 2.43 ммоль) и диодметан (210 мкл, 2.43 ммоль) при КТ. Полученную в результате

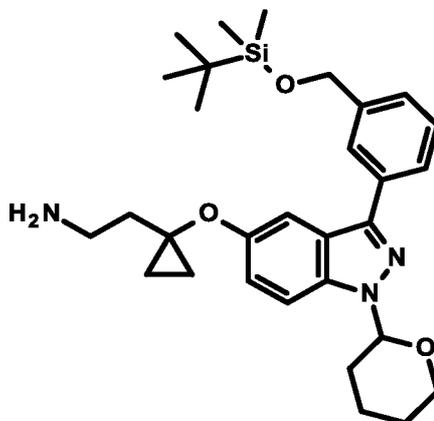
15 суспензию добавляли к исходной реакционной смеси и общей смеси давали перемешиваться при КТ в течение ночи. Реакционную смесь гасили путем выливания на водный раствор хлорида аммония, и затем экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при

20 пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 85/15, в качестве элюента с получением *N,N*-дибензил-2-[1-[3-[3-[[трет-

бутил(диметил)силил]оксиметил]фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксициклопропил]этанамин **323** в виде бесцветного масла.

25 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 702.4$, $t_R = 3.14$ мин

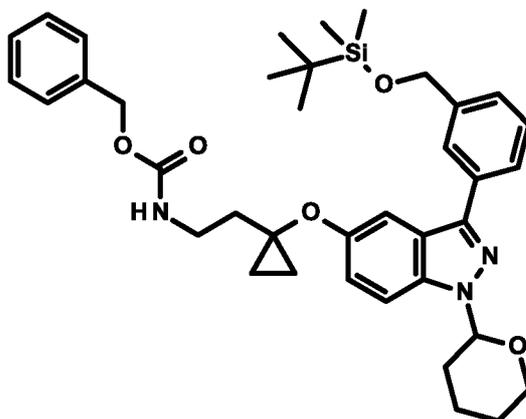
Получение промежуточного соединения 324: 2-[1-[3-[3-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксициклопропил]этанамин



5 К раствору *N,N*-дибензил-2-[1-[3-[3-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксициклопропил]этанамин **323** (210 мг, 0.30 ммоль) в метаноле (3 мл) и дихлорметане (3 мл) при КТ добавляли гидроксид палладия на угле с загрузкой 10 мас. % (5 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 10 КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, промывали этилацетатом и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[1-[3-[3-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксициклопропил]этанамин **324** в виде белой пены, которую использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

15 ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 522.5$, $t_R = 2.68$ мин

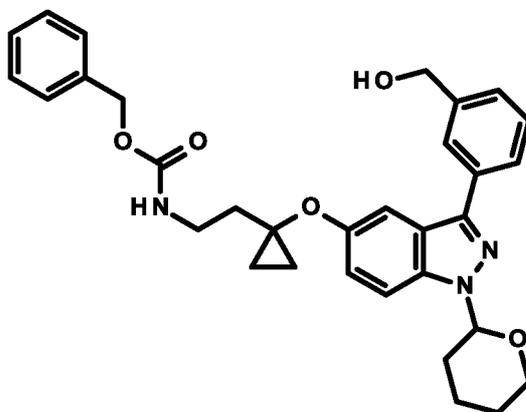
Получение промежуточного соединения 325: бензил *N*-[2-[1-[3-[3-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксициклопропил]этил]карбамат



К раствору 2-[1-[3-[3-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксициклопропил]этанамин **324** (156 мг, 0.30 ммоль) в ТГФ (2 мл) и воде (1.5 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (28 мг, 0.33 ммоль). Суспензию охлаждали до 0°C и по каплям добавляли бензилхлорформиат (50 мкл, 0.33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Раствор разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 85/15, в качестве элюента с получением бензил *N*-[2-[1-[3-[3-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксициклопропил]этил]карбамата **325** в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 656.3$, $t_R = 3.89$ мин

15 Получение промежуточного соединения 326: бензил *N*-[2-[1-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксициклопропил]этил]карбамат

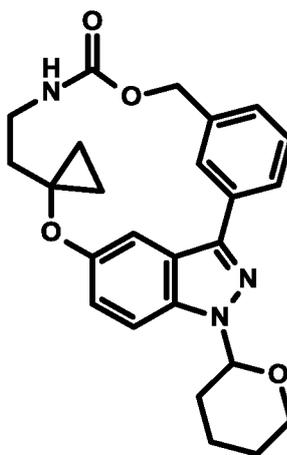


К раствору бензил *N*-[2-[1-[3-[3-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксициклопропил]этил]карбамата **325** (90 мг, 0.14 ммоль) в ТГФ (1.5 мл) при КТ по каплям добавляли фторид тетрабутиламмония (1.0 М в ТГФ) (0.15 мл, 0.15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и перемешивали в течение 20 мин. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении с получением бензил *N*-[2-[1-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксициклопропил]этил]карбамата **326** в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

5 ЖХМС метод J: $[M+H]^+ = 542.4$, $t_R = 4.57$ мин

Получение промежуточного соединения 327: 19'-(оксан-2-ил)-8',14'-диокса-10',19',20'-триазаспиро[циклопропан-1,13'-тетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикозан]-1'(20'),2'(23'),3',5',15'(22'),16',18'(21')-гептаен-9'-он



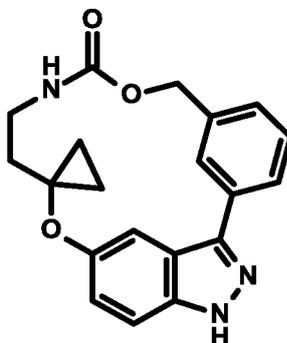
10

К раствору бензил *N*-[2-[1-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксициклопропил]этил]карбамата **326** (65 мг, 0.12 ммоль) в сухом ацетонитриле (10 мл) при КТ одной порцией добавляли гидроксид калия (33 мг, 0.60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, затем промывали этилацетатом и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 19'-(оксан-2-ил)-8',14'-диокса-10',19',20'-триазаспиро[циклопропан-1,13'-тетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикозан]-1'(20'),2'(23'),3',5',15'(22'),16',18'(21')-гептаен-9'-она **327** в виде белого твердого вещества.

20

ЖХМС метод J: $[M+H]^+ = 434.4$, $t_R = 4.43$ мин

Получение примера 175: **8',14'-диокса-10',19',20'-**
триазаспиро[циклопропан-1,13'-тетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикозан]-
1'(20'),2'(23'),3',5',15'(22'),16',18'(21')-гептаен-9'-он



5 К раствору 19'-(оксан-2-ил)-8',14'-диокса-10',19',20'-
 триазаспиро[циклопропан-1,13'-тетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикозан]-
 1'(20'),2'(23'),3',5',15'(22'),16',18'(21')-гептаен-9'-она **327** (41 мг, 0.095 ммоль) в
 метаноле (2 мл) и воде (0.3 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой
 10 кислоты (90 мг, 0.47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в
 течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным
 водным раствором NaHCO₃. После отделения водный слой экстрагировали
 дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным
 раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали
 при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ,
 15 используя смесь дихлорметан/метанол 95/5 в качестве элюента с получением
 8',14'-диокса-10',19',20'-триазаспиро[циклопропан-1,13'-
 тетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикозан]-1'(20'),2'(23'),3',5',15'(22'),16',18'(21')-
 гептаен-9'-она - **примера 175** в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 350.1, t_R = 2.30 мин

20 ЖХМС метод G: [M+H]⁺ = 350.2, t_R = 2.18 мин

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C): 12.85 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.86 (1H, d, *J* = 7.6 Гц), 7.51 (1H, d, *J* = 2.0 Гц), 7.49-7.40 (3H, m), 7.30-7.27 (1H, m), 6.90 (1H, dd, *J* = 2.3, 9.1 Гц), 5.27 (2H, s), 3.01-2.95 (2H, m), 2.58-2.52 (2H, m), 1.13-1.11 (2H, m), 0.79-0.75 (2H, m) м.д.

25 В Таблице 1 приведены номер примера, название по номенклатуре ИУРАС и
 общая схема, в соответствии с которой были получены соединения.

Таблица 1

Номер примера	Название по номенклатуре IUPAC	Общая схема
Пример 1	8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема А
Пример 2	10-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема А
Пример 3	4-фтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема А
Пример 4	8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема В
Пример 5	8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема А
Пример 6	10-(пропан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема А
Пример 7	8,14-диокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема В
Пример 8	4-метокси-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 9	4-бром-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема D
Пример 10	5-фтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема Е
Пример 11	5-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема F
Пример 12	4-(пирролидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 13	4-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 14	4-{2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил}-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 15	4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-	Схема С

	триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	
Пример 16	4-(морфолин-4-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 17	4-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 18	4-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема F
Пример 19	5-метокси-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема F
Пример 20	4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 21	4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 22	7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 23	4-[4-(2-метоксиэтил)пиперидин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 24	9,14-диокса-11,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-10-он	Схема С
Пример 25	4-[(3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 26	4-[(2-метоксиэтил)(метил)амино]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 27	4-хлор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема F
Пример 28	4-фтор-5-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема G
Пример 29	4,5-дифтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема F

Пример 30	5-бром-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 31	4-(4-метилпиперазин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 32	4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 33	1-{9-оксо-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-4-ил} пиперидин-4-карбонитрил	Схема С
Пример 34	4-[4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 35	4-(азетидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 36	4-(пиперидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема А
Пример 37	4-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема А
Пример 38	4-[4-(морфолин-4-ил)пиперидин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 39	4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема А
Пример 40	4-[(2S,5S)-2,5-диметилморфолин-4-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 41	4-[(морфолин-4-ил)метил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 42	4-[(пирролидин-1-ил)метил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 43	4-[(пирролидин-1-ил)метил]-8,14-диокса-10,19,20-	Схема С

	триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	
Пример 44	4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 45	5-(морфолин-4-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 46	4-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема А
Пример 47	4-(диэтиламино)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема А
Пример 48	4-циклопропил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 49	5-(4-метилпиперазин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 50	13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 51	8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он	Схема С
Пример 52	4-[метил(оксетан-3-ил)амино]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 53	4-[(диметиламино)метил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 54	4,10-диметил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема F
Пример 55	4-(пропан-2-илокси)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема F
Пример 56	4-фтор-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема А
Пример 57	4-[1-(оксетан-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 58	4-(3-метилпиперидин-1-ил)-8,14-диокса-	Схема С

	10,19,20- триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза- 1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	
Пример 59	4-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-8,14- диокса-10,19,20- триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза- 1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 60	4-фтор-8,14-диокса-10,19,20- триазапентацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .1 ^{7,10} .0 ^{18,21}]тетракоз а-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Синтез описан подробно
Пример 61	4-(оксолан-3-ил)-8,14-диокса-10,19,20- триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза- 1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема А
Пример 62	(13S)-13-метил-8,14-диокса-10,19,20- триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза- 1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Пример 63	(13R)-13-метил-8,14-диокса-10,19,20- триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза- 1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Пример 64	4-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-8,14-диокса- 10,19,20- триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза- 1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Пример 65	(7S)-7-метил-8,14-диокса-10,19,20- триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза- 1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Пример 66	4-[2-(морфолин-4-ил)этокси]-8,14-диокса- 10,19,20- триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза- 1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема F
Пример 67	4-(2-метоксиэтил)-8,14-диокса-10,19,20- триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза- 1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема А
Пример 68	(7R)-7-метил-8,14-диокса-10,19,20- триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза- 1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Пример 69	5-циклопропил-8,14-диокса-10,19,20- триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза- 1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 70	4-(2-метоксиэтокси)-8,14-диокса-10,19,20- триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза- 1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема F
Пример 71	4-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20- триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза- 1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 72	11-метил-8,14-диокса-10,19,20- триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза- 1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 73	4-(3-оксоморфолин-4-ил)-8,14-диокса-10,19,20- триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-	Схема С

	1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	
Пример 74	4-(2-оксопирролидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Пример 75	5-(2-оксопирролидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Пример 76	4-(2-метилпирролидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Пример 77	2-{9-оксо-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-4-ил}ацетонитрил	Схема С
Пример 78	(11R) или (11S)-11-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Пример 79	(11R) или (11S)-11-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Пример 80	4-этинил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Пример 81	4-(пиперазин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема А
Пример 82	4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема А
Пример 83	11-(метоксиметил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Пример 84	8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он	Схема К
Пример 85	11-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он	Схема С
Пример 86	12-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема Е
Пример 87	11-этил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема Е
Пример 88	4-фтор-5,7-диметил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-	Схема А

	1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	
Пример 89	4-фтор-5-метокси-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема А
Пример 90	5-фтор-4,7-диметил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема А
Пример 91	8,14-диокса-10,19,20-триазапентацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .1 ^{7,10} .0 ^{18,21}]тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Синтез описан подробно
Пример 92	13-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема В
Пример 93	12-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он	Схема С
Пример 94	7-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он	Схема С
Пример 95	5-фтор-4-метокси-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема А
Пример 96	(7R,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Пример 97	(13R)-13-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он	Схема С
Пример 98	8,15-диокса-4,10,20,21-тетраазапентацикло[14.5.2.1 ^{2,6} .1 ^{10,13} .0 ^{19,22}]пентакоза-1(21),2(25),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен-9-он	Схема N
Пример 99	8,14-диокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он	Схема J
Пример 100	(13R) или (13S)-4-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Пример 101	(13R) или (13S)-4-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Пример 102	(13R)-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Пример 103	6-циклопропил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он	Схема В
Пример 104	7-этил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-	Схема G

	1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	
Пример 105	(13R)-13-метил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема В
Пример 106	(7R,13R)-4-фтор-7,13-диметил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 107	7-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема Н
Пример 108	(7R)- или (7S)-4-фтор-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема А
Пример 109	(7R)- или (7S)-4-фтор-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема А
Пример 110	6-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он	Схема В
Пример 111	7-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема Н
Пример 112	6-(пропан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он	Схема В
Пример 113	(13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он	Схема С
Пример 114	(13R)-13-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема К
Пример 115	(7R)- или (7S)-7-этил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема G
Пример 116	(7R)- или (7S)-7-этил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема G
Пример 117	(13R)-13-метил-8,14-диокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема К
Пример 118	6-(оксан-4-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он	Схема В
Пример 119	4-этил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),15,17,21-пентаен-9-он	Схема В
Пример 120	(13R)-23-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-	Схема С

	триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	
Пример 121	9,14-диокса-4,5,11,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-10-он	Схема А
Пример 122	4-этил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он	Схема В
Пример 123	3,9,15-триокса-4,11,20,21-тетраазатетрацикло[14.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),4,16,18,22-гексаен-10-он	Схема М
Пример 124	(13R)-16-фтор-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 125	(13R)-4-хлор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема К
Пример 126	8,14-диокса-2,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),3,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он	Схема А
Пример 127	(13R)-4-метокси-13-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема К
Пример 128	(13R)-13-метил-9-оксо-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-5-карбонитрил	Схема В
Пример 129	(13R)-13-метил-4-(пирролидин-1-ил)-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Синтез описан подробно
Пример 130	(7R,13R)- или (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Синтез описан подробно
Пример 131	(7R,13R)- или (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема К
Пример 132	(13R)-16-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 133	(13R)-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема К
Пример 134	8,14-диокса-4-тиа-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15,17,21-гексаен-9-он	Схема L
Пример 135	8,14-диокса-3-тиа-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-	Схема L

	1(20),2(23),4,15,17,21-гексаен-9-он	
Пример 136	(7R,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема К
Пример 137	(13R)-4-[(3R)-3-метоксипирролидин-1-ил]-13-метил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема К
Пример 138	(13R)-16-хлор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема К
Пример 139	(13R)-13,16-диметил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема К
Пример 140	(13R)-13-метил-8,14-диокса-3,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема В
Пример 141	8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема I
Пример 142	8-окса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Синтез описан подробно
Пример 143	(13R)-5-метокси-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема O
Пример 144	(13R)-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,6(23),15,17,21-гексаен-5,9-дион	Деметилирование примера 143
Пример 145	4-метил-8,14-диокса-3,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он	Схема L
Пример 146	(13R)-16-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема O
Пример 147	7,13-диокса-4-тиа-9,18,19,22-тетраазатетрацикло[12.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{17,20}]докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-он	Схема L
Пример 148	(13R)-4,13-диметил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема O
Пример 149	8,14-диокса-23-тиа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он	Схема L
Пример 150	(7S,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема К

Пример 151	(13R)-13-метил-9-оксо-8,14-диокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрил	Схема О
Пример 152	12,12-дифтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Пример 153	(13R)-17-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Пример 154	(7S,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Синтез описан подробно
Пример 155	(7R,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема К
Пример 156	(13S)-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема К
Пример 157	(13R)-13-метил-8,14-диокса-10,19,20,22-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Пример 158	(12R)-4,12-диметил-7,13-диокса-4,9,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{17,20}]докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-он	Схема К
Пример 159	(13R)-13-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гексаен-9-он	Схема О
Пример 160	(13R)-13-метил-8,14-диокса-23-гиа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15,17,21-гексаен-9-он	Схема L
Пример 161	(13R)-4,13-диметил-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он	Схема L
Пример 162	(13R)-13-метил-8,14-диокса-10,16,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Синтез описан подробно
Пример 163	14-метил-8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Синтез описан подробно
Пример 164	(13R)-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20,22-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Синтез описан подробно
Пример 165	(13R)-13-метил-8,14-диокса-10,17,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Синтез описан подробно
Пример 166	8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-	Схема К

	1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он	
Пример 167	12,12-дифтор-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он	Схема К
Пример 168	(12R)-12-фтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема Е
Пример 169	(12S)-12-фтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема Е
Пример 170	12,12-дифтор-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема К
Пример 171	(12S)-12-фтор-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема К
Пример 172	(12R)-12-фтор-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема К
Пример 173	(12S)-12-фтор-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он	Схема О
Пример 174	(12R)-12-фтор-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он	Схема О
Пример 175	8',14'-диокса-10',19',20'-триазаспиро[циклопропан-1,13'-тетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикозан]-1'(20'),2'(23'),3',5',15'(22'),16',18'(21')-гептаен-9'-он	Синтез описан подробно

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ПРИМЕР А: Анализ LRRK2 киназной активности

Протокол

5 LRRK2 киназные реакции проводили в 384-луночных белых полистирольных планшетах в конечном объеме 6 мкл, используя набор для анализа киназной активности ADP-Glo™ (Promega Corp.). Соединение и субстраты (пептид LRRK-тид и АТФ) в буфере для анализа сначала распределяли по лункам. Затем запускали киназную реакцию путем добавления

10 рекомбинантного белка LRRK2 человека. После инкубации в течение 1 ч при 37°C, ферментативную реакцию останавливали путем добавления 6 мкл реактива ADP-Glo Reagent-1 и выполнения дополнительной инкубации в течение 40 минут при 23°C (истощение остаточного АТФ). Заключительную инкубацию в течение 30 минут после добавления 12 мкл реактива Reagent-2 (превращение

15 АДФ в АТФ и реакция люциферина/люциферазы) выполняли перед регистрацией люминесцентного сигнала (многомодовый планшет-ридер EnVision™ - PerkinElmer, Inc.). Данные для 10 отдельных концентраций тестируемых соединений (N=2) подгоняли (XLfit™ - ID Business Solutions Ltd) с получением значений IC₅₀ (концентрация соединения, приводящая к 50%

20 ингибированию эталонной ферментативной активности).

Соединения

Соединения растворяли до концентрации 5 мМ в ДМСО. При необходимости, растворы обрабатывали ультразвуком в ультразвуковой ванне.

25 В таблице 2 представлены значения IC₅₀ соединений в соответствии с изобретением, полученные с использованием вышеупомянутого анализа киназной активности. Активности представлены в виде обозначений +++, ++ и +, которые имеют следующие значения:

+++ означает IC₅₀ < 10 нМ

++ означает 10 нМ ≤ IC₅₀ < 100 нМ

30 + означает 100 нМ ≤ IC₅₀ < 1 мкМ.

Таблица 2

Номер примера	IC ₅₀ LRRK2 wt ADP-Glo	Номер примера	IC ₅₀ LRRK2 wt ADP-Glo
Пример 1	+++	Пример 89	+
Пример 2	++	Пример 90	+++

Номер примера	IC ₅₀ LRRK2 wt ADP-Glo	Номер примера	IC ₅₀ LRRK2 wt ADP-Glo
Пример 3	+++	Пример 91	+++
Пример 4	+++	Пример 92	+++
Пример 5	+++	Пример 93	+++
Пример 6	++	Пример 94	+++
Пример 7	+++	Пример 95	+++
Пример 8	+++	Пример 96	+++
Пример 9	+++	Пример 97	+++
Пример 10	+++	Пример 98	+++
Пример 11	+++	Пример 99	+++
Пример 12	+++	Пример 100	+++
Пример 13	+++	Пример 101	+++
Пример 14	+++	Пример 102	+++
Пример 15	+++	Пример 103	+++
Пример 16	+++	Пример 104	++
Пример 17	+++	Пример 105	+++
Пример 18	+++	Пример 106	+++
Пример 19	+++	Пример 107	+++
Пример 20	+++	Пример 108	++
Пример 21	+++	Пример 109	+++
Пример 22	+++	Пример 110	+++
Пример 23	+++	Пример 111	++
Пример 24	++	Пример 112	++
Пример 25	+++	Пример 113	+++
Пример 26	+++	Пример 114	+++
Пример 27	+++	Пример 115	+
Пример 28	+++	Пример 116	+++
Пример 29	+++	Пример 117	+++
Пример 30	+++	Пример 118	+
Пример 31	+++	Пример 119	++
Пример 32	+++	Пример 120	+
Пример 33	+++	Пример 121	+
Пример 34	+++	Пример 122	+++
Пример 35	+++	Пример 123	+++
Пример 36	+++	Пример 124	+++
Пример 37	+++	Пример 125	+++
Пример 38	+++	Пример 126	++
Пример 39	+++	Пример 127	+++
Пример 40	+++	Пример 128	+++
Пример 41	+++	Пример 129	+++
Пример 42	+++	Пример 130	++
Пример 43	++	Пример 131	+++
Пример 44	+++	Пример 132	+++
Пример 45	+++	Пример 133	+++
Пример 46	+++	Пример 134	+++
Пример 47	+++	Пример 135	+++
Пример 48	+++	Пример 136	+++

Номер примера	IC ₅₀ LRRK2 wt ADP-Glo	Номер примера	IC ₅₀ LRRK2 wt ADP-Glo
Пример 49	++	Пример 137	+++
Пример 50	+++	Пример 138	+++
Пример 51	+++	Пример 139	+++
Пример 52	+++	Пример 140	++
Пример 53	++	Пример 141	+
Пример 54	+++	Пример 142	+++
Пример 55	+++	Пример 143	+++
Пример 56	+++	Пример 144	+++
Пример 57	+++	Пример 145	+
Пример 58	+++	Пример 146	+++
Пример 59	+++	Пример 147	+++
Пример 60	+++	Пример 148	+++
Пример 61	+++	Пример 149	+++
Пример 62	+++	Пример 150	++
Пример 63	+++	Пример 151	+++
Пример 64	+++	Пример 152	+++
Пример 65	++	Пример 153	+++
Пример 66	+++	Пример 154	++
Пример 67	+++	Пример 155	+++
Пример 68	+++	Пример 156	+++
Пример 69	+++	Пример 157	+++
Пример 70	+++	Пример 158	++
Пример 71	+++	Пример 159	+++
Пример 72	+++	Пример 160	+++
Пример 73	+++	Пример 161	++
Пример 74	+++	Пример 162	+++
Пример 75	+++	Пример 163	+++
Пример 76	+++	Пример 164	+++
Пример 77	+++	Пример 165	+++
Пример 78	+++	Пример 166	+++
Пример 79	+++	Пример 167	+++
Пример 80	+++	Пример 168	+++
Пример 81	+++	Пример 169	+++
Пример 82	+++	Пример 170	+++
Пример 83	+++	Пример 171	+++
Пример 84	++	Пример 172	+++
Пример 85	++	Пример 173	+++
Пример 86	+++	Пример 174	+++
Пример 87	+++	Пример 175	+++
Пример 88	++		

ПРИМЕР В: Фармацевтическая композиция: Таблетки

Соединение, выбранное из Примеров 1 – 175,

из расчета на 1000 таблеток, содержащих его в дозировке 5 мг 5 г

Пшеничный крахмал 20 г

5 Маисовый крахмал 20 г

Лактоза 30 г

Стеарат магния 2 г

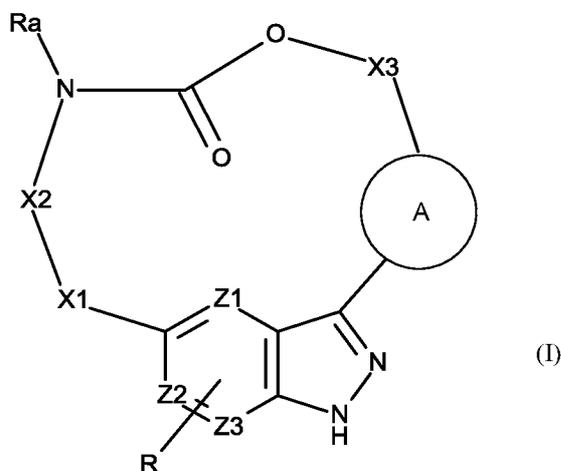
Силикагель 1 г

Гидроксипропилцеллюлоза 2 г

10

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



5 где:

◆ R представляет собой атом водорода, атом галогена или алкильную группу,

◆ Z1, Z2, Z3 каждый независимо представляет собой атом углерода или азота, при этом подразумевается, что 6-членный цикл, содержащий Z1, Z2 и Z3, может иметь 0, 1 или 2 атома азота,

◆ -X1- отсутствует или представляет собой -O-, -S- или -N(R'a)-, где R'a представляет собой атом водорода или алкильную группу,

◆ -X2- представляет собой алкандиильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, одинаковыми или разными, выбранными из атомов галогена, полигалогеналкильной группы, алкоксигруппы, гидроксигруппы, аминогруппы, алкиламиногруппы, диалкиламиногруппы и цианогруппы,

при этом подразумевается, что атом углерода в альфа-положении к -N(Ra), и атом углерода в альфа-положении к -X1-, когда -X1- представляет собой -O-, -S- или -N(R'a)-, не может быть замещен гетероатомом кислорода или азота,

◆ -X3- представляет собой алкандиильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, одинаковыми или разными, выбранными из атомов галогена, полигалогеналкильной группы, алкоксигруппы, гидроксигруппы, аминогруппы, алкиламиногруппы, диалкиламиногруппы, цианогруппы, циклоалкильной группы и гетероциклоалкильной группы,

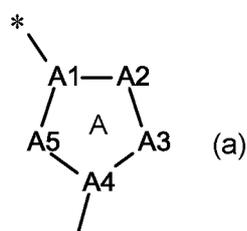
при этом подразумевается, что атом углерода в альфа-положении к -O-, и атом углерода в альфа-положении к A1, когда A1 представляет собой атом азота, не может быть замещен гетероатомом кислорода или азота,

♦ Ra представляет собой атом водорода или алкильную группу,

5 при этом подразумевается, что когда Ra представляет собой алкильную группу, один атом углерода группы Ra может быть присоединен к атому углерода группы -X2- или к атому углерода группы -X3- с образованием циклического фрагмента, содержащего 5 или 6 кольцевых членов,

♦ A представляет собой

10 - ароматическую или частично гидрированную циклическую группу формулы (a):



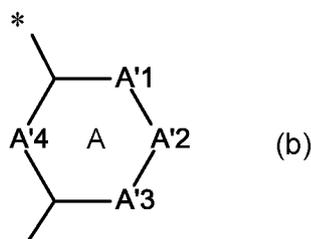
где

15 ✓ A1, A4 каждый независимо представляет собой атом углерода или атом азота,

✓ A2, A3, A5 каждый независимо представляет собой атом углерода, атом кислорода, атом серы или атом азота,

при этом подразумевается, что A1, A2, A3, A4 и A5 не могут одновременно представлять собой гетероатом,

20 - или ароматическую или частично гидрированную циклическую группу формулы (b):



где A'1, A'2, A'3, A'4 каждый независимо представляет собой атом углерода или атом азота,

25 при этом подразумевается, что * означает, что данная связь присоединена к

группе X3,

где ароматическая или частично гидрированная циклическая группа А, определенная таким образом, необязательно замещена одним или несколькими заместителями, одинаковыми или разными, выбранными из атомов галогена, алкильной группы, алкоксигруппы, гидроксигруппы, оксогруппы, алкоксиалкильной группы, алкоксиалкоксигруппы, полигалогеналкильной группы, полигалогеналкоксигруппы, гетероциклоалкильной группы, гетероциклоалкилалкильной группы, (алкоксиалкил)(алкил)аминогруппы, аминогруппы, алкиламиногруппы, диалкиламиногруппы, циклоалкильной группы, (гетероциклоалкил)(алкил)аминогруппы, диалкиламиноалкильной группы, гетероциклоалкилалкоксигруппы, цианогруппы и цианоалкильной группы, и

где гетероциклоалкильная и циклоалкильная группы, определенные таким образом, могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкильной группы, атомов галогена, полигалогеналкильной группы, полигалогеналкоксигруппы, алкоксигруппы, алкоксиалкильной группы, гидроксигруппы, цианогруппы и оксогруппы,

его энантиомеры, диастереоизомеры, таутомеры, рацематы, гидраты, сольваты, N-оксиды, изотопные производные, дейтерированные производные и их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

2. Соединение по пункту 1, где R представляет собой атом водорода.
3. Соединение по пункту 1, где R представляет собой атом галогена.
4. Соединение по любому из пунктов 1 - 3, где Z1, Z2 и Z3 одновременно представляют собой атом углерода.
5. Соединение по любому из пунктов 1 - 3, где один из Z1 и Z2 представляет собой атом азота, и Z3 представляет собой атом углерода.
6. Соединение по любому из пунктов 1 - 5, где -X1- представляет собой -O-.

7. Соединение по любому из пунктов 1 - 6, где -X2- представляет собой линейную или разветвленную алкандиильную группу, которая имеет 2, 3, 4 или 5 атомов углерода.

5

8. Соединение по пункту 7, где -X2- представляет собой $-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CHF}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CH}_2-$ или $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$.

9. Соединение по любому из пунктов 1 - 8, где Ra означает атом водорода.

10

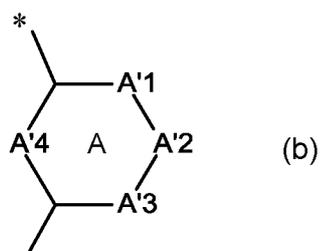
10. Соединение по любому из пунктов 1 - 9, где -X3- представляет собой линейную или разветвленную алкандиильную группу, которая имеет 1, 2, 3, 4 или 5 атомов углерода.

15

11. Соединение по пункту 10, где -X3- представляет собой $-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$.

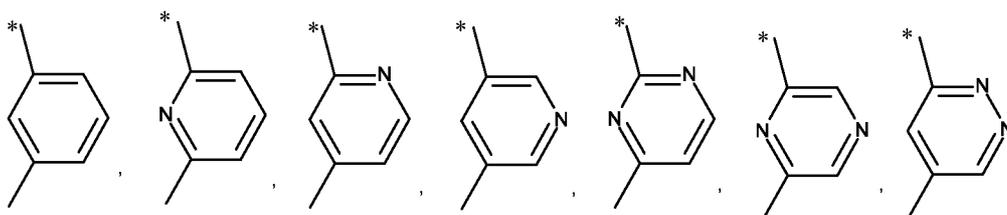
12. Соединение по любому из пунктов 1 - 11, где A представляет собой группу формулы (b):

20



где A'1, A'2, A'3, A'4 и * являются такими, как определено в пункте 1.

13. Соединение по пункту 12, где A представляет собой



25

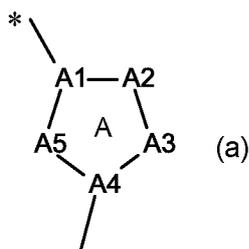
причем определенные таким образом группы А являются незамещенными или обязательно замещенными.

14. Соединение по пункту 12, где А представляет собой фенильную группу.

15. Соединение по пункту 12, где А представляет собой пиридиновую группу.

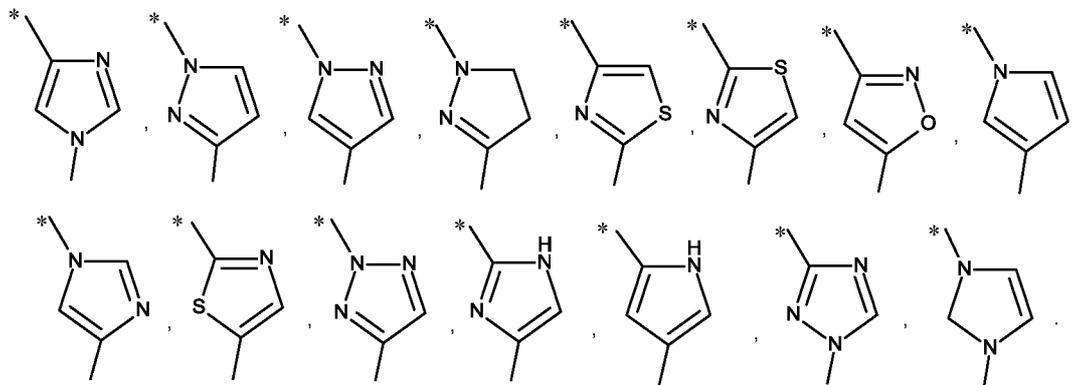
16. Соединение по пункту 12, где А представляет собой пиримидиновую группу.

17. Соединение по пунктам 1 - 11, где А представляет собой группу формулы (а):



где А1, А2, А3, А4, А5 и * являются такими, как определено в пункте 1.

18. Соединение по пункту 17, где А представляет собой



причем определенные таким образом группы А являются незамещенными или обязательно замещенными.

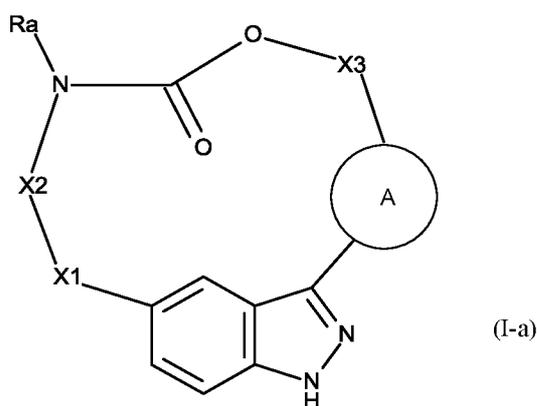
19. Соединение по пункту 17, где А представляет собой триазолильную группу.

20. Соединение по пункту 17, где А представляет собой пиразолильную группу.

21. Соединение по пунктам 12 - 20, где группа А является незамещенной.

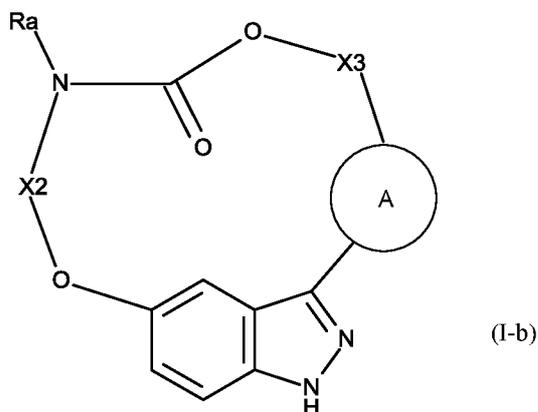
22. Соединение по пунктам 12 - 20, где группа А замещена одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена, цианогруппы, цианоалкильной группы, оксогруппы, алкоксигруппы, алкильной группы, циклоалкильной группы и гетероциклоалкильной группы.

23. Соединение по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-a):



где X1, X2, X3, Ra и А являются такими, как определено в пункте 1.

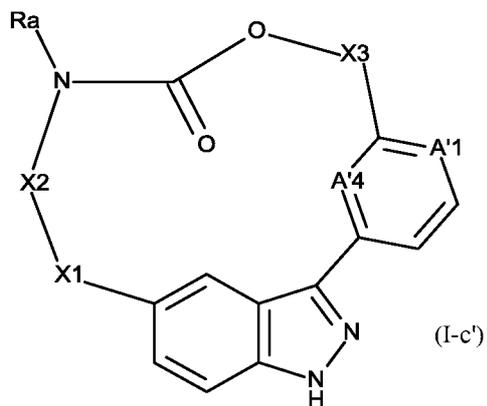
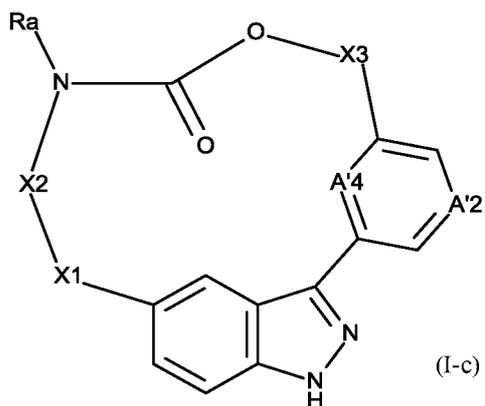
24. Соединение по пункту 23, которое представляет собой соединение формулы (I-b):



где X2, X3, Ra и A являются такими, как определено в пункте 1.

5

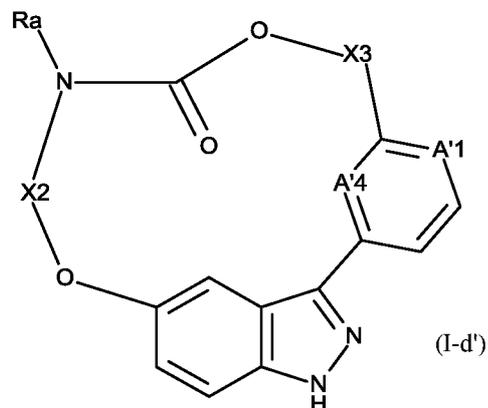
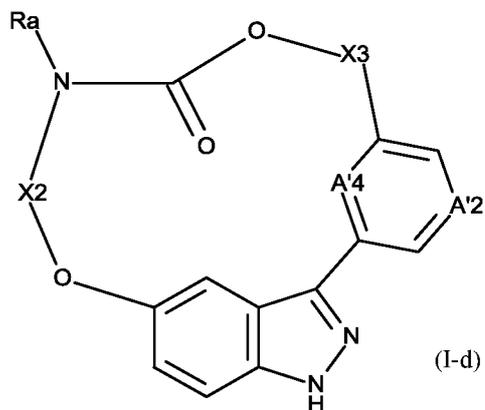
25. Соединение по пункту 23, которое представляет собой соединение формулы (I-c) или (I-c'):



где X1, X2, X3, Ra, A'1, A'2 и A'4 являются такими, как определено в

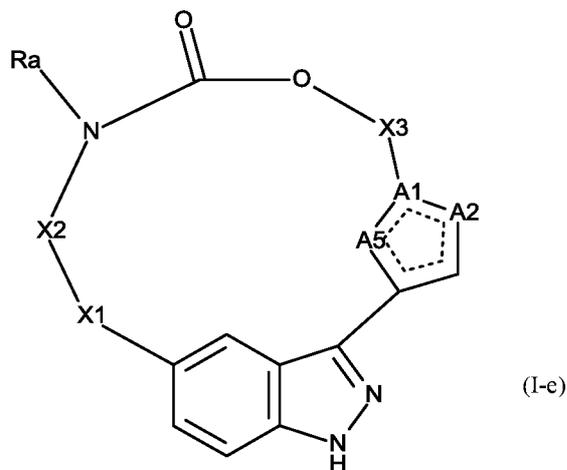
10 пункте 1.

26. Соединение по пункту 23 или 25, которое представляет собой соединение формулы (I-d) или (I-d'):



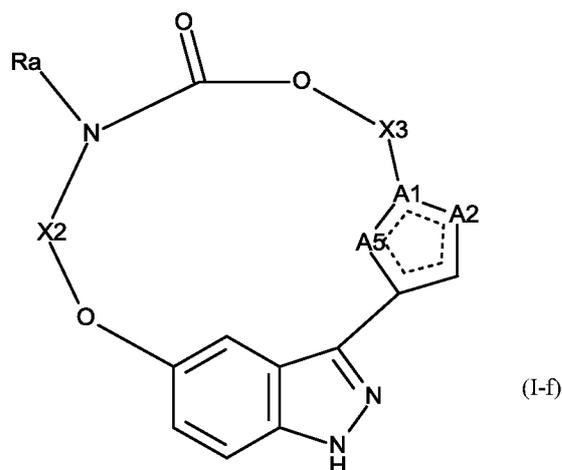
5 где X2, X3, Ra, A'1, A'2 и A'4 являются такими, как определено для формулы (I).

27. Соединение по пункту 23, которое представляет собой соединение формулы (I-e):



10 где X1, X2, X3, Ra, A1, A2 и A5 являются такими, как определено для формулы (I).

28. Соединение по пункту 23 или 27, которое представляет собой соединение формулы (I-f):



5 где X2, X3, Ra, A1, A2 и A5 являются такими, как определено для формулы (I).

29. Соединение по пункту 23, 25 или 27, где цепь
 -X1-X2-N(Ra)-C(O)O-X3- представляет собой -O-(CH₂)₃-NHC(O)O-CH₂-,
 -O-CH(CH₃)-(CH₂)₂-NHC(O)O-CH₂-, -O-CH₂-CHF-CH₂-NHC(O)O-CH₂-,
 10 -O-CH₂-CF₂-CH₂-NHC(O)O-CH₂-, -O-CH(CH₃)-(CH₂)₂-NHC(O)O-(CH₂)₂- или
 -O-CH(CH₃)-(CH₂)₂-NH-C(O)O-CH(CH₃)-

30. Соединения по пункту 1, которое представляют собой:

- 8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-
 15 1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 10-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-
 тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-
 он;
- 4-фтор-8,14-диокса-10,19,20-
 20 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-
 1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-
 1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;

- 10-(пропан-2-ил)-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5 - 8,14-диокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-метокси-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-бром-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 10 - 5-фтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-(пирролидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 15 - 4-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-{2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил}-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 20 - 4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-(морфолин-4-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 25 - 4-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5-метокси-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 30 - 4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;

- 7-метил-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[4-(2-метоксиэтил)пиперидин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5 - 9,14-диокса-11,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-
1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-10-он;
- 4-[(3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[(2-метоксиэтил)(метил)амино]-8,14-диокса-10,19,20-
10 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-хлор-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-фтор-5-метил-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 15 - 4,5-дифтор-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5-бром-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
20 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 1-{9-оксо-8,14-диокса-10,19,20-
25 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-4-
ил} пиперидин-4-карбонитрил;
- 4-[4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-(азетидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 30 - 4-(пиперидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;

- 4-[4-(морфолин-4-ил)пиперидин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5 - 4-[(2S,5S)-2,5-диметилморфолин-4-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[(морфолин-4-ил)метил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[(пирролидин-1-ил)метил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 10 - 4-[(пирролидин-1-ил)метил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 15 - 5-(морфолин-4-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-(диэтиламино)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 20 - 4-циклопропил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5-(4-метилпиперазин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 25 - 13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- 4-[метил(оксетан-3-ил)амино]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 30 - 4-[(диметиламино)метил]-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4,10-диметил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;

- 4-(пропан-2-илокси)-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-фтор-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5 - 4-[1-(оксетан-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]-8,14-диокса-
 10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-
 гептаен-9-он;
- 4-(3-метилпиперидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 10 - 4-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-фтор-8,14-диокса-10,19,20-
 триазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}]тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-
 гептаен-9-он;
- 15 - 4-(оксолан-3-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (13S)-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
 гептаен-9-он;
- 20 - (13R)-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
 гептаен-9-он;
- 4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
 25 гептаен-9-он;
- (7S)-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
 гептаен-9-он;
- 4-[2-(морфолин-4-ил)этокси]-8,14-диокса-10,19,20-
 30 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
 гептаен-9-он;
- 4-(2-метоксиэтил)-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
 гептаен-9-он;

- (7R)-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
гептаен-9-он;
- 5 - 5-циклопропил-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-(2-метоксиэтокси)-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 10 - 11-метил-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-(3-оксоморфолин-4-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
гептаен-9-он;
- 15 - 4-(2-оксопирролидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
гептаен-9-он;
- 5-(2-оксопирролидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
20 гептаен-9-он;
- 4-(2-метилпирролидин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
гептаен-9-он;
- 2-{9-оксо-8,14-диокса-10,19,20-
25 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
гептаен-4-ил}ацетонитрил;
- (11R)-11-метил-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
гептаен-9-он;
- 30 - (11S)-11-метил-8,14-диокса-10,19,20-
триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
гептаен-9-он;

- 4-этинил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 5 - 4-(пиперазин-1-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 10 - 11-(метоксиметил)-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- 15 - 11-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- 12-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 20 - 11-этил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 4-фтор-5,7-диметил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 25 - 4-фтор-5-метокси-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 4-фтор-5-метокси-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 30 - 5-фтор-4,7-диметил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 8,14-диокса-10,19,20-триазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}]тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;

- 13-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 5 - 12-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- 7-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- 10 - 5-фтор-4-метокси-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 15 - (13R)-13-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;
- 8,15-диокса-4,10,20,21-тетраазапентацикло[14.5.2.1^{2,6}.1^{10,13}.0^{19,22}]пентакоза-1(21),2(25),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен-9-он;
- 20 - 8,14-диокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- (13S)-4-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 25 - (13R)-4-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 30 - 6-циклопропил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;

- 7-этил-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5 - (13R)-13-этил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-
 пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (7R,13R)-4-фтор-7,13-диметил-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 10 - 7-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-
 тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (7R)-4-фтор-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (7S)-4-фтор-7-метил-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 15 - 6-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-
 пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;
- 7-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-
 тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 20 - 6-(пропан-2-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20-
 пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-
 гексаен-9-он;
- (13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-4,5,10,19,20-
 пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-
 25 гексаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-
 тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (7R)-7-этил-8,14-диокса-10,19,20-
 30 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (7S)-7-этил-8,14-диокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;

- (13R)-13-метил-8,14-диокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5 - 6-(оксан-4-ил)-8,14-диокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;
- 4-этил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),15,17,21-пентаен-9-он;
- 10 - (13R)-23-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 9,14-диокса-4,5,11,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-10-он;
- 4-этил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;
- 15 - 3,9,15-триокса-4,11,20,21-тетраазатетрацикло[14.5.2.1^{2,5}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),4,16,18,22-гексаен-10-он;
- (13R)-16-фтор-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 20 - (13R)-4-хлор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 8,14-диокса-2,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),3,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- 25 - (13R)-4-метокси-13-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-9-оксо-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-5-карбонитрил;
- 30 - (13R)-13-метил-4-(пирролидин-1-ил)-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;

- (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5 - (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-16-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 10 - (13R)-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 8,14-диокса-4-тия-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15,17,21-гексаен-9-он;
- 15 - 8,14-диокса-3-тия-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),4,15,17,21-гексаен-9-он;
- (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 20 - (13R)-4-[(3R)-3-метоксипирролидин-1-ил]-13-метил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-16-хлор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 25 - (13R)-13,16-диметил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-диокса-3,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 30 - гидрохлорид 8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она;
- 8-окса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;

- (13R)-5-метокси-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5 - (13R)-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,6(23),15,17,21-гексаен-5,9-дион;
- 4-метил-8,14-диокса-3,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- 10 - (13R)-16-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 7,13-диокса-4-тия-9,18,19,22-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-
- 15 гексаен-8-он;
- (13R)-4,13-диметил-8,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 8,14-диокса-23-тия-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- 20 он;
- (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 25 - (13R)-13-метил-9-оксо-8,14-диокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрил;
- 12,12-дифтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
- 30 гептаен-9-он;
- (13R)-17-фтор-13-метил-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;

- (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 5 - (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- (13S)-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 10 - (13R)-13-метил-8,14-диокса-10,19,20,22-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он;
- (12R)-4,12-диметил-7,13-диокса-4,9,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-он;
- 15 - (13R)-13-метил-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-диокса-23-тиа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15,17,21-гексаен-9-он;
- 20 - (13R)-4,13-диметил-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-диокса-10,16,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 25 - 14-метил-8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-диокса-4,10,19,20,22-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он;
- 30 - (13R)-13-метил-8,14-диокса-10,17,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;

- 8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- 5 - 12,12-дифтор-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- (12R)-12-фтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 10 - (12S)-12-фтор-8,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 12,12-дифтор-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 15 - (12S)-12-фтор-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он;
- (12R)-12-фтор-8,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он;
- 20 - (12S)-12-фтор-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;
- (12R)-12-фтор-8,14-диокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;
- 25 - 8',14'-диокса-10',19',20'-триазаспиро[циклопропан-1,13'-тетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикозан]-1'(20'),2'(23'),3',5',15'(22'),16',18'(21')-гептаен-9'-он.

30 **31.** Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по любому из пунктов 1 - 30 или его соль присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

32. Фармацевтическая композиция по пункту 31 для применения в качестве ингибитора LRRK2 киназной активности.

5 **33.** Фармацевтическая композиция по пункту 31 для применения для лечения неврологических заболеваний, эндосомально-лизосомальных нарушений, воспалительных заболеваний, бактериальных, вирусных и паразитарных инфекций, сердечно-сосудистых заболеваний, аутоиммунных заболеваний и злокачественных новообразований.

10 **34.** Фармацевтическая композиция по пункту 33, где неврологическое заболевание выбирают из болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза (ALS), деменции, диабетической нейропатии, связанного с возрастом нарушения памяти, умеренного когнитивного нарушения, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных
15 зерен, болезни Пика, эпилепсии, таупатий, таких как прогрессирующий надъядерный паралич и кортикобазальная дегенерация, других синуклеинопатий, таких как множественная системная атрофия, лобно-височная деменция, наследственная лобно-височная деменция и паркинсонизм, сцепленный с хромосомой 17 (FTDP-17), абстинентного синдрома/рецидива,
20 связанного с лекарственной зависимостью, L-дофа-индуцированной дискинезии, ишемического инсульта, травматического повреждения головного мозга, повреждения спинного мозга и рассеянного склероза.

25 **35.** Фармацевтическая композиция по пункту 34 для применения для лечения болезни Паркинсона или болезни Альцгеймера.

36. Фармацевтическая композиция по пункту 33, где эндосомально-лизосомальное нарушение выбирают из болезни Ниманна-Пика типа А, В или С, болезни Гоше, болезнь Краббе, болезни Фабри и нарушений, связанных с
30 митохондриальной недостаточностью.

37. Фармацевтическая композиция по пункту 33, где воспалительное заболевание выбирают из васкулита, заболеваний легких, таких как хроническое

обструктивное заболевание легких, идиопатический фиброз легких, воспалительных миопатий, анкилозирующего спондилита.

5 **38.** Фармацевтическая композиция по пункту 33, где аутоиммунное заболевание выбирают из болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, ревматоидного артрита, язвенного колита, волчанки, аутоиммунной гемолитической анемии, чистой красноклеточной аплазии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, сахарного диабета I типа, ожирения, синдрома Эванса, буллезных нарушений кожи, синдрома Шегрена, болезни Девика и
10 лепры.

39. Фармацевтическая композиция по пункту 33, где злокачественное новообразование выбирают из рака щитовидной железы, рака почки, рака молочной железы, гормонального рака, аденокарциномы легкого и
15 плоскоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, рака ободочной кишки, рака предстательной железы, рака кожи, лейкемии и лимфомы.

40. Фармацевтическая композиция по пункту 33, где сердечно-сосудистое
20 заболевание представляет собой инсульт.

41. Фармацевтическая композиция по пункту 33, где бактериальные или вирусные инфекции выбирают из лепры, туберкулеза, SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2, ВИЧ, вируса Западного Нила и вируса чикунгунья.
25

42. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 1 - 30 или его соль присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием для применения для лечения болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза (ALS), деменции, диабетической нейропатии,
30 связанного с возрастом нарушения памяти, умеренного когнитивного нарушения, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, болезни Пика, эпилепсии, таупатий, таких как прогрессирующий надъядерный паралич и кортикобазальная дегенерация, других синуклеинопатий, таких как лобно-височная деменция, наследственная лобно-

височная деменция и паркинсонизм, сцепленный с хромосомой 17 (FTDP-17), абстинентного синдрома/рецидива, связанного с лекарственной зависимостью, L-дофа-индуцированной дискинезии, ишемического инсульта, травматического повреждения головного мозга, повреждения спинного мозга, рассеянного склероза, болезни Ниманна-Пика типа А, В или С, болезни Гоше, болезни Краббе, болезни Фабри, нарушений, связанных с митохондриальной недостаточностью, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, ревматоидного артрита, язвенного колита, волчанки, аутоиммунной гемолитической анемии, чистой красноклеточной аплазии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, сахарного диабета I типа, ожирения, синдрома Эванса, буллезных нарушений кожи, синдрома Шегрена, болезни Девика, лепры, рака щитовидной железы, рака почки (включая папиллярный рак почки), рака молочной железы, гормонального рака, аденокарциномы легкого и плоскоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, рака ободочной кишки, рака предстательной железы, рака кожи, лейкемии (включая острую миелобластную лейкемию), лимфомы, инсульта, лепры, туберкулеза, и инфекций SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, ВИЧ, вируса Западного Нила и вируса чикунгунья.