(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202391082 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.08.03

(22) Дата подачи заявки
2021.10.06

(51) Int. Cl. ***A61P 43/00*** (2006.01)
C07D 515/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ РЕГУЛЯТОРА ТРАНСМЕМБРАННОЙ ПРОВОДИМОСТИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

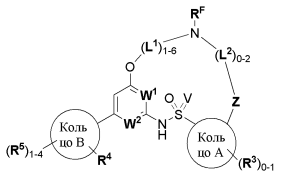
(31) **63/088,799**
(32) **2020.10.07**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/053861**
(87) **WO 2022/076625 2022.04.14**

(71) Заявитель:
ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

(72) Изобретатель:
Маккартни Джейсон, Абела Александр Расселл, Абрахам Санни, Андерсон Кори Дон, Арумугам Виджаялаксми, Чау Жаклин, Клеменс Джереми, Кливленд Томас, Кун Тимоти Ричард, Дин Эндрю, Дуайт Тимоти А., Фэннинг Лев Тайлер Деви, Фриман Брайан А. (US), Гротенхейс Петер (умер), Адида Руа Сара Сабина, Исихара Йосихиро, Кренитски Пол, Миллер Марк Томас, Пьер Фабрис, Силина Алина, Трэн Джо А., Вальдес Лино, Чжоу Цзинлань (US)

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

(57) В настоящем изобретении предложены модуляторы регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), имеющие базовую структуру (I), фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере один указанный модулятор, способы лечения заболеваний, опосредованных CFTR, включая муковисцидоз, с применением указанных модуляторов и фармацевтических композиций, комбинированные фармацевтические композиции и комбинированные способы терапии, и способы и промежуточные соединения для получения указанных модуляторов.



202391082 A1

202391082 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577804EA/025

МОДУЛЯТОРЫ РЕГУЛЯТОРА ТРАНСМЕМБРАННОЙ ПРОВОДИМОСТИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 63/088799, поданной 7 октября 2020 года, содержание которой включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки.

[0002] Изобретение относится к модуляторам регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), к фармацевтическим композициям, содержащим модуляторы, к способам лечения заболеваний, опосредованных CFTR, включая муковисцидоз, с применением указанных модуляторов, к способам комбинированной терапии и комбинированным фармацевтическим композициям, в которых применяют указанные модуляторы, и к способам и промежуточным соединениям для получения указанных модуляторов.

[0003] Муковисцидоз (CF) представляет собой рецессивное генетическое заболевание, которым поражено примерно 70000 детей и взрослых по всему миру. Несмотря на успехи в лечении CF, полное исцеление недостижимо.

[0004] У пациентов с CF мутации CFTR, эндогенно экспрессируемого в эпителии дыхательных путей, приводят к снижению секреции анионов в апикальной части клетки, что вызывает дисбаланс в транспорте ионов и жидкостей. Возникающее в результате снижение транспорта анионов способствует повышенному накоплению слизи в легких и сопутствующим микробным инфекциям, которые в конечном итоге вызывают смерть пациентов с CF. Помимо респираторных заболеваний пациенты с CF, как правило, страдают от проблем с желудочно-кишечным трактом и недостаточности поджелудочной железы, которые в отсутствие лечения приводят к смерти. Кроме того, большинство мужчин с муковисцидозом являются бесплодными, а у женщин с муковисцидозом фертильность понижена.

[0005] Анализ последовательности гена CFTR выявил ряд мутаций, вызывающих заболевания (Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61:863:870; и Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451). На момент подачи заявки было идентифицировано более 2000 мутаций в гене CF; в настоящее время база данных для CFTR2 содержит информацию только о 432 из указанных идентифицированных мутаций, при этом факты позволяют достоверно отнести 352 мутации к являющимся причиной заболевания. Наиболее распространенной мутацией, вызывающей заболевание, является делеция фенилаланина в положении 508 аминокислотной последовательности CFTR, которую обычно называют мутацией F508del. Указанная мутация встречается при большинстве случаев муковисцидоза и связана с тяжелой формой заболевания.

[0006] Делеция остатка 508 в CFTR препятствует надлежащей укладке растущего белка. Это приводит к тому, что мутантный белок не может выходить из

эндоплазматического ретикулума (ER) и перемещаться к плазматической мембране. В результате число каналов CFTR для транспорта анионов, присутствующих в мембране, намного меньше их числа, наблюдаемого в клетках, экспрессирующих CFTR дикого типа, т.е. CFTR, не содержащий мутации. Помимо нарушения направленной миграции веществ мутация приводит к нарушению гейтинга каналов. В совокупности, пониженное число каналов в мембране и нарушенный гейтинг приводят к снижению транспорта анионов и жидкостей через эпителий. (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Каналы, который приобретают дефект вследствие мутации F508del, сохраняют свою функциональность, хотя она и понижена по сравнению с каналами CFTR дикого типа. (Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Pasyk and Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). Помимо F508del может происходить повышающая или понижающая регуляция и других мутаций CFTR, вызывающих заболевание, которые могут приводить к нарушению направленной миграции, синтеза и/или гейтинга каналов, в результате чего изменяется секреция анионов и модифицируется течение и/или тяжесть заболевания.

[0007] CFTR представляет собой цАМФ/АТФ-опосредованный анионный канал, который экспрессируется в разнообразных типах клеток, включая абсорбирующие и секреторные клетки эпителия, в которых он регулирует поток анионов через мембрану, а также активность других ионных каналов и белков. В клетках эпителия нормальное функционирование CFTR является ключом для поддержания транспорта электролитов по всему телу, включая ткани дыхательных путей и пищеварительного тракта. CFTR состоит из 1480 аминокислот, которые кодируют белок, состоящий из тандемного повтора трансмембранных доменов, каждый из которых содержит шесть трансмембранных спиралей и нуклеотид-связывающий домен. Два трансмембранных домена связаны крупным полярным регуляторным (R)-доменом, содержащим несколько сайтов фосфорилирования, который регулирует активность каналов и направленную миграцию веществ в клетках.

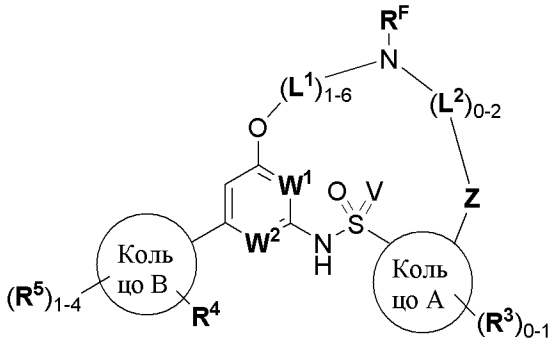
[0008] Транспорт хлоридов происходит благодаря скоординированной активности ENaC и CFTR, присутствующих на апикальной мембране, и Na^+-K^+-АТФазного насоса и Cl-каналов, экспрессируемых на базолатеральной поверхности клетки. Вторичный активный транспорт хлоридов с люминальной стороны приводит к накоплению внутриклеточных хлоридов, которые затем могут пассивно покидать клетку через каналы Cl^-, что обеспечивает векторный перенос. Система $Na^+/2Cl^-/K^+$-котранспортера, Na^+-K^+-АТФазного насоса и K^+-каналов базолатеральной мембраны на базолатеральной поверхности и CFTR на люминальной стороне координирует секрецию хлоридов посредством CFTR на люминальной стороне. Так как активный транспорт воды, вероятно, никогда не происходит, ее поток через эпителий зависит от мельчайших трансэпителиальных осмотических градиентов, создаваемых крупными потоками натрия и хлоридов.

[0009] Недавно был идентифицирован ряд соединений, модулирующих CFTR. Тем не менее, по-прежнему необходимы соединения, которые могут излечивать или снижать

тяжесть муковисцидоза и других заболеваний, опосредованных CFTR, и, в частности, более тяжелых форм указанных заболеваний.

[0010] Согласно одному из аспектов изобретения предложены новые соединения, включая соединения формулы I, соединения формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединения 1-426, их таутомеры, дейтерированные производные указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений.

[0011] В формулу I включены соединения, попадающие в объем следующей структуры:



(I),

включая таутомеры указанных соединений, дейтерированные производные любого из соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений, где:

кольцо A выбрано из:

C_6-C_{10} арила,

C_3-C_{10} циклоалкила,

3-10-членного гетероциклила, и

5-10-членного гетероарила;

кольцо B выбрано из:

C_6-C_{10} арила,

C_3-C_{10} циклоалкила,

3-10-членного гетероциклила, и

5-10-членного гетероарила;

V выбран из O и NH;

$\mathbf{W^1}$ выбран из N и CH;

$\mathbf{W^2}$ выбран из N и CH; при условии, что по меньшей мере один из $\mathbf{W^1}$ и $\mathbf{W^2}$ представляет собой N;

Z выбран из O, $N\mathbf{R^{ZN}}$ и $C(\mathbf{R^{ZC}})_2$, при условии, что если $\mathbf{L^2}$ отсутствует, то **Z** представляет собой $C(\mathbf{R^{ZC}})_2$;

каждый $\mathbf{L^1}$ независимо выбран из $C(\mathbf{R^{L1}})_2$;

каждый $\mathbf{L^2}$ независимо выбран из $C(\mathbf{R^{L2}})_2$;

каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из:

галогена,

C_1-C_6 алкила,

C_1-C_6 алкокси,

C_3-C_{10} циклоалкила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

3-10-членного гетероциклила;

$\mathbf{R^4}$ выбран из водорода и C_1-C_6 алкила;

каждый $\mathbf{R^5}$ независимо выбран из:

водорода,

галогена,

гидроксила,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

-SO-Me,

$-CH=C(\mathbf{R^{LC}})_2$, где оба $\mathbf{R^{LC}}$ объединены с образованием C_3-C_{10} циклоалкила,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкокси и C_6-C_{10} арила,

C_3-C_{10} циклоалкила,

$-(O)_{0-1}$-(C_6-C_{10} арила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси,

3-10-членного гетероциклила, и

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,

C_6-C_{10} арила, и

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 фторалкила,

C_1-C_6 фторалкила,

C_3-C_{10} циклоалкила,

C_6-C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила;

$\mathbf{R^{ZN}}$ выбран из:

водорода,

C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

оксо,

циано,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 алкокси,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

SO_2Me,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} арила и $N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 фторалкила,

C_1-C_6 алкокси, и

COOH,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_6-C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C_1-C_6 алкила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,

гидроксила,

циано,

$SiMe_3$,

SO_2Me,

SF_5,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

$P(O)Me_2$,

$-(O)_{0\text{-}1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 фторалкила,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1-C_6 алкокси, 5-10-членного гетероарила, SO_2Me и $N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, $N(\mathbf{R^N})_2$ и C_6-C_{10} арила,

C_1-C_6 фторалкила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,

$-(O)_{0\text{-}1}$-(C_6-C_{10} арила), и

$-(O)_{0\text{-}1}$-(5-10-гетероарила), необязательно замещенного гидроксилом, оксо, $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 фторалкилом и C_3-C_{10} циклоалкилом,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами,

независимо выбранными из:

гидроксила,

оксо,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранным из оксо и C_1-C_6 алкокси),

C_1-C_6 алкокси,

C_1-C_6 фторалкила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, и

5-10-членного гетероарила, и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

циано,

оксо,

галогена,

$B(OH)_2$,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1-C_6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 $-SiMe_3$) и $N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1-C_6 алкокси, $N(\mathbf{R^N})_2$ и C_3-C_{10} циклоалкила,

C_1-C_6 фторалкила,

$-(O)_{0-1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,

$-(O)_{0-1}$-(C_6-C_{10} арила),

$-(O)_{0-1}$-(3-10-членного гетероциклила), необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, галогена, циано, $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, $N(\mathbf{R^N})_2$ и C_1-C_6 алкокси), C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 фторалкила, 3-10-членного гетероциклила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 фторалкила), и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила и C_3-C_{10} циклоалкила,

C_1-C_6 фторалкила,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

оксо,

галогена,

циано,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

оксо,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, и

C_6-C_{10} арила,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, оксо, C_6-C_{10} арила и $N(\mathbf{R^N})_2$,

галогена,

C_3-C_{10} циклоалкила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

циано,

оксо,

галогена,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1-C_6 алкокси и $N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, C_1-C_6 алкокси, $N(\mathbf{R^N})_2$ и C_3-C_{10} циклоалкила,

C_1-C_6 фторалкила,

$-(O)_{0\text{-}1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,

C_6-C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,

C_6-C_{10} арила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

гидроксила,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_6-C_{10} арила, и

$-(O)_{0-1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила),

C_1-C_6 фторалкила,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, и

3-10-членного гетероциклила,

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси и $N(\mathbf{R^N})_2$, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси и C_6-C_{10} арила),

$\mathbf{R^F}$;

каждый $\mathbf{R^{ZC}}$ независимо выбран из:

водорода,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила),

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

$\mathbf{R^F}$;

или два $\mathbf{R^{ZC}}$ объединены с образованием оксо-группы;

каждый $\mathbf{R^{L1}}$ независимо выбран из:

водорода,

$N(\mathbf{R^N})_2$, при условии, что два $N(\mathbf{R^N})_2$ не связаны с одним атомом углерода,

C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,

гидроксила,

оксо,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 фторалкила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила и оксо),

C_3-C_{10} циклоалкила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из:

галогена,

циано,

$SiMe_3$,

$POMe_2$,

C_1-C_7 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

оксо,

циано,

$SiMe_3$,

$N(\mathbf{R}^N)_2$, и

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 фторалкила,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 фторалкила, и

C_1-C_6 алкокси,

C_1-C_6 фторалкила,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 фторалкила,

C_6-C_{10} арила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

5-10-членного гетероарила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо, и

C_1-C_6 алкокси,

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 фторалкила, и

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

$\mathbf{R^F}$;

или два $\mathbf{R^{L1}}$ при одном атоме углерода объединены с образованием оксо-группы;

каждый $\mathbf{R^{L2}}$ независимо выбран из водорода и $\mathbf{R^F}$; или два $\mathbf{R^{L2}}$ при одном атоме углерода объединены с образованием оксо-группы; при условии, что по меньшей мере один $\mathbf{R^{L1}}$ или $\mathbf{R^{L2}}$ представляет собой $\mathbf{R^F}$;

каждый $\mathbf{R^N}$ независимо выбран из:

водорода,

C_1-C_8 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

галогена,

гидроксила,

NH_2,

NHMe,

NMe_2,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила,

-$(O)_{0-1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила),

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 алкила, и

3-14-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из оксо и C_1-C_6 алкила, и

5-14-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из оксо и C_1-C_6 алкила,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

NH_2, и

NHMe, и

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила,

C_6-C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила;

или два $\mathbf{R^N}$ при одном атоме азота объединены совместно с атомом азота, с которым

они связаны, с образованием 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из:

гидроксила,

оксо,

циано,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, гидроксила, C_1-C_6 алкокси и $N(\mathbf{R^{N2}})_2$, при этом каждый $\mathbf{R^{N2}}$ независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила,

C_1-C_6 алкокси, и

C_1-C_6 фторалкила;

или один $\mathbf{R^4}$ и один $\mathbf{R^{L1}}$ объединены с образованием C_6-C_8 алкилена;

два $\mathbf{R^F}$ совместно с атомами, с которыми они связаны, образуют группу, выбранную из:

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,

C_1-C_6 алкила,

$N(\mathbf{R^N})_2$, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила,

3-11-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из:

оксо,

галогена,

гидроксила,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

$-SO_2$-(C_1-C_6 алкила),

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, C_6-C_{10} арила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, галогена, циано, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C_1-C_6 алкокси), C_1-C_6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила), $-(O)_{0\text{-}1}$-(C_1-C_6 фторалкила) и C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкокси),

-$(O)_{0-1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила), необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из гидроксила, галогена, $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, гидроксила и C_1-C_6 алкокси), C_1-C_6 фторалкила и C_6-C_{10} арила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из атомов галогенов)), C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{10} циклоалкила и $\mathbf{R^N}$,

-O-(5-12-членного гетероарила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена) и C_1-C_6 алкила, и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из циано), C_1-C_6 алкокси, -$(O)_{0-1}$-(C_1-C_6 фторалкила), -O-(C_6-C_{10} арила) и C_3-C_{10} циклоалкила,

C_3-C_{12} циклоалкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 фторалкила,

C_6-C_{10} арила,

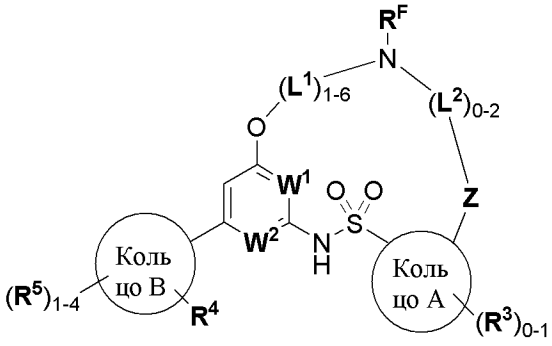
3-10-членного гетероциклила, и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 фторалкила и $N(\mathbf{R^N})_2$, и

5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 фторалкила.

[0012] В некоторых вариантах реализации в формуле I, если два $\mathbf{R^F}$ объединены с образованием 3-11-членного гетероциклила, где 3-11-членный гетероциклил необязательно замещен 5-10-членным гетероарилом, и при этом 5-10-членный гетероарил необязательно замещен C_1-C_6 алкокси, то C_1-C_6 алкокси может быть необязательно замещен C_6-C_{10} арилом.

[0013] В формулу I также включены соединения формулы Ia:

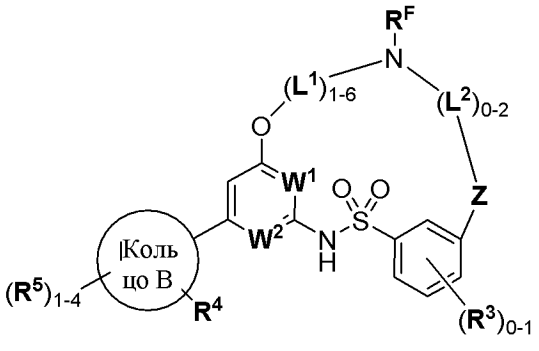


(Ia),

таутомеры указанных соединений, дейтерированные производные любого из соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных

выше соединений, где **кольцо A**, **кольцо B**, W^1, W^2, **Z**, L^1, L^2, R^3, R^4, R^5 и R^F являются такими, как определено для формулы I.

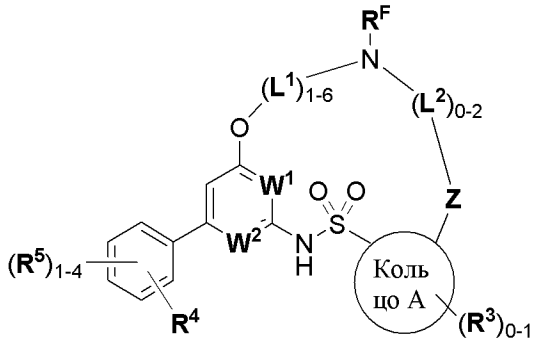
[0014] В формулу I также включены соединения формулы IIa:



(IIa),

таутомеры указанных соединений, дейтерированные производные любого из соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений, где **кольцо B**, W^1, W^2, **Z**, L^1, L^2, R^3, R^4, R^5 и R^F являются такими, как определено для формулы I.

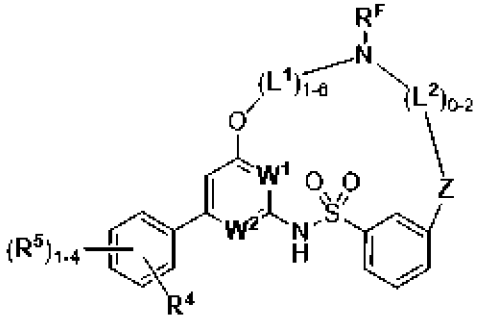
[0015] В формулу I также включены соединения формулы IIb:



(IIb),

таутомеры указанных соединений, дейтерированные производные любого из соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений, где **кольцо A**, W^1, W^2, **Z**, L^1, L^2, R^3, R^4, R^5 и R^F являются такими, как определено для формулы I.

[0016] В формулу I также включены соединения формулы III:

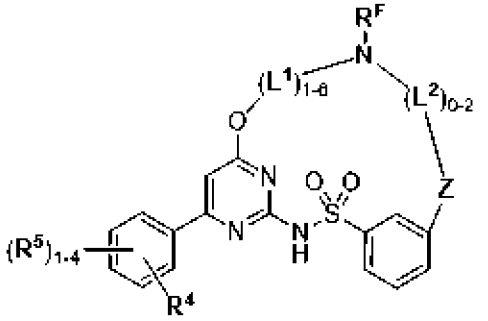


(III),

таутомеры указанных соединений, дейтерированные производные любого из соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений, где W^1, W^2, **Z**, L^1, L^2, R^4, R^5 и R^F являются такими, как определено для

формулы I.

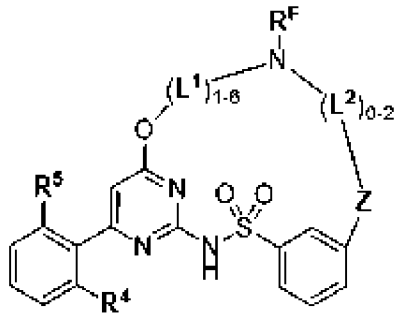
[0017] В формулу I также включены соединения формулы IV:



(IV),

таутомеры указанных соединений, дейтерированные производные любого из соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений, где **Z**, $\mathbf{L^1}$, $\mathbf{L^2}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$ и $\mathbf{R^F}$ являются такими, как определено для формулы I.

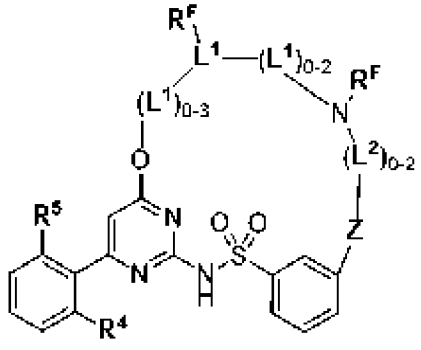
[0018] В формулу I также включены соединения формулы V:



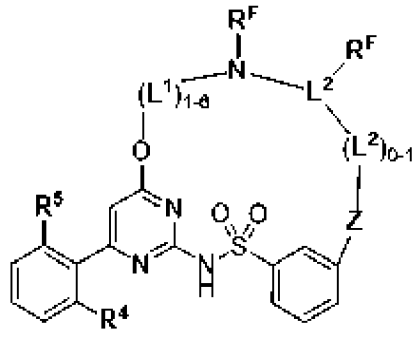
(V),

таутомеры указанных соединений, дейтерированные производные любого из соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений, где **Z**, $\mathbf{L^1}$, $\mathbf{L^2}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$ и $\mathbf{R^F}$ являются такими, как определено для формулы I.

[0019] В формулу I также включены соединения формулы Va и формулы Vb:



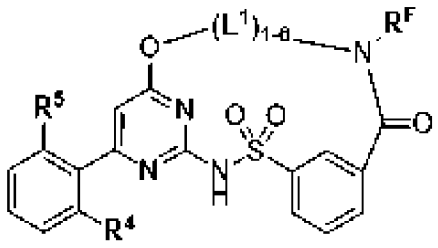
(Va) и



(Vb)

таутомеры указанных соединений, дейтерированные производные любого из соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений, где **Z**, $\mathbf{L^1}$, $\mathbf{L^2}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$ и $\mathbf{R^F}$ являются такими, как определено для формулы I.

[0020] В формулу I также включены соединения формулы VI:



(VI),

таутомеры указанных соединений, дейтерированные производные любого из соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений, где $\mathbf{L^1}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$ и $\mathbf{R^F}$ являются такими, как определено для формулы I.

[0021] Согласно другому аспекту изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение, выбранное из новых соединений, описанных в настоящем документе, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, причем указанные композиции могут дополнительно включать по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой по меньшей мере один другой модулятор CFTR. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один другой модулятор CFTR выбран из усилителей CFTR. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один другой модулятор CFTR выбран из корректоров CFTR. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один другой модулятор CFTR включает усилитель и корректор. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один другой модулятор CFTR выбран из тезакафтора, лумакафтора, ивакафтора, дейтивакафтора, (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

[0022] Таким образом, согласно другому аспекту изобретения предложены способы лечения заболевания, опосредованного CFTR, муковисцидоза, включающие введение по меньшей мере одного соединения, выбранного из новых соединений, описанных в настоящем документе, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя, необязательно в составе фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент, субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой по меньшей мере один другой модулятор CFTR. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один другой модулятор CFTR выбран из усилителей CFTR. В некоторых вариантах реализации по

меньшей мере один другой модулятор CFTR выбран из корректоров CFTR. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один другой модулятор CFTR включает усилитель и корректор. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один другой модулятор CFTR выбран из тезакафтора, лумакафтора, ивакафтора, дейтивакафтора, (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

[0023] В определенных вариантах реализации фармацевтические композиции согласно изобретению содержат по меньшей мере одно (т.е. одно или более) соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений. В некоторых вариантах реализации композиции, содержащие по меньшей мере одно (т.е. одно или более) соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, могут необязательно дополнительно содержать **(a)** по меньшей мере одно (т.е. одно или более) соединение, выбранное из (*R*)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамида (тезакафтор), 3-(6-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбоксамидо)-3-метилпиридин-2-ил)бензойной кислоты (лумакафтор) и дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей тезакафтора и лумакафтора; и/или **(b)** по меньшей мере одно (т.е. одно или более) соединение, выбранное из N-[2,4-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамида (ивакафтор), N-(2-(трет-бутил)-5-гидрокси-4-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)фенил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида (дейтивакафтор), (6*R*,12*R*)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола, и дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

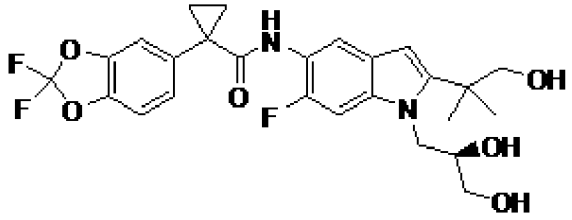
[0024] Согласно другому аспекту изобретения предложены способы лечения заболевания, опосредованного CFTR, муковисцидоза, которые включают введение пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения, выбранного из новых соединений, описанных в настоящем документе, их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и необязательно дополнительное введение одного или более дополнительных агентов, модулирующих CFTR. Согласно дополнительному аспекту изобретения предложены фармацевтические композиции согласно изобретению, содержащие по меньшей мере одно

соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и необязательно один или более агентов, модулирующих CFTR, для применения в терапии или для применения для получения лекарственного средства. В некоторых вариантах реализации один или более необязательных дополнительных агентов, модулирующих CFTR, выбраны из усилителей CFTR. В некоторых вариантах реализации один или более дополнительных агентов, модулирующих CFTR, выбраны из корректоров CFTR. В некоторых вариантах реализации один или более дополнительных агентов, модулирующих CFTR, выбраны из тезакафтора, лумакафтора, ивакафтора, дейтивакафтора, (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

[0025] Согласно дополнительному аспекту изобретения предложены промежуточные соединения и способы для получения соединений и фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе.

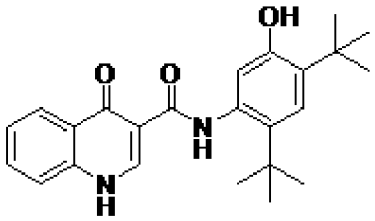
Определения

[0026] «Тезакафтор» в настоящем документе относится к (*R*)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-*N*-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамиду, который может быть изображен при помощи следующей структуры:



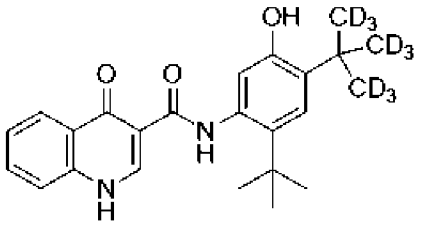
Тезакафтор может иметь форму дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемой соли дейтерированного производного. Тезакафтор и способы получения и применения тезакафтора описаны в WO 2010/053471, WO 2011/119984, WO 2011/133751, WO 2011/133951, WO 2015/160787 и заявке на патент США №2009/0131492, содержание каждой из которых включено в настоящий документе посредством ссылки.

[0027] «Ивакафтор» в настоящем описании относится к *N*-(2,4-ди-трет-бутил-5-гидроксифенил)-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамиду, который изображен на следующей структуре:



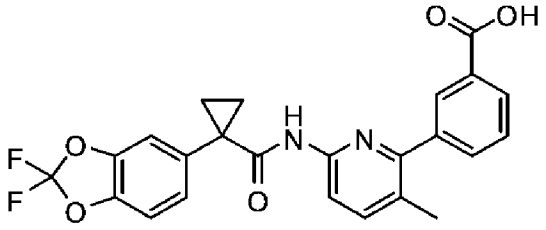
Ивакафтор также может иметь форму дейтерированного производного, фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемой соли дейтерированного производного. Ивакафтор и способы получения и применения ивакафтора описаны в WO 2006/002421, WO 2007/079139, WO 2010/108162 и WO 2010/019239, содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0028] В некоторых вариантах реализации специфическое дейтерированное производное ивакафтора (дейтивакафтор) применяют в композициях и способах, описанных в настоящем документе. Дейтивакафтор имеет химическое название *N*-(2-(*трет*-бутил)-5-гидрокси-4-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)фенил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамид и изображен на структуре:



Дейтивакафтор может иметь форму еще более дейтерированного производного, фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемой соли еще более дейтерированного производного. Дейтивакафтор и способы получения и применения дейтивакафтора описаны в WO 2012/158885, WO 2014/078842 и патенте США №8865902, содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0029] «Лумакафтор» в настоящем документе относится к 3-(6-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбоксамидо)-3-метилпиридин-2-ил)бензойной кислоте, которая изображена при помощи химической структуры:



Лумакафтор может иметь форму дейтерированного производного, фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемой соли дейтерированного производного. Лумакафтор и способы получения и применения лумакафтора описаны в WO 2007/056341, WO 2009/073757 и WO 2009/076142, содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0030] В настоящем документе термин «алкил» относится к насыщенному или частично насыщенному разветвленному или неразветвленному алифатическому углеводороду, содержащему атомы углерода (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов углерода), в котором одна или более связей между соседними атомами углерода могут представлять собой двойную (алкенил) или тройную (алкинил) связь. Алкильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

[0031] В настоящем документе термин «галогеналкильная группа» относится к алкильной группе, замещенной одним или более атомами галогенов, например, к фторалкилу, который относится к алкильной группе, замещенной одним или более атомами фтора.

[0032] Термин «алкокси» в настоящем документе относится к алкилу или циклоалкилу, ковалентно связанному с атомом кислорода. Алкоксигруппы могут быть замещенными или незамещенными.

[0033] В настоящем документе термин «галогеналкоксигруппа» относится к алкоксигруппе, замещенной одним или более атомами галогенов.

[0034] В настоящем документе «циклоалкил» относится к циклическим, бициклическим, трициклическим или полициклическим неароматическим углеводородным группами, содержащим от 3 до 12 атомов углерода (например, 3-10 атомов углерода) и может включать одну или более ненасыщенных связей. «Циклоалкильные» группы включают моноциклические, бициклические, трициклические, мостиковые, конденсированные и спиро-кольца, включая моноспиро- и диспиро-кольца. Неограничивающими примерами циклоалкильных групп являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, адамантил, норборнил и диспиро[2,0.2,1]гептан. Циклоалкильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

[0035] Термин «арил» в настоящем документе представляет собой функциональную группу или заместитель, полученную(-ый) из ароматического кольца, и включает моноциклические ароматические кольца и бициклические, трициклические и конденсированные системы колец, при этом по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенил, нафтил и 1,2,3,4-тетрагидронафталинил.

[0036] Термин «гетероарильное кольцо» в настоящем документе относится к ароматическому кольцу, содержащему по меньшей мере один атом в кольце, который представляет собой гетероатом, такой как O, N или S. Гетероарильные группы включают моноциклические кольца и бициклические, трициклические, мостиковые, конденсированные и спироциклические системы колец (включая моноспиро- и диспиро-кольца), при этом по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим. Неограничивающие примеры гетероарильных колец включают пиридин, хинолин, индол и индолин.

[0037] В настоящем документе термин «гетероциклильное кольцо» относится к неароматическому углеводороду, содержащему от 3 до 12 атомов в кольце (например, 3-10

атомов), содержащему по меньшей мере один атом в кольце, который представляет собой гетероатом, такой как O, N или S, и может включать одну или более ненасыщенных связей. «Гетероциклильные» кольца включают моноциклические, бициклические, трициклические, полициклические, мостиковые, конденсированные и спиро-кольца, включая моноспиро- и диспиро-кольца.

[0038] «Замещенный» независимо от того, предшествует ему термин «необязательно» или нет, указывает на то, что по меньшей мере один атом водорода в «замещенной» группе заменен на заместитель. Если не указано иное, то «необязательно замещенная» группа может содержать подходящий заместитель при каждом положении группы, которое может иметь заместители, и если более чем одно положение в любой данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из конкретной группы, то заместители при каждом положении могут быть как одинаковыми, так и разными.

[0039] Примеры защитных групп атома азота включают, например, трет-бутил-карбамат (Boc), бензил (Bn), *пара*-метоксибензил (PMB), тетрагидропиранил (THP), 9-флуоренилметилкарбамат (Fmoc), бензилкарбамат (Cbz), метилкарбамат, этилкарбамат, 2,2,2-трихлорэтилкарбамат (Troc), 2-триметилсилилэтилкарбамат (Teoc), аллилкарбамат (Aloc или Alloc), формамид, ацетамид, бензамид, аллиламин, трифторацетамид, трифенилметиламин, бензилиденамин и п-толуолсульфонамид. Исчерпывающий список защитных групп азота можно найти в Wuts, P. G. M. «Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: пятое издание," 2014, John Wiley and Sons.

[0040] В настоящем документе термины «выбран из» и «отобран из» используют взаимозаменяемо.

[0041] В настоящем документе «дейтерированное(-ые) производное(-ые)» относится к соединению, имеющему такую же химическую структуру, что и исходное соединение, в котором один или более атомов водорода заменены на атом дейтерия. В некоторых вариантах реализации один или более атомов водорода, замененных на дейтерий, входят в состав алкильной группы. В некоторых вариантах реализации один или более атомов водорода, замененных на дейтерий, входят в состав метильной группы.

[0042] В настоящем документе «CFTR» обозначает регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе.

[0043] Термины «модулятор CFTR» и «агент, модулирующий CFTR» используют в настоящем документе взаимозаменяемо для описания соединения, которое повышает активность CFTR. Повышение активности, вызванное модулятором CFTR, включает, но не ограничивается указанными, результат действия соединений, которые корректируют, усиливают, стабилизируют и/или амплифицируют CFTR.

[0044] Термины «корректор» и «корректор CFTR» используют в настоящем документе взаимозаменяемо для описания соединения, которое способствует процессингу и направленной миграции CFTR для увеличения количества CFTR на клеточной поверхности. Новые соединения, описанные в настоящем документе, представляют собой

корректоры CFTR. Другие корректоры можно применять в способах комбинированной терапии совместно с новыми соединениями, описанными в настоящем документе, для лечения заболеваний, опосредованных CFTR, таких как муковисцидоз. Указанные другие корректоры включают, например, тезакафтор, лумакафтор и их дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли.

[0045] Термины «усилитель» и «усилитель CFTR» используют в настоящем документе взаимозаменяемо для описания соединения, которое повышает активность канала белка CFTR, расположенного на клеточной поверхности, что приводит к повышению транспорта ионов. Ивакафтор и дейтивакафтор, описанные в настоящем документе, представляют собой усилители CFTR. Усилители можно применять в комбинации с новыми соединениями согласно изобретению для лечения заболеваний, опосредованных CFTR, таких как муковисцидоз. Указанные усилители включают, например, ивакафтор, дейтивакафтор, (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол и их дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли.

[0046] Следует понимать, что если в настоящем документе приведено описание комбинации соединения, выбранного из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и других специфических агентов, модулирующих CFTR, то, как правило, но не обязательно, комбинация или режим лечения могут включать по меньшей мере один усилитель, такой как, например, усилитель, выбранный из ивакафтора, дейтивакафтора, (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей. Также следует понимать. что, как правило, но не обязательно, отдельный усилитель применяют в комбинированной фармацевтической композиции или терапии. В некоторых вариантах реализации комбинация по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и других специфических агентов, модулирующих CFTR, может включать как усилитель CFTR, такой как, например, ивакафтор, дейтивакафтор, (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол и их дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли, так и другой корректор CFTR, такой как, например, соединение-корректор, выбранное из тезакафтора, лумакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей.

[0047] Термин «по меньшей мере одно соединение, выбранное из» в настоящем документе относится к выбору из одного или более соединений из конкретной группы.

[0048] Предполагается, что ссылка на «соединения 1-426» в настоящем изобретении включает описание каждого из соединений от 1 до 426 по отдельности или описание групп соединений, таких как, например, соединения 1-371, соединения 372-385 и соединения 386-426.

[0049] В настоящем документе термин «активный фармацевтический ингредиент» или «терапевтический агент» («АФИ») относится к биологически активному соединению.

[0050] Термины «пациент» и «субъект» используются взаимозаменяемо и относятся к животному, включая человека.

[0051] Термины «эффективная доза» и «эффективное количество» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к такому количеству соединения, которое обеспечивает целевой эффект, для которого его вводят (например, облегчение CF или симптома CF или снижение тяжести CF или симптома CF). Точное количество эффективной дозы может зависеть от задачи лечения и может быть установлено специалистом в данной области техники известными способами (см., например, Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding).

[0052] В настоящем документе термины «способ лечения», «лечение» и т.д. в общем случае обозначают облегчение одного или более симптомов CF или снижение тяжести CF или одного или более симптомов CF у субъекта. «Лечение» в настоящем документе включает, но не ограничивается указанными, следующее: ускорение роста субъекта, увеличение прироста массы тела, уменьшение содержания слизи в легких, улучшение функции поджелудочной железы и/или печени, ослабление инфекций органов грудной клетки и/или ослабление кашля или одышки. Облегчение или снижение тяжести любого из указанных симптомов может быть легко оценено согласно стандартным способам и техникам, известным в данной области техники. Следует понимать, что описание в настоящем документе способов лечения (например, способов лечения заболевания, опосредованного CFTR, или способа лечения муковисцидоза) с применением одного или более соединений согласно изобретению необязательно в комбинации с одним или более дополнительными агентами, модулирующими CFTR (например, соединением, выбранным из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, необязательно в комбинации с одним или более дополнительными агентами, модулирующими CFTR), также следует толковать как описание:

- одного или более соединений (например, соединения, выбранного из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, необязательно в комбинации с одним или более дополнительными агентами,

модулирующими CFTR) для применения в способах лечения, например, муковисцидоза, необязательно в комбинации с одним или более дополнительными агентами, модулирующими CFTR; и/или

- применения одного или более соединений (например, соединения, выбранного из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, необязательно в комбинации с одним или более дополнительными агентами, модулирующими CFTR) для получения лекарственного средства для лечения, например, муковисцидоза.

[0053] Также следует понимать, что описание в настоящем документе способов лечения (например, способов лечения заболевания, опосредованного CFTR, или способа лечения муковисцидоза) с применением фармацевтической композиции согласно изобретению (например, фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и необязательно дополнительно содержащей один или более дополнительных агентов, модулирующих CFTR), также следует толковать как описание:

- фармацевтической композиции (например, фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и необязательно дополнительно содержащей один или более дополнительных агентов, модулирующих CFTR) для применения в способах лечения, например, муковисцидоза; и/или

- применения фармацевтической композиции (например, фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и необязательно дополнительно содержащей один или более дополнительных агентов, модулирующих CFTR) для получения лекарственного средства для лечения, например, муковисцидоза.

[0054] В настоящем документе термин «в комбинации с», если он относится к двум или более соединениям, агентам или дополнительным активным фармацевтическим ингредиентам, обозначает введение двух или более соединений, агентов или активных

фармацевтических ингредиентов пациенту друг перед другом, одновременно друг с другом или последовательно друг с другом.

[0055] Термины «примерно» и «приблизительно» могут относиться к приемлемой ошибке для конкретной величины, которая может быть определена специалистом в данной области техники и зависит отчасти от способов измерения или определения значений данной величины. В некоторых вариантах реализации «примерно» и «приблизительно» обозначают в пределах 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или 0,5% от данного значения или диапазона.

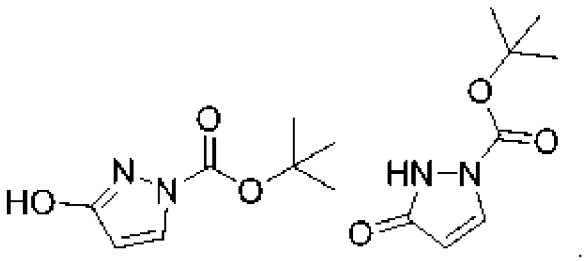
[0056] В настоящем документе термин «растворитель» относится к любой жидкости, в которой продукт по меньшей мере отчасти растворим (растворимость продукта составляет >1 г/л).

[0057] В настоящем документе термин «комнатная температура» или «температура окружающей среды» обозначает от 15°C до 30°C.

[0058] Следует понимать, что определенные соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде отдельных стереоизомеров или энантиомеров и/или смесей указанных стереоизомеров или энантиомеров.

[0059] Определенные соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в виде таутомеров, и подразумеваются обе таутомерные формы, даже если изображена только одна таутомерная структура. Например, следует понимать, что описание соединения X включает таутомерное ему соединение Y, и наоборот, а также их смеси:

Соединение X Соединение Y



[0060] В настоящем документе «мутации с минимизацией функции (MF)» относятся к мутациям в гене CFTR, связанным с минимизацией функции CFTR (приводящим к незначительному функционированию белка CFTR или отсутствию данного функционирования), и включают, например, мутации, связанные с тяжелыми нарушениями способности открытия и закрытия канала CFTR, называемыми нарушением гейтинга канала или «мутациями гейтинга»; мутации, связанные с тяжелыми нарушениями клеточного процессинга CFTR и его доставки к клеточной поверхности; мутации, связанные с отсутствием (или минимальным уровнем) синтеза CFTR; и мутации, связанные с тяжелыми нарушениями проводимости канала.

[0061] В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солевой форме соединения согласно настоящему изобретению, при этом соль является нетоксичной. Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению включают соли, полученные с использованием подходящих

неорганических и органических кислот и оснований. Форма соединения в виде «свободного основания», например, не содержит соль, образованную посредством ионных связей.

[0062] Фразу «и дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли указанного соединения» используют взаимозаменяемо с «и дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений» в отношении одного или более соединений или формул согласно изобретению. Подразумевается, что указанные фразы включают фармацевтически приемлемые соли любого из описываемых соединений, дейтерированные производные любого из описываемых соединений и фармацевтически приемлемые соли указанных дейтерированных производных.

[0063] Специалисту обычной квалификации в данной области техники будет понятно, что если описано количество «соединения или его фармацевтически приемлемой соли», то количество соединения в форме фармацевтически приемлемой соли представляет собой количество, эквивалентное концентрации свободного основания соединения. Следует отметить, что описанные количества соединений или их фармацевтически приемлемых солей в настоящем документе приведены в пересчете на форму свободного основания.

[0064] Подходящими фармацевтически приемлемыми солями, например, являются соли, описанные в S. M. Berge, *et al. J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, *66*, 1-19. Например, в таблице 1 указанной статьи приведены следующие фармацевтически приемлемые соли:

Таблица 1:

Ацетат	Йодид	Соль бензатина
Бензолсульфонат	Изетионат	Соль хлорпрокаина
Бензоат	Лактат	Соль холина
Бикарбонат	Лактобионат	Соль диэтаноламина
Битартрат	Малат	Соль этилендиамина
Бромид	Малеат	Соль меглумина
Эдетат кальция	Манделат	Соль прокаина
Камзилат	Мезилат	Соль алюминия
Карбонат	Метилбромид	Соль кальция
Хлорид	Метилнитрат	Соль лития
Цитрат	Метилсульфат	Соль магния
Дигидрохлорид	Муцинат	Соль калия
Эдетат	Нафзилат	Соль натрия
Эдизилат	Нитрат	Соль цинка
Эстолат	Памоат (эмбонат)	
Эзилат	Пантотенат	
Фумарат	Фосфат/дифосфат	
Глюцептат	Полигалактуронат	
Глюконат	Салицилат	

Глутамат	Стеарат	
Гликолиларсанилат	Субацетат	
Гексилрезорцинат	Сукцинат	
Соль гидрабамина	Сульфат	
Гидробромид	Таннат	
Гидрохлорид	Тартрат	
Гидроксинафтоат	Теоклат	
	Триэтиодид	

[0065] Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты включают соли, полученные с использованием неорганических кислот, таких как хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота или перхлорная кислота; соли, полученные с использованием органических кислот, таких как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота; и соли, полученные другими способами, применяемыми в данной области техники, такими как ионообмен. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат и валерат. Фармацевтически приемлемые соли, полученные с использованием соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}$алкил$)_4$. В настоящем изобретении также рассматривают получение четвертичных оснований на основе любых групп, содержащих основный атом азота, в соединениях, описанных в настоящем документе. Подходящие неограничивающие примеры солей щелочных и щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция и магния. Дополнительные неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли с катионами аммония, четвертичного аммония и амина, полученные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Другие подходящие неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают безилат и соли глюкозамина.

[0066] В настоящем документе также описаны соединения 1-426, их таутомеры, дейтерированные производные указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений.

Способы лечения

[0067] Любое из новых соединений, описанных в настоящем документе, таких как, например, соединения формулы I, соединения любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединения 1-426, их таутомеры, дейтерированные производные указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений, может действовать как модулятор CFTR, т.е. модулировать активность CFTR в организме. У индивидуумов, страдающих от мутации в гене, кодирующем CFTR, введение модулятора CFTR может оказывать благоприятное действие. Мутация CFTR может влиять на количество CFTR, т.е. на число каналов CFTR на клеточной поверхности, или она может влиять на функцию CFTR, т.е. на функциональную способность каждого канала открываться и транспортировать ионы. Мутации, влияющие на количество CFTR, включают мутации, которые вызывают нарушение синтеза (дефект класса I), мутации, которые вызывают нарушения процессинга и направленной миграции веществ (дефект класса II), мутации, которые вызывают снижение синтеза CFTR (дефект класса V), и мутации, которые снижают поверхностную стабильность CFTR (дефект класса VI). Мутации, которые влияют на функцию CFTR, включают мутации, которые вызывают нарушения гейтинга (дефект класса III), и мутации, которые вызывают нарушения проводимости (дефект класса IV). Некоторые мутации CFTR обладают характеристиками нескольких классов. Определенные мутации в гене CFTR приводят к муковисцидозу.

[0068] Таким образом, в некоторых вариантах реализации в изобретении предложены способы лечения, снижения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациента, включающие введение пациенту эффективного количества любого из новых соединений, описанных в настоящем документе, таких как, например, соединения формулы I, соединения любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединения 1-426, их таутомеры, дейтерированные производные указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений, отдельно или в комбинации с другим активным ингредиентом, таким как один или более агентов, модулирующих CFTR. В некоторых вариантах реализации один (или более) агент, модулирующий CFTR, является корректором. В некоторых вариантах реализации один (или более) агент, модулирующий CFTR, является усилителем. В некоторых вариантах реализации агенты, модулирующие CFTR, включают как корректор, так и усилитель. В некоторых вариантах реализации один или более агентов, модулирующих CFTR, выбраны из усилителей: ивакафтора, дейтивакафтора, (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений; и корректоров: лумакафтора, тезакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей.

[0069] В некоторых вариантах реализации пациент, которого лечат имеет генотип F508del/минимизация функции (MF), генотип F508del/F508del (гомозиготный в отношении

мутации F508del), генотип F508del/гейтинг или генотип F508del/остаточная функция (RF). В некоторых вариантах реализации пациент является гетерозиготным и имеет одну мутацию F508del. В некоторых вариантах реализации пациент является гомозиготным в отношении мутации N1303K.

[0070] В некоторых вариантах реализации от 5 мг до 500 мг соединения, описанного в настоящем документе, его таутомера, дейтерированных производных соединения и таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений вводят ежедневно.

[0071] В некоторых вариантах реализации пациент, которого лечат, имеет по меньшей мере одну мутацию F508del в гене CFTR. В некоторых вариантах реализации у пациента имеется мутация в гене CFTR, которая восприимчива к соединению, таутомеру, дейтерированному производному или фармацевтически приемлемой соли согласно изобретению на основании данных in vitro. В некоторых вариантах реализации пациент является гетерозиготным и имеет мутацию F508del в одном аллеле и мутацию в другом аллеле, выбранную из тех, что приведены в таблице 2:

Таблица 2: Мутации CFTR

Категория MF	**Мутация**				
Нонсенс-мутации	Q2X	L218X	Q525X	R792X	E1104X
	S4X	Q220X	G542X	E822X	W1145X
	W19X	Y275X	G550X	W882X	R1158X
	G27X	C276X	Q552X	W846X	R1162X
	Q39X	Q290X	R553X	Y849X	S1196X
	W57X	G330X	E585X	R851X	W1204X
	E60X	W401X	G673X	Q890X	L1254X
	R75X	Q414X	Q685X	S912X	S1255X
	L88X	S434X	R709X	Y913X	W1282X
	E92X	S466X	K710X	Q1042X	Q1313X
	Q98X	S489X	Q715X	W1089X	Q1330X
	Y122X	Q493X	L732X	Y1092X	E1371X
	E193X	W496X	R764X	W1098X	Q1382X
	W216X	C524X	R785X	R1102X	Q1411X
Мутации сайтов канонического сплайсинга	185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
	296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
	296+1G→T	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C (G970R)	3600+2insT
	405+1G→A	1249-1G→A	1811+1.6kbA→G		3850-1G→A
	405+3A→C	1341+1G→A	1811+1643G→T	3120G→A	4005+1G→A
	406-	1525-	1812-1G→A	3120+1G→A	4374+1G

Категория MF	**Мутация**				
	1G→A 621+1G→T 711+1G→T	2A→G 1525-1G→A	1898+1G→A 1898+1G→C	3121-2A→G	→T
Малые (≤3 нуклеотида) инсерционные/делеционные (ins/del) мутации со сдвигом рамки считывания	182delT 306insA 306delTAGA 365-366insT 394delTT 442delA 444delA 457TAT→G 541delC 574delA 663delT 849delG 935delA	1078delT 1119delA 1138insG 1154insTC 1161delC 1213delT 1259insA 1288insTA 1343delG 1471delA 1497delGG 1548delG 1609delCA	1677delTA 1782delA 1824delA 1833delT 2043delG 2143delT 2183AA→G[a] 2184delA 2184insA 2307insA 2347delG 2585delT 2594delGT	2711delT 2732insA 2869insG 2896insAG 2942insT 2957delT 3007delG 3028delA 3171delC 3171insC 3271delGG 3349insT 3659delC	3737delA 3791delC 3821delT 3876delA 3878delG 3905insT 4016insT 4021dupT 4022insT 4040delA 4279insA 4326delTC
Отличные от малых (>3 нуклеотидов) инсерционные/делеционные (ins/del) мутации со сдвигом рамки считывания	CFTRdele1 CFTRdele2 CFTRdele2,3 CFTRdele2-4 CFTRdele3-10,14b-16 CFTRdele4-7 CFTRdele4-11 CFTR50kbdel CFTRdup6b-10 CFTRdele11 CFTRdele13,14a CFTRdele14b-17b		CFTRdele16-17b CFTRdele17a,17b CFTRdele17a-18 CFTRdele19 CFTRdele19-21 CFTRdele21 CFTRdele22-24 CFTRdele22,23 124del23bp 602del14 852del22 991del5	1461ins4 1924del7 2055del9→A 2105-2117del13insAGAAA 2372del8 2721del11 2991del32 3667ins4 4010del4 4209TGTT→AA	
Миссенс-мутации, которые Не восприимчивы к TEZ, IVA или	A46D G85E R347P L467P	V520F A559T R560T R560S	Y569D L1065P R1066C L1077P	N1303K	

Категория MF	**Мутация**		
TEZ/IVA и %PI >50% и SwCl >86 ммоль/л	I507del	A561E	M1101K

a Также называют 2183delAA→G.

CFTR: регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе;

IVA: ивакафтор.

SwCl: содержание хлоридов в потовой жидкости.

TEZ: тезакафтор.

Источник: CFTR2.org [сеть Интернет]. Baltimore (MD): Clinical and functional translation of CFTR. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2), US Cystic Fibrosis Foundation, Johns Hopkins University, the Hospital for Sick Children. Доступно по адресу: http://www.cftr2.org/. Опубликовано 15 мая 2018 года.

Примечания: %PI: доля гетерозиготных пациентов F508del-CFTR в регистре пациентов с CFTR2, у которых имеется недостаточной поджелудочной железы; SwCl: среднее содержание хлоридов в потовой жидкости у гетерозиготных пациентов F508del-CFTR в регистре пациентов с CFTR2.

[0072] В некоторых вариантах реализации изобретение также относится к способам лечения с применением изотопно-меченных форм упомянутых выше соединений или их фармацевтически приемлемых солей, при этом каждая из формул и переменных, относящихся к указанным соединениям и солям, независимо являются такими, как описано выше или в любых других вариантах реализации, описанных выше, при условии, что составляющие их один или более атомов заменены на атом или атомы, имеющий(-ие) атомную массу или массовое число, которая(-ое) отличается от атомной массы или массового числа атома, которое обычно встречается в природе (т.е. является(-ются) изотопно-меченным(-и)). Примеры изотопов, которые являются коммерчески доступными и подходят для изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, например, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F и ^{36}Cl, соответственно.

[0073] Изотопно-меченные соединения и соли можно применять множеством полезных способов. Они могут подходить для лекарственных средств и/или разных типов исследований, таких как исследования распределения субстрата в тканях. Например, соединения, меченные тритием (^{3}H) и/или углеродом-14 (^{14}C), особенно подходят для разных типов исследований, таких как исследования распределения субстрата в тканях, благодаря относительно простому получению и превосходной возможности выявления. Например, соединения, меченные дейтерием (^{2}H), являются терапевтически полезными и обладают потенциальными терапевтическими преимуществами по сравнению с соединениями, не меченными ^{2}H. В целом, соединения и соли, меченные дейтерием (^{2}H), могут иметь повышенную метаболическую стабильность по сравнению с соединениями, которые не мечены изотопами, вследствие описанного ниже кинетического изотопного эффекта. Более высокая метаболическая стабильность выражается непосредственно в

увеличении периода полувыведения in vivo или снижении дозировок, что может быть желательно. Изотопно-меченные соединения и соли, как правило, могут быть получены способами, описанными на схемах синтеза и в соответствующем описании, в разделе примеров и в разделе примеров получения в данном тексте, путем замены реагента, не меченного изотопами, на легкодоступный реагент, меченный изотопами.

[0074] В некоторых вариантах реализации изотопно-меченные соединения и соли представляют собой соединения, меченные дейтерием (^{2}H). В некоторых конкретных вариантах реализации изотопно-меченные соединения и соли помечены дейтерием (^{2}H), при этом один или более содержащихся в них атомов водорода заменены на дейтерий. В химических структурах дейтерий обозначен как «D».

[0075] Концентрация изотопа(-ов) (например, дейтерия), включенного(-ых) в изотопно-меченные соединения и соль согласно изобретению, может быть определена при помощи коэффициента изотопного обогащения. Термин «коэффициент изотопного обогащения» в настоящем документе обозначает отношение содержания конкретного изотопа к его природному содержанию. В некоторых вариантах реализации, если заместитель в соединении согласно изобретении обозначен как дейтерий, то в указанном соединении коэффициент изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия составляет по меньшей мере 3500 (уровень включения дейтерия 52,5% для каждого указанного атома дейтерия), по меньшей мере 4000 (уровень включения дейтерия 60%), по меньшей мере 4500 (уровень включения дейтерия 67,5%), по меньшей мере 5000 (уровень включения дейтерия 75%), по меньшей мере 5500 (уровень включения дейтерия 82,5%), по меньшей мере 6000 (уровень включения дейтерия 90%), по меньшей мере 6333,3 (уровень включения дейтерия 95%), по меньшей мере 6466,7 (уровень включения дейтерия 97%), по меньшей мере 6600 (уровень включения дейтерия 99%) или по меньшей мере 6633,3 (уровень включения дейтерия 99,5%).

Способы комбинированной терапии

[0076] Согласно одному из аспектов, описанных в настоящем документе, предложены способы лечения муковисцидоза и других заболеваний, опосредованных CFTR, с применением любого из новых соединений, описанных в настоящем документе, таких как, например, соединения формулы I, соединения любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединения 1-426, их таутомеры, дейтерированные производные указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений, в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным активным фармацевтическим ингредиентом.

[0077] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из муколитических агентов, бронхорасширяющих средств, антибиотиков, противоинфекционных агентов и противовоспалительных агентов.

[0078] В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой антибиотик. Примеры подходящих антибиотиков, описанных в

настоящем документе, включают тобрамицин, включая порошок тобрамицина для ингаляции (TIP), азитромицин, азтреонам, включая азтреонам в виде аэрозоля, амикацин, включая его липосомальные составы, ципрофлоксацин, включая его составы, подходящие для введения путем ингаляции, левофлоксацин, включая его составы в виде аэрозолей, и комбинации двух антибиотиков, например, фосфомицин и тобрамицин.

[0079] В некоторых вариантах реализации дополнительный агент представляет собой муколитик. Примеры подходящих муколитиков, описанных в настоящем документе, включают Пульмозим®.

[0080] В некоторых вариантах реализации дополнительный агент представляет собой бронхорасширяющее средство. Примеры бронхорасширяющих средств включают альбутерол, метапротенерола сульфат, пирбутерола ацетат, сальметерол или тетрабулина сульфат.

[0081] В некоторых вариантах реализации дополнительный агент представляет собой противовоспалительный агент, т.е. агент, который может снижать воспаление в легких. Примеры указанных подходящих агентов, описанных в настоящем документе, включают ибупрофен, докозагексаеновую кислоту (ДГК), силденафил, ингаляционный глутатион, пиоглитазон, гидроксихлорохин или симвастатин.

[0082] В некоторых вариантах реализации дополнительный агент представляет собой питательное вещество. Примеры питательных веществ включают панкрелипазу (заменитель фермента поджелудочной железы), включая Панкреазу®, Панкреакарб®, Ультразу® или Креон®, Липротамазу® (ранее Тризитек®), Аквадекс® или ингаляционный препарат глутатиона. В одном из вариантов реализации дополнительное питательное вещество представляет собой панкрелипазу.

[0083] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из агентов, модулирующих CFTR. В некоторых вариантах реализации дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из усилителей CFTR. В некоторых вариантах реализации усилитель выбран из ивакафтора, дейтивакафтора и (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений. В некоторых вариантах реализации дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из корректоров CFTR. В некоторых вариантах реализации корректоры выбраны из лумакафтора, тезакафтора, дейтерированных производных лумакафтора и тезакафтора и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений. В некоторых вариантах реализации дополнительный активный фармацевтический ингредиент включая как усилитель CFTR, так и корректор CFTR.

[0084] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из (a) тезакафтора, лумакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей; и (b) ивакафтора,

дейтивакафтора, (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений. Таким образом, в некоторых вариантах реализации способы комбинированной терапии, предложенные в настоящем документе, включают (a) соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений; (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора, лумакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей; или (c) по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора, дейтивакафтора, дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений. В некоторых вариантах реализации способы комбинированной терапии, предложенные в настоящем документе, включают (a) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений; (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора, лумакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей; и (c) по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора, дейтивакафтора и дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений. В некоторых вариантах реализации способы комбинированной терапии, предложенные в настоящем документе, включают (a) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений; (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора, лумакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей; и/или (c) по меньшей мере одно соединение, выбранное из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

[0085] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в комбинации по меньшей мере с одним соединением, выбранным из тезакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение,

выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в комбинации по меньшей мере с одним соединением, выбранным из лумакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в комбинации по меньшей мере с одним соединением, выбранным из ивакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в комбинации по меньшей мере с одним соединением, выбранным из дейтивакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в комбинации по меньшей мере с одним соединением, выбранным из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей.

[0086] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в комбинации по меньшей мере с одним соединением, выбранным из тезакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере с одним соединением, выбранным из ивакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в комбинации по меньшей мере с одним соединением, выбранным из тезакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере с одним соединением, выбранным из дейтивакафтора и его дейтерированных производных

и фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в комбинации по меньшей мере с одним соединением, выбранным из тезакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере с одним соединением, выбранным из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей.

[0087] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в комбинации по меньшей мере с одним соединением, выбранным из лумакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере с одним соединением, выбранным из ивакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в комбинации по меньшей мере с одним соединением, выбранным из лумакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере с одним соединением, выбранным из дейтивакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в комбинации по меньшей мере с одним соединением, выбранным из лумакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере с одним соединением, выбранным из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей.

[0088] Каждое из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений независимо можно вводить раз в день, два раза в день или три раза в день. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение,

выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят раз в день. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят два раза в день.

[0089] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят раз в день. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день.

[0090] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-371, соединений 372-385, соединений 386-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора, дейтивакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят раз в день. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора, дейтивакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день.

[0091] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из (6R,12R)-17-амино-

12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят раз в день. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день.

[0092] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора, дейтивакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят раз в день. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора, дейтивакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день.

[0093] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят раз в день. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше

соединений, по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день.

[0094] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора, дейтивакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из лумакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, вводят раз в день. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора, дейтивакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из лумакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день.

[0095] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, по меньшей мере одно соединение, выбранное из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из лумакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, вводят раз в день. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, по меньшей мере одно соединение, выбранное из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из лумакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день.

[0096] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят раз в день, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из лумакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят раз в день, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день.

[0097] Соединения формулы I, соединения любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединения 1-426, их таутомеры, дейтерированные производные указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений и по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора, лумакафтора, ивакафтора, дейтивакафтора, (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, можно вводить в составе одной фармацевтической композиции или отдельных фармацевтических композиций. Указанные фармацевтические композиции можно вводить раз в день или несколько раз в день, например, два раза в день или три раза в день. В настоящем документе фраза, относящаяся к тому, что данное количество АФИ (например. тезакафтора, лумакафтора, ивакафтора, дейтивакафтора, (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола или дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений) вводят один или два раза в день, означает, что данное количество вводят в виде дозировки один или два раза в день.

[0098] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в составе первой фармацевтической композиции; по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе второй фармацевтической

композиции; и по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе третьей фармацевтической композиции.

[0099] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в составе первой фармацевтической композиции; по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе второй фармацевтической композиции; по меньшей мере одно соединение, выбранное из дейтивакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе третьей фармацевтической композиции.

[00100] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в составе первой фармацевтической композиции; по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе второй фармацевтической композиции; по меньшей мере одно соединение, выбранное из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе третьей фармацевтической композиции.

[00101] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в составе первой фармацевтической композиции; по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора, дейтивакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе второй фармацевтической композиции; по меньшей мере одно соединение, выбранное из лумакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе третьей фармацевтической композиции.

[00102] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в составе первой фармацевтической композиции; по меньшей мере одно соединение, выбранное из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-

бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе второй фармацевтической композиции; по меньшей мере одно соединение, выбранное из лумакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе третьей фармацевтической композиции.

[00103] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в составе первой фармацевтической композиции; и по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора, дейтивакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе второй фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации вторая фармацевтическая композиция содержит половину дневной дозы ивакафтора или его фармацевтически приемлемой соли, и оставшуюся половину дневной дозы ивакафтора или его фармацевтически приемлемой соли вводят в составе третьей фармацевтической композиции.

[00104] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в составе первой фармацевтической композиции; и по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе второй фармацевтической композиции.

[00105] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений; по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора, дейтивакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе первой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации первую фармацевтическую композицию вводят пациенту два раза в день. В некоторых вариантах реализации первую фармацевтическую композицию вводят раз в день. В некоторых вариантах реализации первую фармацевтическую композицию

вводят раз в день, и вторую композицию, содержащую только ивакафтор, вводят раз в день.

[00106] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений; по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе первой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации первую фармацевтическую композицию вводят пациенту два раза в день. В некоторых вариантах реализации первую фармацевтическую композицию вводят раз в день. В некоторых вариантах реализации первую фармацевтическую композицию вводят раз в день, и вторую композицию, содержащую только (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (или его дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль), вводят раз в день.

[00107] Любые подходящие фармацевтические композиции можно применять в случае соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, тезакафтора, лумакафтора, ивакафтора, дейтивакафтора, (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений. Некоторые примеры фармацевтических композиций тезакафтора и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в WO 2011/119984 и WO 2014/014841, содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки. Некоторые примеры фармацевтических композиций ивакафтора и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в WO 2007/134279, WO 2010/019239, WO 2011/019413, WO 2012/027731 и WO 2013/130669, и некоторые примеры фармацевтических композиций дейтивакафтора и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в патентах США №8865902, 9181192, 9512079, WO 2017/053455 и WO 2018/080591, содержание всех из которых включено в настоящий документ посредством ссылок. Некоторые примеры фармацевтических композиций лумакафтора и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в WO 2010/037066, WO 2011/127421 и WO 2014/071122, содержание всех из которых включено в настоящий документ посредством ссылок.

Фармацевтические композиции

[00108] Согласно другому аспекту изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений

формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00109] В некоторых вариантах реализации в изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным активным фармацевтическим ингредиентом. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой модулятор CFTR. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой корректор CFTR. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой усилитель CFTR. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и по меньшей мере два дополнительных активных фармацевтических ингредиента, один из которых представляет собой корректор CFTR, и другой представляет собой усилитель CFTR.

[00110] В некоторых вариантах реализации в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая (a) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и (c) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая (a) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из лумакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и (c) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00111] В некоторых вариантах реализации в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая (a) по меньшей мере одно соединение,

выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора, дейтивакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и (c) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00112] В некоторых вариантах реализации в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая (a) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и (c) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00113] В некоторых вариантах реализации в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая (a) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, (c) по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и (d) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00114] В некоторых вариантах реализации в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая (a) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, (c) по меньшей мере одно соединение, выбранное из дейтивакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и (d) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00115] В некоторых вариантах реализации в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая (a) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных

соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора, дейтивакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, (c) по меньшей мере одно соединение, выбранное из лумакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, и (d) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00116] В некоторых вариантах реализации в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая (a) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, (c) по меньшей мере одно соединение, выбранное из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и (d) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая (a) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из лумакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, (c) по меньшей мере одно соединение, выбранное из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и (d) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00117] Любая фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, может содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель выбран из фармацевтически приемлемых сред-наполнителей и фармацевтически приемлемых адъювантов. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель выбран из фармацевтически приемлемых наполнителей, разрыхлителей, поверхностно-активных веществ, связывающих веществ и смазывающих веществ.

[00118] Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, подходят для лечения муковисцидоза и других заболеваний, опосредованных CFTR.

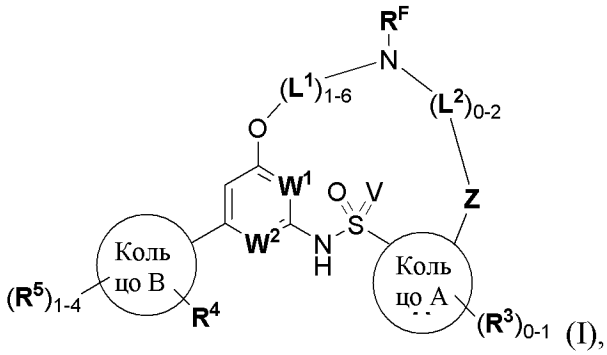
[00119] Как описано выше, фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут необязательно дополнительно содержать по меньшей мере один

фармацевтически приемлемый носитель. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель может быть выбран из адъювантов и сред-наполнителей. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель в настоящем документе включает любые и все растворители, разбавители, другие жидкие наполнители, диспергирующие добавки, суспендирующие добавки, поверхностно-активные вещества, изотонические агенты, загустители, эмульгаторы, консерванты, твердые связывающие вещества и смазывающие вещества, которые подходят для конкретной желаемой лекарственной формы. В Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21e издание, 2005, ред. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, и *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, ред. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, описаны разные носители, применяемые для приготовления фармацевтических композиций, и известные способы их получения. За исключением случаев, когда какой-либо традиционный носитель несовместим с соединениями согласно настоящему изобретению, например, вызывая какой-либо нежелательный биологический эффект или вступая в иное негативное взаимодействие с каким(-и)-либо другим(-и) компонентом(-ами) фармацевтической композиции, его применение рассматривается в рамках объема настоящего изобретения. Неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых носителей включают, но не ограничиваются указанными, ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки (такие как сывороточный альбумин человека), буферные вещества (такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота и сорбат калия), смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли и электролиты (такие как протамина сульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия и соли цинка), коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена-полиоксипропилена, ланолин, сахара (такие как лактоза, глюкоза и сахароза), крахмалы (такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал), целлюлозу и ее производные (такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы), порошковый трагакант, солод, желатин, тальк, вспомогательные вещества (такие как масло какао и воски для суппозиториев), масла (такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), гликоли (такие как пропиленгликоль и полиэтиленгликоль), сложные эфиры (такие как этилолеат и этиллаурат), агар, буферные агенты (такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия), альгиновую кислоту, апирогенную воду, изотонический солевой раствор, раствор Рингера, этиловый спирт, фосфатные буферные растворы, нетоксичные совместимые смазывающие вещества (такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния), красители, антиадгезивы, агенты для нанесения покрытия, подсластители, вкусоароматические добавки, ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

Примеры вариантов реализации

[00120] Неограничивающий перечень вариантов реализации предложен ниже:

1. Соединение формулы I:



(I),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где:

кольцо A выбрано из:

C_6-C_{10} арила,

C_3-C_{10} циклоалкила,

3-10-членного гетероциклила, и

5-10-членного гетероарила;

кольцо B выбрано из:

C_6-C_{10} арила,

C_3-C_{10} циклоалкила,

3-10-членного гетероциклила, и

5-10-членного гетероарила;

V выбран из O и NH;

$\mathbf{W^1}$ выбран из N и CH;

$\mathbf{W^2}$ выбран из N и CH; при условии, что по меньшей мере один из $\mathbf{W^1}$ и $\mathbf{W^2}$ представляет собой N;

Z выбран из O, $N\mathbf{R^{ZN}}$ и $C(\mathbf{R^{ZC}})_2$, при условии, что если $\mathbf{L^2}$ отсутствует, то **Z** представляет собой $C(\mathbf{R^{ZC}})_2$;

каждый $\mathbf{L^1}$ независимо выбран из $C(\mathbf{R^{L1}})_2$;

каждый $\mathbf{L^2}$ независимо выбран из $C(\mathbf{R^{L2}})_2$;

каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из:

галогена,

C_1-C_6 алкила,

C_1-C_6 алкокси,

C_3-C_{10} циклоалкила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

3-10-членного гетероциклила;

$\mathbf{R^4}$ выбран из водорода и C_1-C_6 алкила;

каждый $\mathbf{R^5}$ независимо выбран из:

водорода,

галогена,

гидроксила,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

-SO-Me,

$-CH=C(\mathbf{R^{LC}})_2$, где оба $\mathbf{R^{LC}}$ объединены с образованием C_3-C_{10} циклоалкила,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкокси и C_6-C_{10} арила,

C_3-C_{10} циклоалкила,

$-(O)_{0\text{-}1}$-(C_6-C_{10} арила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси,

3-10-членного гетероциклила, и

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,

C_6-C_{10} арила, и

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 фторалкила,

C_1-C_6 фторалкила,

C_3-C_{10} циклоалкила,

C_6-C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила;

$\mathbf{R^{ZN}}$ выбран из:

водорода,

C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

оксо,

циано,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 алкокси,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

SO_2Me,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из

гидроксила, оксо, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} арила и $N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 фторалкила,

C_1-C_6 алкокси, и

COOH,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_6-C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C_1-C_6 алкила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,

гидроксила,

циано,

$SiMe_3$,

SO_2Me,

SF_5,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

$P(O)Me_2$,

$-(O)_{0-1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 фторалкила,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1-C_6 алкокси, 5-10-членного гетероарила, SO_2Me и $N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, $N(\mathbf{R^N})_2$ и C_6-C_{10} арила,

C_1-C_6 фторалкила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,

$-(O)_{0-1}$-(C_6-C_{10} арила), и

$-(O)_{0-1}$-(5-10-гетероарила), необязательно замещенного гидроксилом, оксо, $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 фторалкилом и C_3-C_{10} циклоалкилом,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

оксо,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранным из оксо и C_1-C_6 алкокси),

C_1-C_6 алкокси,

C_1-C_6 фторалкила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, и

5-10-членного гетероарила, и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

циано,

оксо,

галогена,

$B(OH)_2$,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1-C_6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 $-SiMe_3$) и $N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1-C_6 алкокси, $N(\mathbf{R^N})_2$ и C_3-C_{10} циклоалкила,

C_1-C_6 фторалкила,

$-(O)_{0-1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,

$-(O)_{0-1}$-(C_6-C_{10} арила),

$-(O)_{0-1}$-(3-10-членного гетероциклила), необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, галогена, циано, $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, $N(\mathbf{R^N})_2$ и C_1-C_6 алкокси), C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 фторалкила, 3-10-членного гетероциклила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 фторалкила), и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила и C_3-C_{10} циклоалкила,

C_1-C_6 фторалкила,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

оксо,

галогена,

циано,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

оксо,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, и

C_6-C_{10} арила,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, оксо, C_6-C_{10} арила и $N(\mathbf{R^N})_2$,

галогена,

C_3-C_{10} циклоалкила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

циано,

оксо,

галогена,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1-C_6 алкокси и $N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, C_1-C_6 алкокси, $N(\mathbf{R^N})_2$ и C_3-C_{10} циклоалкила,

C_1-C_6 фторалкила,

-$(O)_{0-1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,

C_6-C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,

C_6-C_{10} арила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

гидроксила,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_6-C_{10} арила, и

-$(O)_{0-1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила),

C_1-C_6 фторалкила,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, и

3-10-членного гетероциклила,

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо

выбранными из:

галогена,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси и $N(\mathbf{R^N})_2$, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси и C_6-C_{10} арила), и

$\mathbf{R^F}$;

каждый $\mathbf{R^{ZC}}$ независимо выбран из:

водорода,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила),

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

$\mathbf{R^F}$;

или два $\mathbf{R^{ZC}}$ объединены с образованием оксо-группы;

каждый $\mathbf{R^{L1}}$ независимо выбран из:

водорода,

$N(\mathbf{R^N})_2$, при условии, что два $N(\mathbf{R^N})_2$ не связаны с одним атомом углерода,

C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,

гидроксила,

оксо,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 фторалкила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила и оксо),

C_3-C_{10} циклоалкила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из:

галогена,

циано,

$SiMe_3$,

$POMe_2$,

C_1-C_7 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

оксо,

циано,

$SiMe_3$,

$N(\mathbf{R^N})_2$, и

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 фторалкила,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 фторалкила, и

C_1-C_6 алкокси,

C_1-C_6 фторалкила,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 фторалкила,

C_6-C_{10} арила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

5-10-членного гетероарила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо, и

C_1-C_6 алкокси,

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 фторалкила, и

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

$\mathbf{R^F}$;

или два $\mathbf{R^{L1}}$ при одном атоме углерода объединены с образованием оксо-группы;

каждый $\mathbf{R^{L2}}$ независимо выбран из водорода и $\mathbf{R^F}$; или два $\mathbf{R^{L2}}$ при одном атоме углерода объединены с образованием оксо-группы; при условии, что по меньшей мере один

$\mathbf{R^{L1}}$ или $\mathbf{R^{L2}}$ представляет собой $\mathbf{R^F}$;

каждый $\mathbf{R^N}$ независимо выбран из:

водорода,

C_1-C_8 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

галогена,

гидроксила,

NH_2,

NHMe,

NMe_2,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила,

-$(O)_{0-1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила),

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 алкила,

3-14-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из оксо и C_1-C_6 алкила, и

5-14-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из оксо и C_1-C_6 алкила,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

NH_2, и

NHMe, и

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила,

C_6-C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила;

или два $\mathbf{R^N}$ при одном атоме азота объединены совместно с атомом азота, с которым они связаны, с образованием 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из:

гидроксила,

оксо,

циано,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, гидроксила, C_1-C_6 алкокси и $N(\mathbf{R^{N2}})_2$, при этом каждый $\mathbf{R^{N2}}$ независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила,

C_1-C_6 алкокси, и

C_1-C_6 фторалкила;

или один $\mathbf{R^4}$ и один $\mathbf{R^{L1}}$ объединены с образованием C_6-C_8 алкилена;

два $\mathbf{R^F}$ совместно с атомами, с которыми они связаны, образуют группу, выбранную из:

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,

C_1-C_6 алкила,

$N(\mathbf{R^N})_2$, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила,

3-11-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из:

оксо,

галогена,

гидроксила,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

$-SO_2-(C_1$-C_6 алкила),

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, C_6-C_{10} арила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, галогена, циано, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C_1-C_6 алкокси), C_1-C_6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила), $-(O)_{0-1}-(C_1$-C_6 фторалкила) и C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкокси),

$-(O)_{0-1}-(C_3$-C_{10} циклоалкила), необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из гидроксила, галогена, $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, гидроксила и C_1-C_6 алкокси), C_1-C_6 фторалкила и C_6-C_{10} арила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из атомов галогенов)), C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{10} циклоалкила и $\mathbf{R^N}$,

-O-(5-12-членного гетероарила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами,

независимо выбранными из галогена) и C_1-C_6 алкила, и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из циано), C_1-C_6 алкокси, -$(O)_{0-1}$-(C_1-C_6 фторалкила), -O-(C_6-C_{10} арила) и C_3-C_{10} циклоалкила,

C_3-C_{12} циклоалкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 фторалкила,

C_6-C_{10} арила,

3-10-членного гетероциклила, и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 фторалкила и $N(\mathbf{R^N})_2$, и

5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 фторалкила.

1A. В некоторых случаях согласно варианту реализации 1, если два $\mathbf{R^F}$ объединены с образованием 3-11-членного гетероциклила, где 3-11-членный гетероциклил необязательно замещен 5-10-членным гетероарилом, и при этом 5-10-членный гетероарил необязательно замещен C_1-C_6 алкокси, то C_1-C_6 алкокси может быть необязательно замещен C_6-C_{10} арилом.

2. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно варианту реализации 1, отличающееся тем, что **кольцо A** выбрано из C_6-C_{10} арила, 3-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила.

3. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно вариантам реализации 1 или 2, отличающееся тем, что **кольцо A** выбрано из фенила, пиридинила, пиразолила, 1*H*-пирролила, индолинила и пиперидинила.

4. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 1-3, отличающееся тем, что **кольцо A** представляет собой фенил.

5. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 1-4, отличающееся тем, что **кольцо B** выбрано из C_6-C_{10} арила.

6. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 1-5, отличающееся тем, что **кольцо B** представляет собой фенил.

7. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 1-6, отличающееся тем, что **V** представляет собой O.

8. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 1-6, отличающееся тем, что **V** представляет собой NH.

9. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 1-8, отличающееся тем, что $\mathbf{W^1}$ представляет собой N, и $\mathbf{W^2}$ представляет собой N.

10. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 1-9, отличающееся тем, что **Z** выбран из $N\mathbf{R^{ZN}}$ и $C(\mathbf{R^{ZC}})_2$.

11. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из

вариантов реализации 1-10, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из C_1-C_6 алкила.

12. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 1-11, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^3}$ представляет собой метил.

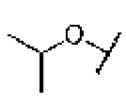
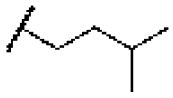
13. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 1-10, отличающееся тем, что $\mathbf{R^3}$ отсутствует.

14. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 1-13, отличающееся тем, что $\mathbf{R^4}$ выбран из водорода и метила.

15. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 1-14, отличающееся тем, что $\mathbf{R^4}$ представляет собой метил.

16. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 1-14, отличающееся тем, что $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород.

17. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 1-16, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^5}$ независимо выбран из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси.

18. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 1-17, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^5}$ независимо выбран из метила,  и  .

19. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 1-18, отличающееся тем, что $\mathbf{R^{ZN}}$ выбран из водорода и $\mathbf{R^F}$.

20. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 1-19, отличающееся тем, что $\mathbf{R^{ZN}}$ представляет собой водород.

21. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 1-19, отличающееся тем, что $\mathbf{R^{ZN}}$ представляет собой $\mathbf{R^F}$.

22. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 1-21, отличающееся тем, что $\mathbf{R^{ZC}}$ представляет собой водород, или два $\mathbf{R^{ZC}}$ объединены с образованием оксо-группы.

23. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 1-22, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^{L1}}$ независимо выбран из водорода, C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила и $\mathbf{R^F}$.

24. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 1-23, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^{L2}}$ независимо выбран из водорода и $\mathbf{R^F}$, или два $\mathbf{R^{L2}}$ при одном атоме углерода объединены с образованием оксо-группы.

25. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 1-24, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^N}$ независимо выбран из водорода и C_1-C_8 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо

выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{10} циклоалкила и C_6-C_{10} арила).

26. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 1-25, отличающееся тем, что два $\mathbf{R^F}$ совместно с атомами, с которыми они связаны, образуют группу, выбранную из:

C_6-C_{10} арила, и

3-11-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из:

оксо,

галогена,

гидроксила,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, циано и C_1-C_6 алкила,

-$(O)_{0-1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила), необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, гидроксила и C_1-C_6 алкокси) и C_1-C_6 фторалкила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C_1-C_6 алкила, и

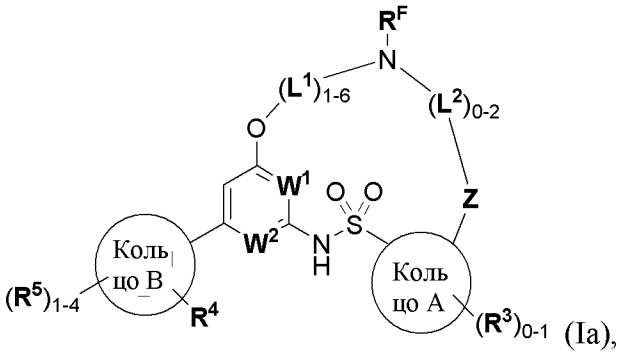
5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкила и -O-(C_6-C_{10} арила),

C_3-C_{12} циклоалкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 алкила,

C_6-C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила.

27. Соединение формулы Ia:



(Ia),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или

фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где **кольцо A**, **кольцо B**, $\mathbf{W^1}$, $\mathbf{W^2}$, **Z**, $\mathbf{L^1}$, $\mathbf{L^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$ и $\mathbf{R^F}$ определены согласно варианту реализации 1.

28. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно варианту реализации 27, отличающееся тем, что **кольцо A** выбрано из C_6-C_{10} арила, 3-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила.

29. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно вариантам реализации 27 или 28, отличающееся тем, что **кольцо A** выбрано из фенила, пиридинила, пиразолила, 1*H*-пирролила, индолинила и пиперидинила.

30. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 27-29, отличающееся тем, что **кольцо A** представляет собой фенил.

31. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 27-30, отличающееся тем, что **кольцо B** выбрано из C_6-C_{10} арила.

32. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 27-31, отличающееся тем, что **кольцо B** представляет собой фенил.

33. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 27-32, отличающееся тем, что $\mathbf{W^1}$ представляет собой N, и $\mathbf{W^2}$ представляет собой N.

34. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 27-33, отличающееся тем, что **Z** выбран из $N\mathbf{R^{ZN}}$ и $C(\mathbf{R^{ZC}})_2$.

35. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 27-34, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из C_1-C_6 алкила.

36. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 27-35, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^3}$ представляет собой метил.

37. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 27-34, отличающееся тем, что $\mathbf{R^3}$ отсутствует.

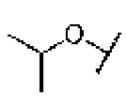
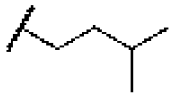
38. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 27-37, отличающееся тем, что $\mathbf{R^4}$ выбран из водорода и метила.

39. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 27-38, отличающееся тем, что $\mathbf{R^4}$ представляет собой метил.

40. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 27-38, отличающееся тем, что $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород.

41. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 27-40, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^5}$ независимо выбран из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси.

42. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 27-41, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^5}$ независимо выбран из

метила,  и  .

43. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 27-42, отличающееся тем, что $\mathbf{R^{ZN}}$ выбран из водорода и $\mathbf{R^F}$.

44. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 27-43, отличающееся тем, что $\mathbf{R^{ZN}}$ представляет собой водород.

45. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 27-44, отличающееся тем, что $\mathbf{R^{ZN}}$ представляет собой $\mathbf{R^F}$.

46. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 27-45, отличающееся тем, что $\mathbf{R^{ZC}}$ представляет собой водород, или два $\mathbf{R^{ZC}}$ объединены с образованием оксо-группы.

47. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 27-46, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^{L1}}$ независимо выбран из водорода, C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила и $\mathbf{R^F}$.

48. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 27-47, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^{L2}}$ независимо выбран из водорода и $\mathbf{R^F}$, или два $\mathbf{R^{L2}}$ при одном атоме углерода объединены с образованием оксо-группы.

49. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 27-48, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^N}$ независимо выбран из водорода и C_1-C_8 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{10} циклоалкила и C_6-C_{10} арила).

50. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 27-49, отличающееся тем, что два $\mathbf{R^F}$ совместно с атомами, с которыми они связаны, образуют группу, выбранную из:

C_6-C_{10} арила, и

3-11-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из:

оксо,

галогена,

гидроксила,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из

гидроксила, циано и C_1-C_6 алкила,

-$(O)_{0-1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила), необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, гидроксила и C_1-C_6 алкокси) и C_1-C_6 фторалкила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C_1-C_6 алкила, и

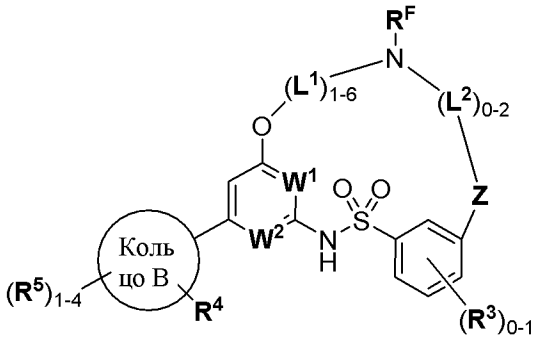
5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкила и -O-(C_6-C_{10} арила),

C_3-C_{12} циклоалкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 алкила,

C_6-C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила.

51. Соединение формулы IIa:



(IIa),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где **кольцо B**, $\mathbf{W^1}$, $\mathbf{W^2}$, **Z**, $\mathbf{L^1}$, $\mathbf{L^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$ и $\mathbf{R^F}$ определены согласно варианту реализации 1.

52. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно варианту реализации 51, отличающееся тем, что **кольцо B** выбрано из C_6-C_{10} арила.

53. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно вариантам реализации 51 или 52, отличающееся тем, что **кольцо B** представляет собой фенил.

54. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 51-53, отличающееся тем, что $\mathbf{W^1}$ представляет собой N, и $\mathbf{W^2}$ представляет собой N.

55. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 51-54, отличающееся тем, что **Z** выбран из $N\mathbf{R^{ZN}}$ и $C(\mathbf{R^{ZC}})_2$.

56. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 51-55, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из C_1-C_6 алкила.

57. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 51-56, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^3}$ представляет собой метил.

58. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из

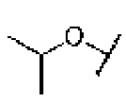
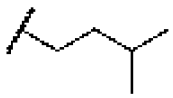
вариантов реализации 51-55, отличающееся тем, что $\mathbf{R^3}$ отсутствует.

59. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 51-58, отличающееся тем, что $\mathbf{R^4}$ выбран из водорода и метила.

60. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 51-59, отличающееся тем, что $\mathbf{R^4}$ представляет собой метил.

61. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 51-59, отличающееся тем, что $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород.

62. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 51-61, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^5}$ независимо выбран из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси.

63. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 51-62, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^5}$ независимо выбран из метила,  и  .

64. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 51-63, отличающееся тем, что $\mathbf{R^{ZN}}$ выбран из водорода и $\mathbf{R^F}$.

65. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 51-64, отличающееся тем, что $\mathbf{R^{ZN}}$ представляет собой водород.

66. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 51-64, отличающееся тем, что $\mathbf{R^{ZN}}$ представляет собой $\mathbf{R^F}$.

67. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 51-66, отличающееся тем, что $\mathbf{R^{ZC}}$ представляет собой водород, или два $\mathbf{R^{ZC}}$ объединены с образованием оксо-группы.

68. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 51-67, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^{L1}}$ независимо выбран из водорода, C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила и $\mathbf{R^F}$.

69. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 51-68, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^{L2}}$ независимо выбран из водорода и $\mathbf{R^F}$, или два $\mathbf{R^{L2}}$ при одном атоме углерода объединены с образованием оксо-группы.

70. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 51-69, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^N}$ независимо выбран из водорода и C_1-C_8 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{10} циклоалкила и C_6-C_{10} арила).

71. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 51-70, отличающееся тем, что два $\mathbf{R^F}$ совместно с атомами, с которыми они связаны, образуют группу, выбранную из:

C_6-C_{10} арила, и

3-11-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из:

оксо,

галогена,

гидроксила,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, циано и C_1-C_6 алкила,

-$(O)_{0-1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила), необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, гидроксила и C_1-C_6 алкокси) и C_1-C_6 фторалкила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C_1-C_6 алкила, и

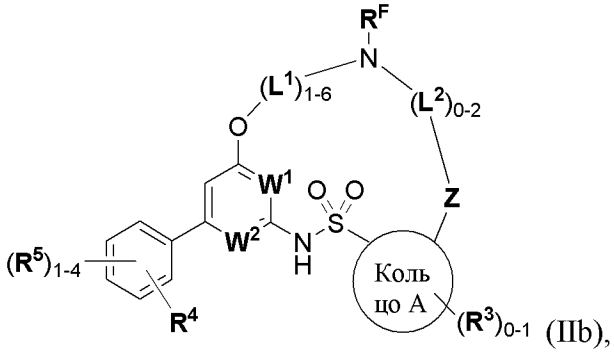
5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкила и -O-(C_6-C_{10} арила),

C_3-C_{12} циклоалкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 алкила,

C_6-C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила.

72. Соединение формулы IIb:



(IIb),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где **кольцо A**, $\mathbf{W^1}$, $\mathbf{W^2}$, **Z**, $\mathbf{L^1}$, $\mathbf{L^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$ и $\mathbf{R^F}$ определены согласно варианту реализации 1.

73. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно варианту реализации 72, отличающееся тем, что **кольцо A** выбрано из C_6-C_{10} арила, 3-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила.

74. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно вариантам реализации 72 или 73, отличающееся тем, что **кольцо A** выбрано из фенила, пиридинила, пиразолила, 1*H*-пирролила, индолинила и пиперидинила.

75. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 72-74, отличающееся тем, что **кольцо A** представляет собой фенил.

76. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 72-75, отличающееся тем, что $\mathbf{W^1}$ представляет собой N, и $\mathbf{W^2}$ представляет собой N.

77. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 72-76, отличающееся тем, что **Z** выбран из $N\mathbf{R^{ZN}}$ и $C(\mathbf{R^{ZC}})_2$.

78. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 72-77, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из C_1-C_6 алкила.

79. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 72-78, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^3}$ представляет собой метил.

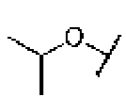
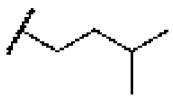
80. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 2-77, отличающееся тем, что $\mathbf{R^3}$ отсутствует.

81. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 72-80, отличающееся тем, что $\mathbf{R^4}$ выбран из водорода и метила.

82. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 72-81, отличающееся тем, что $\mathbf{R^4}$ представляет собой метил.

83. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 72-81, отличающееся тем, что $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород.

84. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 72-83, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^5}$ независимо выбран из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси.

85. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 72-84, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^5}$ независимо выбран из метила,  и  .

86. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 72-85, отличающееся тем, что $\mathbf{R^{ZN}}$ выбран из водорода и $\mathbf{R^F}$.

87. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 72-86, отличающееся тем, что $\mathbf{R^{ZN}}$ представляет собой водород.

88. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 72-86, отличающееся тем, что $\mathbf{R^{ZN}}$ представляет собой $\mathbf{R^F}$.

89. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 72-88, отличающееся тем, что $\mathbf{R^{ZC}}$ представляет собой водород, или два $\mathbf{R^{ZC}}$ объединены с образованием оксо-группы.

90. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 72-89, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^{L1}}$ независимо выбран из водорода, C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила и $\mathbf{R^F}$.

91. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 72-90, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^{L2}}$ независимо выбран из водорода и $\mathbf{R^F}$, или два $\mathbf{R^{L2}}$ при одном атоме углерода объединены с образованием оксо-группы.

92. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 72-91, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^N}$ независимо выбран из водорода и C_1-C_8 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{10} циклоалкила и C_6-C_{10} арила).

93. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 72-92, отличающееся тем, что два $\mathbf{R^F}$ совместно с атомами, с которыми они связаны, образуют группу, выбранную из:

C_6-C_{10} арила, и

3-11-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из:

оксо,

галогена,

гидроксила,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, циано и C_1-C_6 алкила,

-$(O)_{0-1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила), необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, гидроксила и C_1-C_6 алкокси) и C_1-C_6 фторалкила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C_1-C_6 алкила, и

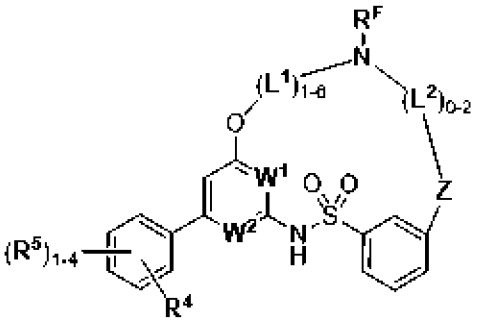
5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкила и -O-(C_6-C_{10} арила),

C_3-C_{12} циклоалкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 алкила,

C_6-C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила.

94. Соединение формулы III:



(III),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где $\mathbf{W^1}$, $\mathbf{W^2}$, $\mathbf{Z}$, $\mathbf{L^1}$, $\mathbf{L^2}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$ и $\mathbf{R^F}$ определены согласно варианту реализации 1.

95. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно варианту реализации 94, отличающееся тем, что $\mathbf{W^1}$ представляет собой N, и $\mathbf{W^2}$ представляет собой N.

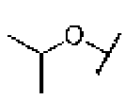
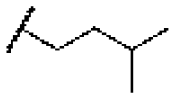
96. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно вариантам реализации 94 или 95, отличающееся тем, что $\mathbf{Z}$ выбран из NR^{ZN} и $C(R^{ZC})_2$.

97. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 94-96, отличающееся тем, что $\mathbf{R^4}$ выбран из водорода и метила.

98. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 94-97, отличающееся тем, что $\mathbf{R^4}$ представляет собой метил.

99. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 94-97, отличающееся тем, что $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород.

100. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 94-99, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^5}$ независимо выбран из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси.

101. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 94-100, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^5}$ независимо выбран из метила,  и  .

102. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 94-101, отличающееся тем, что $\mathbf{R^{ZN}}$ выбран из водорода и $\mathbf{R^F}$.

103. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 94-102, отличающееся тем, что $\mathbf{R^{ZN}}$ представляет собой водород.

104. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 94-102, отличающееся тем, что $\mathbf{R^{ZN}}$ представляет собой $\mathbf{R^F}$.

105. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 94-104, отличающееся тем, что $\mathbf{R^{ZC}}$ представляет собой водород, или два $\mathbf{R^{ZC}}$ объединены с образованием оксо-группы.

106. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из

вариантов реализации 94-105, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^{L1}}$ независимо выбран из водорода, C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила и $\mathbf{R^F}$.

107. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 94-106, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^{L2}}$ независимо выбран из водорода и $\mathbf{R^F}$, или два $\mathbf{R^{L2}}$ при одном атоме углерода объединены с образованием оксо-группы.

108. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 94-107, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^N}$ независимо выбран из водорода и C_1-C_8 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{10} циклоалкила и C_6-C_{10} арила).

109. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 94-108, отличающееся тем, что два $\mathbf{R^F}$ совместно с атомами, с которыми они связаны, образуют группу, выбранную из:

C_6-C_{10} арила, и

3-11-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из:

оксо,

галогена,

гидроксила,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, циано и C_1-C_6 алкила,

-$(O)_{0-1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила), необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, гидроксила и C_1-C_6 алкокси) и C_1-C_6 фторалкила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C_1-C_6 алкила, и

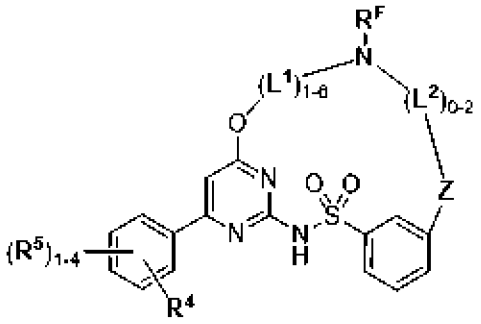
5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкила и -O-(C_6-C_{10} арила),

C_3-C_{12} циклоалкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 алкила,

C_6-C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила.

110. Соединение формулы IV:



(IV),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где **Z**, $\mathbf{L^1}$, $\mathbf{L^2}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$ и $\mathbf{R^F}$ определены согласно варианту реализации 1.

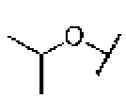
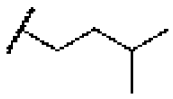
111. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно варианту реализации 110, отличающееся тем, что **Z** выбран из NR^{ZN} и $C(R^{ZC})_2$.

112. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно вариантам реализации 110 или 111, отличающееся тем, что $\mathbf{R^4}$ выбран из водорода и метила.

113. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 110-112, отличающееся тем, что $\mathbf{R^4}$ представляет собой метил.

114. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 110-112, отличающееся тем, что $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород.

115. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 110-114, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^5}$ независимо выбран из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси.

116. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 110-115, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^5}$ независимо выбран из метила,  и  .

117. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 110-116, отличающееся тем, что $\mathbf{R^{ZN}}$ выбран из водорода и $\mathbf{R^F}$.

118. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 110-117, отличающееся тем, что $\mathbf{R^{ZN}}$ представляет собой водород.

119. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 110-117, отличающееся тем, что $\mathbf{R^{ZN}}$ представляет собой $\mathbf{R^F}$.

120. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 110-119, отличающееся тем, что $\mathbf{R^{ZC}}$ представляет собой водород, или два $\mathbf{R^{ZC}}$ объединены с образованием оксо-группы.

121. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 110-120, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^{L1}}$ независимо выбран из водорода, C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила и $\mathbf{R^F}$.

122. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из

вариантов реализации 110-121, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^{L2}}$ независимо выбран из водорода и $\mathbf{R^F}$, или два $\mathbf{R^{L2}}$ при одном атоме углерода объединены с образованием оксо-группы.

123. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 110-122, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^N}$ независимо выбран из водорода и C_1-C_8 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{10} циклоалкила и C_6-C_{10} арила).

124. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 110-123, отличающееся тем, что два $\mathbf{R^F}$ совместно с атомами, с которыми они связаны, образуют группу, выбранную из:

C_6-C_{10} арила, и

3-11-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из:

оксо,

галогена,

гидроксила,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, циано и C_1-C_6 алкила,

-$(O)_{0-1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила), необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, гидроксила и C_1-C_6 алкокси) и C_1-C_6 фторалкила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C_1-C_6 алкила, и

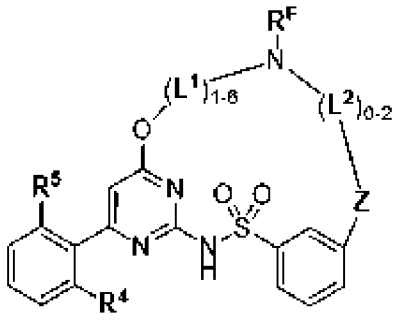
5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкила и -O-(C_6-C_{10} арила),

C_3-C_{12} циклоалкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 алкила,

C_6-C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила.

125. Соединение формулы V:



(V),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где **Z**, $\mathbf{L^1}$, $\mathbf{L^2}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$ и $\mathbf{R^F}$ определены согласно варианту реализации 1.

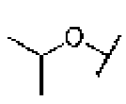
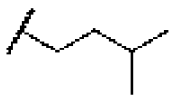
126. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно варианту реализации 125, отличающееся тем, что **Z** выбран из NR^{ZN} и $C(R^{ZC})_2$.

127. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно вариантам реализации 125 или 126, отличающееся тем, что $\mathbf{R^4}$ выбран из водорода и метила.

128. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 125-127, отличающееся тем, что $\mathbf{R^4}$ представляет собой метил.

129. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 125-127, отличающееся тем, что $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород.

130. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 125-129, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^5}$ независимо выбран из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси.

131. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 125-131, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^5}$ независимо выбран из метила,  и  .

132. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 125-131, отличающееся тем, что $\mathbf{R^{ZN}}$ выбран из водорода и $\mathbf{R^F}$.

133. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 125-132, отличающееся тем, что $\mathbf{R^{ZN}}$ представляет собой водород.

134. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 125-132, отличающееся тем, что $\mathbf{R^{ZN}}$ представляет собой $\mathbf{R^F}$.

135. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 125-134, отличающееся тем, что $\mathbf{R^{ZC}}$ представляет собой водород, или два $\mathbf{R^{ZC}}$ объединены с образованием оксо-группы.

136. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 125-135, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^{L1}}$ независимо выбран из водорода, C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила и $\mathbf{R^F}$.

137. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из

вариантов реализации 125-136, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^{L2}}$ независимо выбран из водорода и $\mathbf{R^F}$, или два $\mathbf{R^{L2}}$ при одном атоме углерода объединены с образованием оксо-группы.

138. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 125-137, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^N}$ независимо выбран из водорода и C_1-C_8 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{10} циклоалкила и C_6-C_{10} арила).

139. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 125-138, отличающееся тем, что два $\mathbf{R^F}$ совместно с атомами, с которыми они связаны, образуют группу, выбранную из:

C_6-C_{10} арила, и

3-11-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из:

оксо,

галогена,

гидроксила,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, циано и C_1-C_6 алкила,

-$(O)_{0-1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила), необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, гидроксила и C_1-C_6 алкокси) и C_1-C_6 фторалкила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C_1-C_6 алкила, и

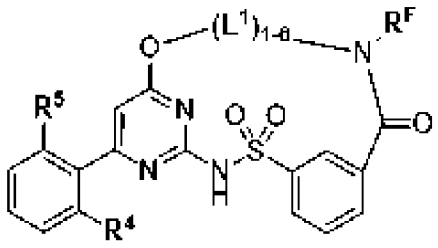
5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкила и -O-(C_6-C_{10} арила),

C_3-C_{12} циклоалкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 алкила,

C_6-C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила.

140. Соединение формулы VI:



(VI),

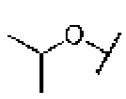
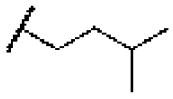
его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где $\mathbf{L^1}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$ и $\mathbf{R^F}$ определены согласно варианту реализации 1.

141. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно варианту реализации 140, отличающееся тем, что $\mathbf{R^4}$ выбран из водорода и метила.

142. Соединение, соль иди дейтерированное производное согласно вариантам реализации 140 или 141, отличающееся тем, что $\mathbf{R^4}$ представляет собой метил.

143. Соединение, соль иди дейтерированное производное согласно вариантам реализации 140 или 141, отличающееся тем, что $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород.

144. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 140-143, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^5}$ независимо выбран из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси.

145. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 140-144, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^5}$ независимо выбран из метила,  и  .

146. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 140-145, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^{L1}}$ независимо выбран из водорода, C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила и $\mathbf{R^F}$.

147. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 140-146, отличающееся тем, что каждый $\mathbf{R^N}$ независимо выбран из водорода и C_1-C_8 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{10} циклоалкила и C_6-C_{10} арила).

148. Соединение, соль или дейтерированное производное согласно любому из вариантов реализации 140-147, отличающееся тем, что два $\mathbf{R^F}$ совместно с атомами, с которыми они связаны, образуют группу, выбранную из:

C_6-C_{10} арила, и

3-11-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из:

оксо,

галогена,

гидроксила,

$N(\mathbf{R}^N)_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, циано и C_1-C_6 алкила,

-$(O)_{0-1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила), необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из $N(\mathbf{R}^N)_2$, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, гидроксила и C_1-C_6 алкокси) и C_1-C_6 фторалкила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C_1-C_6 алкила, и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из $N(\mathbf{R}^N)_2$, C_1-C_6 алкила и -O-(C_6-C_{10} арила),

C_3-C_{12} циклоалкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 алкила,

C_6-C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила.

149. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-148, выбранное из соединений любой из формул I, Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

150. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-149, выбранное из соединений 1- 371 (таблицы 13, 14 и 15), соединений 372-385 (таблица 12), соединений 386-426 (таблица 24), их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

151. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль согласно любому из вариантов реализации 1-150 и фармацевтически приемлемый носитель.

152. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 151, дополнительно содержащая один или более дополнительных терапевтических агентов.

153. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 152, отличающаяся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из муколитических агентов, бронхорасширяющих средств, антибиотиков, противоинфекционных агентов и противовоспалительных агентов.

154. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 152,

отличающаяся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов, представляют собой антибиотик, выбранный из тобрамицина, включая порошок тобрамицина для ингаляции (TIP), азитромицина, азтреонама, включая азтреонам в виде аэрозоля, амикацина, включая его липосомальные составы, ципрофлоксацина, включая его составы, подходящие для введения путем ингаляции, левофлоксацина, включая его составы в виде аэрозолей, и комбинаций двух антибиотиков, например, фосфомицина и тобрамицина.

155. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 152, отличающаяся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой модулятор CFTR.

156. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 155, отличающаяся тем, что указанный модулятор CFTR представляет собой усилитель.

157. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 155, отличающаяся тем, что указанный модулятор CFTR представляет собой корректор.

158. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 156, содержащая одновременно усилитель CFTR и корректор CFTR.

159. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 155 или варианту реализации 158, отличающаяся тем, что указанный усилитель CFTR выбран из ивакафтора, дейтивакафтора, (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

160. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 157 или варианту реализации 158, отличающаяся тем, что указанный корректор CFTR выбран из тезакафтора и лумакафтора.

161. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 152, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит ивакафтор и тезакафтор.

162. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 152, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит дейтивакафтор и тезакафтор.

163. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 152, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол и тезакафтор.

164. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 152, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит ивакафтор и лумакафтор.

165. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 152, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит дейтивакафтор и лумакафтор.

166. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 152, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-

1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол и лумакафтор.

167. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли согласно любому из вариантов реализации 1-150 или фармацевтической композиции согласно любому из вариантов реализации 151-166.

168. Способ согласно варианту реализации 167, дополнительно включающий введение пациенту одного или более дополнительных терапевтических агентов до, одновременно с или после соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли согласно любому из вариантов реализации 1-150 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 151.

169. Способ согласно варианту реализации 168, отличающийся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из модуляторов CFTR.

170. Способ согласно варианту реализации 169, отличающийся тем, что указанный модулятор CFTR представляет собой усилитель.

171. Способ согласно варианту реализации 169, отличающийся тем, что указанный модулятор CFTR представляет собой корректор.

172. Способ согласно варианту реализации 169, включающий введение как усилителя CFTR, так и дополнительного корректора CFTR.

173. Способ согласно варианту реализации 170 или варианту реализации 172, отличающийся тем, что указанный усилитель CFTR выбран из ивакафтора, дейтивакафтора, (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

174. Способ согласно варианту реализации 171 или варианту реализации 172, отличающийся тем, что указанный корректор CFTR выбран из тезакафтора и лумакафтора.

175. Способ согласно варианту реализации 169, включающий введение ивакафтора и тезакафтора.

176. Способ согласно варианту реализации 169, включающий введение дейтивакафтора и тезакафтора.

177. Способ согласно варианту реализации 169, включающий введение (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и тезакафтора.

178. Способ согласно варианту реализации 169, включающий введение ивакафтора и лумакафтора.

179. Способ согласно варианту реализации 169, включающий введение дейтивакафтора и лумакафтора.

180. Способ согласно варианту реализации 169, включающий введение (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и лумакафтора.

181. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-150 или фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов реализации 151-166 для применения для лечения муковисцидоза.

182. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-150 или фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов реализации 151-166 для применения для получения лекарственного средства для лечения муковисцидоза.

183. Соединение, выбранное из соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

184. Дейтерированное производное соединения, выбранного из соединений 1-426.

185. Фармацевтически приемлемая соль соединения, выбранного из соединений 1-426.

186. Соединение, выбранное из соединений 1-426.

187. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, выбранное из соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и фармацевтически приемлемый носитель.

188. Фармацевтическая композиция, содержащая дейтерированное производное соединения, выбранного из соединений 1-426, и фармацевтически приемлемый носитель.

189. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемую соль соединения, выбранного из соединений 1-426, и фармацевтически приемлемый носитель.

190. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, выбранное из соединений 1-426, и фармацевтически приемлемый носитель.

191. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) соединение, выбранное из соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений; (b) усилитель CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель.

192. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) дейтерированное производное соединения, выбранного из соединений 1-426; (b) усилитель CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель.

193. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) фармацевтически приемлемую соль соединения, выбранного из соединений 1-426; (b) усилитель CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель.

194. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) соединение, выбранное из соединений 1-426; (b) усилитель CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель.

195. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) соединение, выбранное из соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и

таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений; (b) дополнительный корректор CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель.

196. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) дейтерированное производное соединения, выбранного из соединений 1-426; (b) дополнительный корректор CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель.

197. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) фармацевтически приемлемую соль соединения, выбранного из соединений 1-426; (b) дополнительный корректор CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель.

198. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) соединение, выбранное из соединений 1-426; (b) дополнительный корректор CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель.

199. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) соединение, выбранное из соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений; (b) дополнительный корректор CFTR; (c) усилитель CRTR; и (d) фармацевтически приемлемый носитель.

200. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) дейтерированное производное соединения, выбранного из соединений 1-426; (b) дополнительный корректор CFTR; (c) усилитель CFTR; и (d) фармацевтически приемлемый носитель.

201. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) фармацевтически приемлемую соль соединения, выбранного из соединений 1-426; (b) дополнительный корректор CFTR; (c) усилитель CFTR; и (d) фармацевтически приемлемый носитель.

202. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) соединение, выбранное из соединений 1-426; (b) дополнительный корректор CFTR; (c) усилитель CFTR; и (d) фармацевтически приемлемый носитель.

203. Соединение, выбранное из соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, для применения в способе лечения муковисцидоза.

204. Дейтерированное производное соединения, выбранного из соединений 1-426, для применения в способе лечения муковисцидоза.

205. Фармацевтически приемлемая соль соединения, выбранного из соединений 1-426, для применения в способе лечения муковисцидоза.

206. Соединение, выбранное из соединений 1-426, для применения в способе лечения муковисцидоза.

207. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, выбранное из соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и фармацевтически приемлемый носитель, для применения в способе лечения

муковисцидоза.

208. Фармацевтическая композиция, содержащая дейтерированное производное соединения, выбранного из соединений 1-426, и фармацевтически приемлемый носитель, для применения в способе лечения муковисцидоза.

209. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемую соль соединения, выбранного из соединений 1-426, и фармацевтически приемлемый носитель, для применения в способе лечения муковисцидоза.

210. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, выбранное из соединений 1-426, и фармацевтически приемлемый носитель, для применения в способе лечения муковисцидоза.

211. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) соединение, выбранное из соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений; (b) усилитель CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель, для применения в способе лечения муковисцидоза.

212. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) дейтерированное производное соединения, выбранного из соединений 1-426; (b) усилитель CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель, для применения в способе лечения муковисцидоза.

213. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) фармацевтически приемлемую соль соединения, выбранного из соединений 1-426; (b) усилитель CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель, для применения в способе лечения муковисцидоза.

214. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) соединение, выбранное из соединений 1-426; (b) усилитель CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель.

215. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) соединение, выбранное из соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений; (b) дополнительный корректор CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель, для применения в способе лечения муковисцидоза.

216. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) дейтерированное производное соединения, выбранного из соединений 1-426; (b) дополнительный корректор CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель, для применения в способе лечения муковисцидоза.

217. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) фармацевтически приемлемую соль соединения, выбранного из соединений 1-426; (b) дополнительный корректор CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель, для применения в способе лечения муковисцидоза.

218. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) соединение, выбранное из соединений 1-426; (b) дополнительный корректор CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель, для применения в способе лечения муковисцидоза.

219. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) соединение, выбранное из соединений 1-426, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений; (b) дополнительный корректор CFTR; (c) усилитель CRTR; и (d) фармацевтически приемлемый носитель, для применения в способе лечения муковисцидоза.

220. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) дейтерированное производное соединения, выбранного из соединений 1-426; (b) дополнительный корректор CFTR; (c) усилитель CFTR; и (d) фармацевтически приемлемый носитель, для применения в способе лечения муковисцидоза.

221. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) фармацевтически приемлемую соль соединения, выбранного из соединений 1-426; (b) дополнительный корректор CFTR; (c) усилитель CFTR; и (d) фармацевтически приемлемый носитель, для применения в способе лечения муковисцидоза.

222. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) соединение, выбранное из соединений 1-426; (b) дополнительный корректор CFTR; (c) усилитель CFTR; и (d) фармацевтически приемлемый носитель, для применения в способе лечения муковисцидоза.

Примеры

Список сокращений:

ACN: Ацетонитрил

Boc-ангидрид ($(Boc)_2O$): Ди-*трет*-бутил-дикарбонат

$CDCl_3$: Хлороформ-*d*

CDI: Карбонилдиимидазол

CDMT: 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин

CH_2Cl_2: Дихлорметан

CH_3CN: Ацетонитрил

COMU: Гексафторфосфат (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)-диметиламиноморфолинокарбения

Соед.: Соединение

DABCO: 1,4-диазабицикло[2,2.2]октан

DBU: 1,8-диазабицикло(5,4.0)ундец-7-ен

ДХЭ: 1,2-дихлорэтан

ДХМ: Дихлорметан

ДИ: Деионизированный

DIAD: Диизопропилазодикарбоксилат

DIEA: (DIPEA, DiPEA) : *N, N*-диизопропилэтиламин

ДМАА: *N, N*-диметилацетамид

DMAP: 4-диметиламинопиридин

ДМФА: *N, N*-диметилформамид

ДМСО: Диметилсульфоксид

DMP: Периодинан Десса-Мартина

ЭА: Этилацетат

EDC: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид

ELSD: Испарительный детектор светорассеяния

ИЭР-МС: Масс-спектрометрия с ионизацией электронным распылением

EtOAc: Этилацетат

EtOH: Этанол

ГХ: Газовая хроматография

Катализатор Граббса 1-го поколения: дихлор(бензилиден)бис(трициклогексилфосфин)-рутений (II)

Катализатор Граббса 2-го поколения: [1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазолидин-2-илиден]-дихлор-[(2-изопропоксифенил)метилен]рутений

HATU: Гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида

ВЭЖХ: Высокоэффективная жидкостная хроматография

Катализатор Ховейда-Граббса 2-го поколения: (1,3-бис-(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден)дихлор(о-изопропоксифенилметилен)рутений, дихлор[1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден](2-изопропоксифенилметилен)рутений (II)

IPA: Изопропанол

$KHSO_4$: Бисульфат калия

ЖХ: Жидкостная хроматография

ЖХМС: Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия

Сп. ЖХМС: Способ ЖХМС

Rt ЖХМС: Время удерживания в анализе ЖХМС

LDA: Диизопропиламид лития

LiOH: Гидроксид лития

MeCN: Ацетонитрил

MeOH: Метанол

$MgSO_4$: Сульфат магния

МТБЭ: Метил-*трет*-бутиловый эфир

Me-ТГФ или 2-Me-ТГФ: 2-метилтетрагидрофуран

$NaHCO_3$: Бикарбонат натрия

NaOH: Гидроксид натрия

NMP: *N*-метил-2-пирролидон

NMM: *N*-метилморфолин

Pd/C: Палладий на углеродной подложке

$Pd_2(dba)_3$: Трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0)

$Pd(dppf)Cl_2$: [1,1′-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)

$Pd(OAc)_2$: Ацетат палладия (II)

ПТФЭ: Политетрафторэтилен

к.т., КТ: Комнатная температура

RuPhos: 2-дициклогексилфосфино-2′,6′-диизопропоксибифенил

СФХ: Сверхкритическая флюидная хроматография

TBAI: Йодид тетрабутиламмония

ТЭА: Триэтиламин

ТФУК: Трифторуксусная кислота

ТГФ: Тетрагидрофуран

ТСХ: Тонкослойная хроматография

TMS: Триметилсилил

TMSCl: Триметилсилилхлорид

Т3Р: Ангидрид пропанфосфоновой кислоты

СВЭЖХ: Сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография

XANTPHOS: 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

XPhos: 2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропилбифенил

Общие способы

[00121] Если не утверждается иное, реагенты и исходные вещества получали из коммерческих источников и использовали без очистки.

[00122] Спектры протонного и углеродного ЯМР получали либо на спектрометре Bruker Biospin DRX 400 МГц FTЯМР, эксплуатируемом при резонансной частоте для ^{1}H и ^{13}C, составляющей 400 и 100 МГц, соответственно, либо на 300 МГц ЯМР-спектрометре. Одномерные протонные и углеродные спектры получали с использованием широкополосного зонда для наблюдения (BBFO) с вращением образца с частотой 20 Гц при цифровом разрешении 0,1834 и 0,9083 Гц/точка соответственно. Все протонные и углеродные спектры получали при контролируемой температуре 30°C с использованием стандартных, ранее опубликованных последовательностей импульсов и традиционных параметров обработки.

[00123] ЯМР-спектры (1D и 2D) также получали на спектрометре Bruker AVNEO 400 МГц, эксплуатируемом при 400 МГц и 100 МГц, соответственно, оборудованном 5 мм мультиядерным зондом Iprobe.

[00124] ЯМР-спектры также получали на приборе ЯМР Varian Mercury при 300 МГц для ^{1}H с применением угла импульса 45 градусов, ширины спектра 4800 Гц и 28860 точек значений. FID заполняли нулями до 32 тыс. точек, а перед преобразованием Фурье применяли уширение линии в 0,3 Гц. $^{19}19F$ ЯМР-спектр получали при 282 МГц с применением угла импульса 30 градусов, ширины спектра 100 кГц и 59202 точек значений. FID заполняли нулями до 64 тыс. точек, а перед преобразованием Фурье применяли уширение линии в 0,5 Гц.

[00125] ЯМР-спектры также получали на приборе ЯМР Bruker Avance III HD при 400 МГц для ^{1}H с применением угла импульса 30 градусов, ширины спектра 8000 Гц и 128 тыс. точек значений. FID заполняли нулями до 256 тыс. точек, а перед преобразованием

Фурье применяли уширение линии в 0,3 Гц. ^{19}F ЯМР-спектр получали при 377 МГц с применением угла импульса 30 град., ширины спектра 89286 кГц и 128 тыс. точек значений. FID заполняли нулями до 256 тыс. точек, а перед преобразованием Фурье применяли уширение линии в 0,3 Гц.

[00126] Спектры ЯМР также получали на приборе Bruker AC 250МГц, оборудованном: 5 мм зондом QNP(H1/C13/F19/P31) (тип: 250-SB, сер.№: 23055/0020) или на приборе Varian 500МГц, оборудованном ID PFG, 5 мм зондом 50-202/500 МГц (модель/№ партии 99337300).

[00127] Конечную чистоту соединений определяли путем обращенно-фазовой СВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC BEH C_{18} (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350) и цикла с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы B в течение 3,0 минуты. Подвижная фаза A=H_2O (0,05% CF_3CO_2H). Подвижная фаза B=CH_3CN (0,035% CF_3CO_2H). Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл и температура колонки=60°C. Конечную чистоту вычисляли путем определения средней площади под кривой (ППК) для двух кривых, построенных в УФ-области (220 нм, 254 нм). На масс-спектрах низкого разрешения указывали $[M+1]^+$ частиц, полученных с использованием одноквадрупольного масс-спектрометра, оборудованного источником ионизации электронным распылением (ИЭР), для которого может быть достигнута точность определения массы 0,1 Да при минимальном показателе разрешения 1000 (единицы разрешения не указаны) для всего диапазона обнаружения. Оптическую чистоту метил-(2S)-2,4-диметил-4-нитропентаноата определяли при помощи анализа хиральной газовой хроматографии (ГХ) на приборе Agilent 7890A/MSD 5975C с применением колонки Restek Rt-βDEXcst (30 м x 0,25 мм x 0,25 мкм_толщина пленки), с расходом 2,0 мл/мин (газ-носитель H_2), при температуре блока ввода проб 220°C и температуре термостата 120°C, 15 минут.

Общие аналитические способы СВЭЖХ/ВЭЖХ

[00128] **Способ ЖХ A**: Аналитическая обращенно-фазовая СВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC BEH C_{18} (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350), и цикл с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы B в течение 3,0 минуты. Подвижная фаза A=H_2O (0,05% CF_3CO_2H). Подвижная фаза B=CH_3CN (0,035% CF_3CO_2H). Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

[00129] **Способ ЖХ B**: Обращенно-фазовая ВЭЖХ с использованием колонки Kinetex C_{18} (50 × 3,0 мм) и цикла с двойным градиентом 5-100% подвижной фазы B в течение 6 минут. Подвижная фаза A=H_2O (0,1% CF_3CO_2H). Подвижная фаза B=CH_3CN (0,1% CF_3CO_2H). Расход=1,5 мл/мин, объем пробы=2 мкл, и температура колонки=60°C.

[00130] **Способ ЖХ C**: Kinetex C_{18} 4,6×50 мм, 2,6 мкм. Темп.: 45°C, расход: 2,0 мл/минута, цикл: 3 минуты. Подвижная фаза: Сначала 95% воды (0,1% муравьиной кислоты) и 5% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты), линейный градиент до 95% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты) в течение 2,0 минуты, затем выдерживали при

95% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты) в течение 1,0 минуты.

[00131] **Способ ЖХ D**: Колонка Acquity UPLC BEH C_{18} (30 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002349), и цикл с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы B в течение 1,0 минуты. Подвижная фаза A=H_2O (0,05% CF_3CO_2H). Подвижная фаза B=CH_3CN (0,035% CF_3CO_2H). Расход=1,5 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

[00132] **Способ ЖХ G**: Symmetry, 4,6×75 мм, 3,5 мкм. Темп.: 45°C, расход: 2,0 мл/минута, цикл: 8 мин. Подвижная фаза: Сначала 95% H_2O (0,1% муравьиной кислоты) и 5% CH_3CN (0,1% МК), линейный градиент до 95% CH_3CN (0,1% муравьиной кислоты) в течение 6,0 минуты, затем выдерживали при 95% CH_3CN (0,1% муравьиной кислоты) в течение 2,0 минуты.

[00133] **Способ ЖХ H**: Kinetex C_{18} 4,6 X 50 мм, 2,6 мкм. Темп.: 45°C, расход: 2,0 мл/мин, цикл: 6 минут. Подвижная фаза: Сначала 95% H_2O (0,1% муравьиной кислоты) и 5% CH_3CN (0,1% МК), линейный градиент до 95% CH_3CN (0,1% МК) в течение 4,0 минуты, затем выдерживали при 95% CH_3CN (0,1% МК) в течение 2,0 минуты.

[00134] **Способ ЖХ I**: Колонка Acquity UPLC BEH C_{18} (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350), и цикл с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы B в течение 5,0 минуты. Подвижная фаза A=H_2O (0,05% CF_3CO_2H). Подвижная фаза B =CH_3CN (0,035% CF_3CO_2H). Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

[00135] **Способ ЖХ J**: Обращенно-фазовая СВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC BEH C_{18} (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350), и цикл с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы B в течение 2,9 минуты. Подвижная фаза A=H_2O (0,05% NH_4HCO_2). Подвижная фаза B=CH_3CN. Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

[00136] **Способ ЖХ K**: Kinetex Polar C_{18} 3,0×50 мм, 2,6 мкм, 3 мин, 5-95% ACN в H_2O (0,1% муравьиной кислоты) 1,2 мл/минута.

[00137] **Способ ЖХ M**: Poroshell 120 EC-C_{18} 3,0×50 мм, 2,7 мкм, темп.: 45°C, расход: 2,0 мл/мин, цикл: 6 минут. Условия для подвижной фазы: Сначала 95% H_2O (0,1% МК) и 5% CH_3CN (0,1% МК), линейный градиент до 95% CH_3CN (0,1% МК) в течение 4,0 минуты, затем выдерживали при 95% CH_3CN (0,1% МК) в течение 2,0 минуты.

[00138] **Способ ЖХ N**: Kinetex EVO C_{18} 4,6×50 мм, 2,6 мкм, темп.: 45°C, расход: 2,0 мл/мин, цикл: 4 минуты. Подвижная фаза: Сначала 95% H_2O (0,1% муравьиной кислоты) и 5% CH_3CN (0,1% МК), линейный градиент до 95% CH_3CN (0,1% МК) в течение 2,0 минуты, затем выдерживали при 95% CH_3CN (0,1% МК) в течение 2,0 минуты.

[00139] **Способ ЖХ O**: Zorbax C_{18} 4,6×50 мм, 3,5 мкм, 2,0 мл/мин, 95% H_2O (0,1% муравьиной кислоты) + 5% CH_3CN (0,1% МК), градиент до 95% CH_3CN (0,1% МК) (2,0 минуты), затем выдерживали при 95% CH_3CN (0,1% МК) в течение 1,0 минуты.

[00140] **Способ ЖХ P**: Poroshell 120 EC-C18 3,0×50 мм, 2,7 мкм, темп.: 45°C, расход: 1,5 мл/мин, цикл: 3 минуты. Условия для подвижной фазы: Сначала 95% H_2O (0,1%

муравьиной кислоты) и 5% CH_3CN (0,1% МК), линейный градиент до 95% CH_3CN (0,1% МК) в течение 1,5 мин, затем выдерживали при 95% CH_3CN (0,1% МК) в течение 1,5 минуты.

[00141] **Способ ЖХ Q**: Обращенно-фазовая СВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC BEH C_{18} (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350), и цикл с двойным градиентом 30-99% подвижной фазы B в течение 2,9 минуты. Подвижная фаза A=H_2O (0,05% CF_3CO_2H). Подвижная фаза B=CH_3CN (0,035% CF_3CO_2H). Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

[00142] **Способ ЖХ S**: Колонка Merckmillipore Chromolith SpeedROD C_{18} (50×4,6 мм) и цикл с двойным градиентом 5-100% подвижной фазы B в течение 12 минут. Подвижная фаза A=вода (0,1% CF_3CO_2H). Подвижная фаза B=ацетонитрил (0,1% CF_3CO_2H).

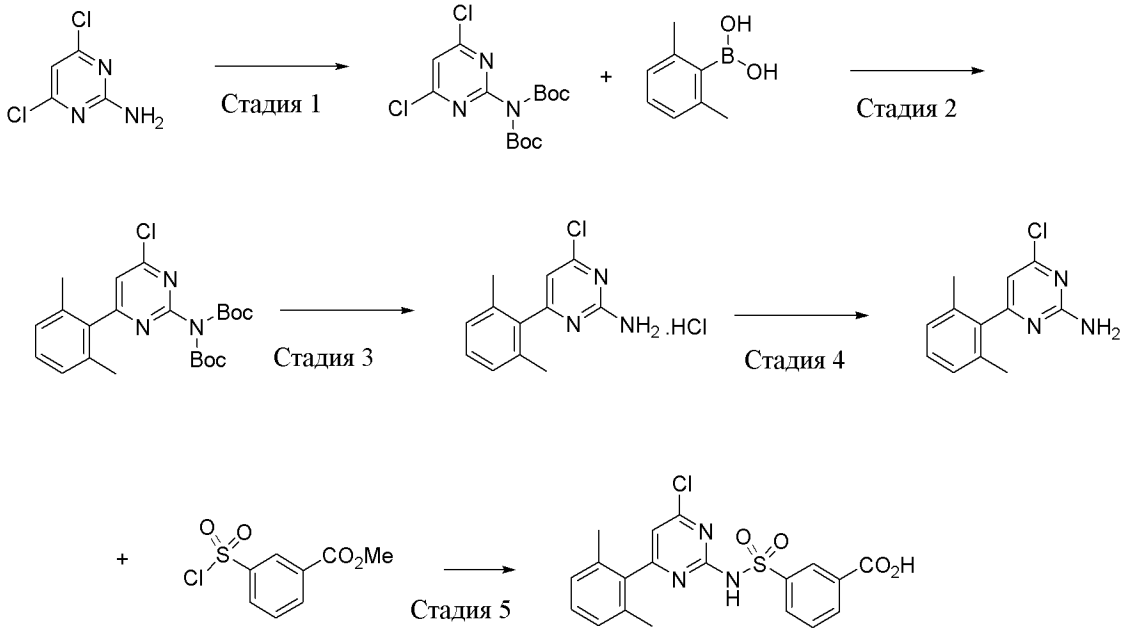
[00143] **Способ ЖХ T**: Колонка Merckmillipore Chromolith SpeedROD C_{18} (50×4,6 мм) и цикл с двойным градиентом 5-100% подвижной фазы B в течение 6 минут. Подвижная фаза A=вода (0,1% CF_3CO_2H). Подвижная фаза B=ацетонитрил (0,1% CF_3CO_2H).

[00144] **Способ ЖХ U**: Kinetex Polar C_{18} 3,0×50 мм, 2,6 мкм, 6 минут, 5-95% ACN в H_2O (0,1% муравьиной кислоты) 1,2 мл/мин.

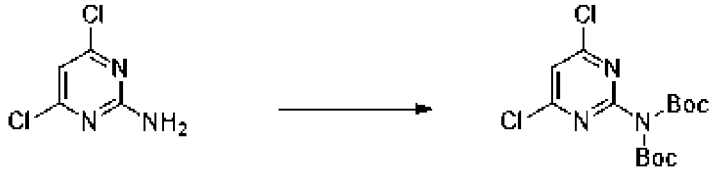
[00145] **Способ ЖХ W**: Waters Cortecs, 2,7 мкм C_{18} (3,0 мм x 50 мм), темп.: 55°C; расход: 1,2 мл/мин; подвижная фаза: 100% воды с 0,1% трифторуксусной кислоты (ТФУК), а затем 100% ацетонитрила с 0,1% ТФУК, градиент: от 5% до 100% B в течение 4 минут, выдерживали при 100% B в течение 0,5 минуты, уравновешивали до 5% B в течение 1,5 минуты.

Синтез общих промежуточных соединений

Пример A: Получение 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты

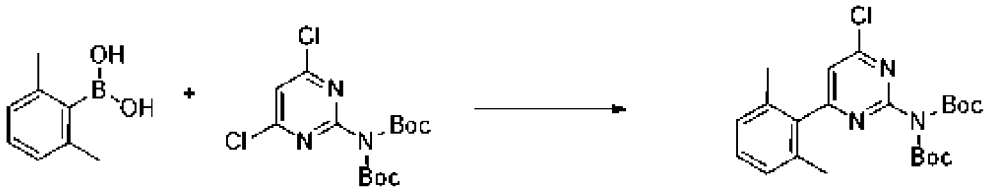


Стадия 1: *трет*-бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)карбамат



[00146] В раствор 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (300 г, 1,829 моль) в ДХМ (2,1 л) добавляли $(BOC)_2O$ (838 г, 3,840 моль), затем DMAP (5,6 г, 45,84 ммоль). Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 6 часов. Добавляли дополнительное количество DMAP (5,6 г, 45,84 ммоль) и продолжали перемешивать реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 24 часов. Разбавляли смесь водой (2,1 л) и отделяли органическую фазу. Промывали органическую фазу водой (2,1 л), 2,1 л солевого раствора, сушили над сульфатом магния, фильтровали через Целит и концентрировали в вакууме с получением светло-оранжевого маслянистого вещества, во взвеси которого присутствовал осадок. Разбавляли смесь ~500 мл гептана и фильтровали через М-фильтр. Промывали осадок (исходное вещество) 250 мл гептана. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением густого оранжевого маслянистого вещества, в которое вносили затравку твердого вещества, полученного в предыдущем эксперименте, и которое кристаллизовалось при стоянии, с получением светло-оранжевого плотного твердого вещества, *трет*-бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)карбамата (645 г, 97%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,07 (s, 1H), 1,44 (s, 18H). ИЭР-МС *m/z* расчет 363,07526, эксперимент 364,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,12 минуты (способ ЖХ А).

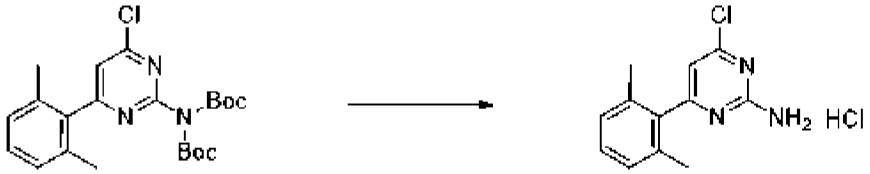
Стадия 2: трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]карбамат



[00147] Дегазировали все растворители перед использованием. Во взвесь *трет*-бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)карбамата (88 г, 241,6 ммоль) добавляли (2,6-диметилфенил)бороновую кислоту (примерно 36,24 г, 241,6 ммоль) и Cs_2CO_3 (примерно 196,8 г, 604,0 ммоль) в ДМЭ (704 мл) и воде (176 мл). Добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (примерно 8,839 г, 12,08 ммоль) и интенсивно перемешивали смесь в атмосфере азота при 80°C (обратная конденсация) в течение 1 часа (ИВ отсутствовало). Охлаждали реакционную смесь до температуры окружающей среды и разбавляли водой (704 мл). Отделяли водную фазу и экстрагировали EtOAc (704 мл). Промывали органическую фазу 700 мл солевого раствора, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем хроматографии на 1500 г колонке с силикагелем, элюируя 0-30% смесями EtOAc/гексаны. Объединяли фракции продукта

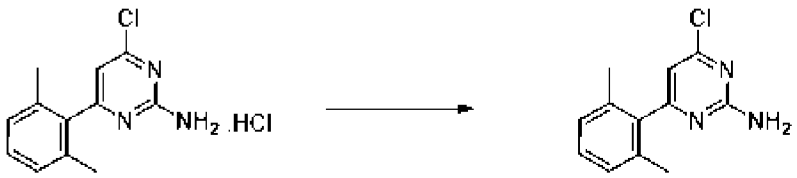
(которые элюировали при 15% EtOAc) и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде прозрачного маслянистого вещества, которое кристаллизовалось при стоянии. *Трет*-бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-пиримидин-2-ил]карбамат (81,3 г, 78%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,88 (s, 1H), 7,30 (dd, *J*=8,2, 7,0 Гц, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 2,03 (s, 6H), 1,38 (s, 18H). ИЭР-МС *m/z* расчет 433,17682, эксперимент 434,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,32 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 3: 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амин (гидрохлоридная соль)



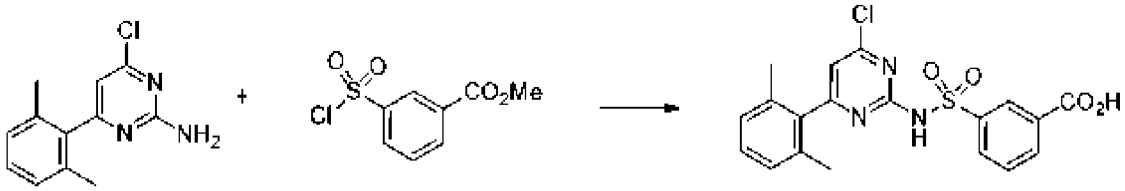
[00148] Растворяли *трет*-бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]карбамат (514,8 г, 915,9 ммоль) в дихлорметане (4 л). Добавляли хлороводород в п-диоксане (1 л, 4 моль) и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Собирали полученный осадок путем вакуумного фильтрования и сушили в вакууме с получением гидрохлорида 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амина в виде белого твердого вещества (213,5 г, 82%). ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,45-6,91 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 2,08 (s, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 233,072, эксперимент 234,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,1 минуты (способ ЖХ С).

Стадия 4: 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амин



[00149] Суспендировали 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амин (гидрохлоридная соль) (166 г, 614,5 ммоль) и 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амин (гидрохлоридная соль) (30 г, 111,0 ммоль) в ДХМ (2,5 л), обрабатывали NaOH (725 мл, 1 М, 725,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Переносили смесь в делительную воронку и оставляли отстаиваться на ночь. Отделяли фазу в ДХМ и еще два раза экстрагировали водную фазу, содержащую нерастворенное вещество, ДХМ (2×500 мл). Перемешивали объединенные коричневые фазы в ДХМ над сульфатом магния и активированным углем в течение 1 часа, фильтровали и концентрировали желтый раствор до объема ~ 500 мл. Разбавляли раствор гептаном (750 мл) и удаляли ДХМ при пониженном давлении при 60°C с получением кремовой суспензии, которую перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, фильтровали, промывали холодным гептаном и сушили с получением 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амина (157 г, 91%) в виде кремового твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,28-7,14 (m, 3H), 7,10 (d, *J*=7,5 Гц, 2H), 6,63 (s, 1H), 2,06 (s, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 233,07198, эксперимент 234,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,45 минуты (способ ЖХ А).

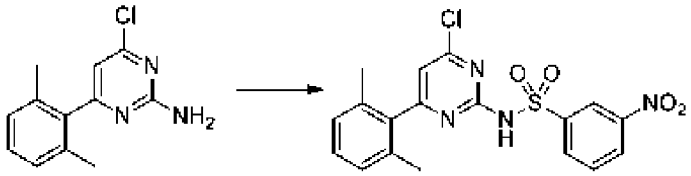
Стадия 5: 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойная кислота



[00150] Растворяли 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амин (235 г, 985,5 ммоль) в Me-ТГФ (2,3 л) и охлаждали на ледяной бане при перемешивании в атмосфере азота. В холодный раствор за один раз добавляли метил-3-хлорсульфонилбензоат (347 г, 1,479 моль) (наблюдается небольшое поглощение тепла) и в холодный бледно-желтый раствор по каплям добавляли раствор 2-метилбутан-2-ола (литиевая соль) (875 мл, 3,1 М, 2,712 моль) (в гептане) в течение 1,25 часа (экзотермическая реакция, внутренняя температура повышалась от 0°C до 10°C). Удаляли ледяную баню и перемешивали зеленоватый раствор в течение 4 часов при комнатной температуре. В зеленоватый раствор добавляли холодную HCl (2 л, 1,5 М, 3,000 моль), разделяли фазы и промывали органическую фазу один раз водой (1 л) и один раз солевым раствором (500 мл). Повторно экстрагировали водные фазы один раз Me-ТГФ (350 мл) и объединяли органические фазы. Обрабатывали полученный желтый раствор метил-3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоата (ИЭР-МС *m/z* расчет 431,07065, эксперимент 432,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,81 минуты) в ТГФ с использованием NaOH (2,3 л, 2 М, 4,600 моль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Разделяли фазы и дважды промывали фазу NaOH с использованием Me-ТГФ (2×500 мл) и экстрагировали объединенные органические фазы один раз 2М NaOH (1×250 мл). Объединяли фазы в NaOH, перемешивали на масляной бане и медленно подкисляли, добавляя HCl (416 мл, 36% (масс./масс.), 4,929 моль), поддерживая внутреннюю температуру от 10 до 20°C. После завершения добавления (pH ~5-6) доводили конечный pH до 2-3, добавляя твердую лимонную кислоту. Перемешивали полученную желтую клейкую суспензию при комнатной температуре в течение ночи с получением кремовой покрытой коркой суспензии. Собирали твердое вещество фильтрованием, промывали избытком воды и вакуумировали досуха в течение 3 часов. Сушили твердое вещество при пониженном давлении в атмосфере азота при 45-50°C в течение 120 часов, выделяли 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (395 г, 96%) в виде беловатого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,44 (s, 1H), 12,46 (s, 1H), 8,48-8,39 (m, 1H), 8,25-8,15 (m, 1H), 8,15-8,08 (m, 1H), 7,68 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,28-7,18 (m, 1H), 7,10 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 1,84 (s, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 417,055, эксперимент 418,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,56 минуты. (Способ ЖХ А).

Пример В: Получение *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-нитробензолсульфонамида

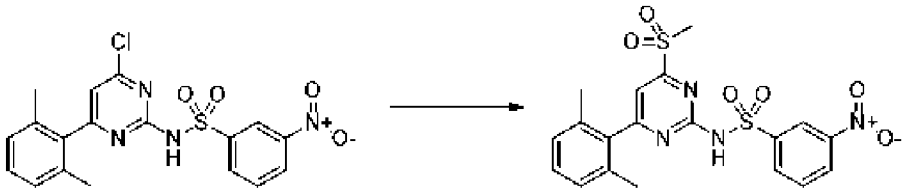
Стадия 1: *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-нитробензолсульфонамид



[00151] В суспензию гидрида натрия (60% в минеральном масле) (4,87 г, 0,122 моль) в безводном тетрагидрофуране (30 мл) по каплям добавляли раствор 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амина (8,13 г, 0,0348 моль) в безводном тетрагидрофуране (40 мл) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. В реакционную смесь по каплям добавляли раствор 3-нитробензолсульфонилхлорида (11,57 г, 52,2 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (40 мл) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при указанной температуре в течение 1 часа. Гасили реакцию насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл). Экстрагировали реакционный раствор дихлорметаном (3×100 мл). Промывали объединенные органические слои водой (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, а затем концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-10% смесей хлороформ - этилацетат. Растирали неочищенный продукт со смесью растворителей диэтилового эфира и гексана (1:5) с получением *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-нитробензолсульфонамида (5,98 г, 41%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 418,1, эксперимент 419,0 (M+1). Время удерживания: 5,73 минуты. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,01 (s, 1H); 8,43 (t, *J*=10,5 Гц, 2H); 7,682 (t, *J*=7,8 Гц, 1H); 7,23 (m, 1H); 7,12 (d, *J*=7,5 Гц, 2H); 6,95 (s, 1H); 1,99 (s, 6H).

Пример C: Получение *N*-[4-(2,6-диметилфенил)-6-метилсульфонилпиримидин-2-ил]-3-нитробензолсульфонамида

Стадия 1: *N*-[4-(2,6-диметилфенил)-6-метилсульфонилпиримидин-2-ил]-3-нитробензолсульфонамид

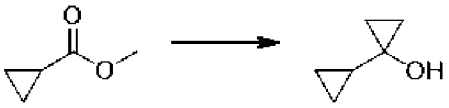


[00152] Этап 1: В 250 мл круглодонную колбу добавляли *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-нитробензолсульфонамид (14,14 г, 33,76 ммоль), тиометоксид натрия (5,86 г, 83,61 ммоль) и NMP (130 мл). Перемешивали полученный раствор при 100°C в течение 3 часов. Затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, гасили реакцию 1 н. HCl (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 300 мл). Промывали объединенные органические экстракты водой (300 мл), 3% водным раствором пероксида водорода (300 мл), водой (300 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (300 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. В результате получали оранжевую пену (16,71 г, выход неочищенного продукта 115%), которую использовали для следующего взаимодействия.

[00153] Этап 2: В 250 мл круглодонную колбу, содержащую продукт стадии 1, добавляли ДХМ (120 мл), затем *м*-ХПБК (чистота 77%, 27,22 г, 121,5 ммоль). Перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 90 минут. Гасили реакцию, перенося смесь в 1 л колбу Эрленмейера, содержащую ДХМ (400 мл) и твердый $Na_2S_2O_3$ (41,15 г, 260,3 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь ДХМ (300 мл), затем промывали водой (3 × 400 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (300 мл). Затем сушили органический слой над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме Затем частично растворяли полученное твердое вещество в ДХМ (100 мл) и фильтровали в вакууме через воронку Бюхнера для удаления остаточной м-хлорбензойной кислоты (повторяли указанную процедуру три раза). Затем очищали оставшийся раствор путем хроматографии на силикагеле (330 г диоксида кремния, градиент от 0 до 60% смесей этилацетат/гексаны) с получением *N*-[4-(2,6-диметилфенил)-6-метилсульфонилпиримидин-2-ил]-3-нитробензолсульфонамида (5,881 г, 36%). ИЭР-МС расчет 462,06677, эксперимент 463,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,6 минуты; способ ЖХ А.

Пример D: Получение диспиро[2,0.24,13]гептан-7-карбальдегида

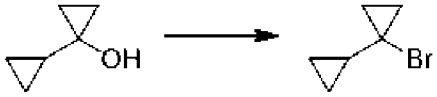
Стадия 1: 1-циклопропилциклопропанол



[00154] В раствор метил-циклопропанкарбоксилата (75 г, 749,1 ммоль) в диэтиловом эфире (450 мл) добавляли изопропоксид титана (IV) (55,3 мл, 187,4 ммоль). В смесь медленно добавляли бромид этилмагния (1,6 л, 1 М, 1,60 моль) в течение 2 часов. Добавление происходило с выделением тепла, которое контролировали, отслеживая скорость добавления и используя охлаждающую баню. Во время добавления поддерживали температуру реакционной смеси 21°C - 26°C. После завершения добавления перемешивали смесь еще 2 часа при температуре окружающей среды. Затем охлаждали смесь до -5°C на бане ацетон/сухой лед и медленно гасили реакцию серной кислотой (970 г, 10% (масс./масс.), 990 ммоль). Охлаждали реакционную смесь на бане сухой лед/ацетон, поддерживая температуру реакционного сосуда ниже 0°C во время гашения реакции. По мере гашения образовывалось серое/пурпурное твердое вещество. После завершения добавления водной серной кислоты перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа. Отфильтровывали осадок через Целит с использованием подложки со средним размером пор и промывали осадок диэтиловым эфиром (900 мл). Переносили фильтрат в делительную воронку и промывали органическую фазу солевым раствором (1 л), насыщенным бикарбонатом натрия (1 л) и солевым раствором (1 л). Сушили органическую фазу над сульфатом магния, фильтровали через Целит и выпаривали растворитель на роторном испарителе при 100 торр (13,3 кПа) при температуре водяной бани, установленной на 20°C. Хранили неочищенный продукт при -23°C в течение ночи и

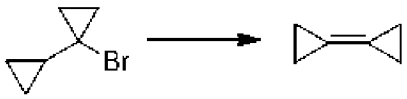
использовали без дополнительной очистки. Было обнаружено, что продукт, 1-циклопропилциклопропанол (61 г, 83%), содержал ~50% растворителя (тетрагидрофуран и ^{i}PrOH), и его использовали в таком виде на следующей стадии. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 1,32 (tt, *J*=8,2, 5,1 Гц, 1H), 0,71-0,61 (m, 2H), 0,51-0,43 (m, 2H), 0,43-0,33 (m, 2H), 0,23-0,14 (m, 2H).

Стадия 2: 1-бром-1-циклопропилциклопропан



[00155] Охлаждали раствор трифенилфосфина (56,1 г, 213,9 ммоль) в дихлорметане (200 мл) до -10°C. Добавляли раствор брома (11,0 мл, 214 ммоль) в дихлорметане (40 мл) и перемешивали реакционную смесь при -10°C еще 15 минут. Затем охлаждали реакционную смесь до -30°C и добавляли пиридин (3,3 мл, 41 ммоль). По каплям добавляли раствор 1-циклопропилциклопропанола (20,0 г, 204 ммоль), пиридина (17,3 мл, 214 ммоль) и дихлорметана (100 мл), поддерживая температуру от -15°C до -20°C. Через 30 минут завершали добавление и оставляли реакционную смесь постепенно нагреваться до комнатной температуры. Затем оставляли реакционную смесь перемешиваться при 40°C на ночь. Затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и гасили реакцию водой (100 мл). Затем перемешивали реакционную смесь в течение 10 минут и разделяли фазы. Последовательно промывали органическую фазу 1 М хлороводородной кислотой (102 мл), затем насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали (30°C/лабораторный вакуум ~300 торр (40 кПа)) для удаления большей части дихлорметана. Перегоняли неочищенную реакционную смесь методом однократного испарения (40°C/20 торр (2,7 кПа)) для дополнительного удаления дихлорметана. Повторно нагревали неочищенный твердый остаток (Ph_3PO и продукт) и перегоняли (50-60°C/20 торр (2,7 кПа)) с получением 21,5 г (выход 65%) 1-бром-1-циклопропилциклопропана в виде мутной бесцветной жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 1,61 (tt, *J*=8,2, 5,0 Гц, 1H), 1,07-1,02 (m, 2H), 0,78-0,66 (m, 2H), 0,67-0,51 (m, 2H), 0,35-0,21 (m, 2H).

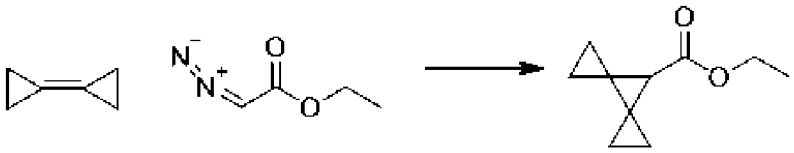
Стадия 3: Циклопропилиденециклопропан



[00156] Перемешивали раствор *трет*-бутоксида калия (16,7 г, 148,8 ммоль) в диметилсульфоксиде (100 мл) при комнатной температуре в 250 мл 3-горлой круглодонной колбе. По каплям добавляли 1-бром-1-циклопропилциклопропан (20,0 г, 124,2 ммоль), и реакционная смесь немедленно темнела, а затем становилась коричневой. Взаимодействие происходило с выделением небольшого количества тепла (поддерживали температуру от 18°C до 22°C с использованием бане лед-вода). Через 10 минут завершали взаимодействие. Удаляли баню лед-вода и оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре. Через 90 минут перегоняли реакционную смесь в вакууме с по методу

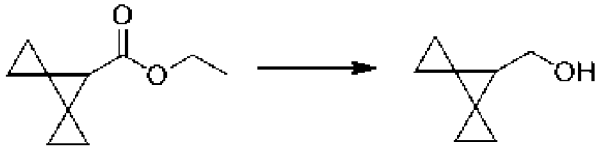
перегонки «из колбы в колбу». Проводили перегонку от 60°C до 80°C и от 40 до 100 торр (от 5,3 до 13,3 кПа). Медленно собирали дистиллят в колбе-приемнике с получением 18,2 г (7,3 г продукта в виде 42 масс.% раствора в *t*-BuOH) бесцветной жидкости. Дополнительно промывали дистиллят водой (5 X 10 мл). Добавляли дихлорметан (4 г) и сушили смесь над сульфатом магния, фильтровали (промывая 2 дополнительными порциями по 3 г дихлорметана) с получением 17,30 г (6,9 г продукта в виде 39,6 масс.% раствора в дихлорметане; выход 69%) бесцветной жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 1,19 (s, 8H). В анализе 1H ЯМР подтверждали наличие дихлорметана и небольшого количества *трет*-бутанола.

Стадия 4: Этил-диспиро[2,0.2,1]гептан-7-карбоксилат



[00157] В раствор циклопропилиденциклопропана (49,5 г, 617,8 ммоль) в дихлорметане (110 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли ацетат родия (II) (4,2 г, 9,503 ммоль). В смесь при 0°C добавляли этил-2-диазоацетат (106,8 мл, 1,016 моль) при помощи шприцевого насоса, в котором устанавливали скорость добавления 0,02 мл/мин (1,2 мл/ч). Непрерывно продолжали добавление в течение 89 часов. Фильтровали неочищенную реакционную смесь через слой диоксида кремния, промывая 3X 150 мл дихлорметана. Удаляли летучие вещества в вакууме с получением неочищенного темно-желтого маслянистого вещества, этил-диспиро[2,0.2,1]гептан-7-карбоксилата (100 г, 97%, содержало ~20% примесей дихлорметана, диэтил-(E)-бут-2-ендиоата и диэтил-(Z)-бут-2-ендиоата), которое использовали непосредственно на следующей стадии. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,13 (q, *J*=7,1 Гц, 2H), 2,23 (s, 1H), 1,24 (t, *J*=7,1 Гц, 3H), 1,08-0,93 (m, 4H), 0,90-0,82 (m, 2H), 0,77 (ddd, *J*=8,2, 5,0, 3,5 Гц, 2H).

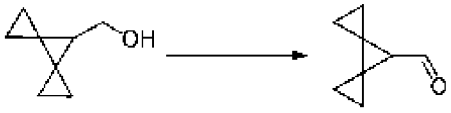
Стадия 5: Диспиро[2,0.2,1]гептан-7-илметанол



[00158] Во взвесь алюмогидрида лития (7,8 г, 200,2 ммоль) в диэтиловом эфире (300 мл), охлажденную на бане лед-вода, медленно добавляли этил-диспиро[2,0.2,1]гептан-7-карбоксилат (10,77 г, 64,79 ммоль). Оставляли смесь нагреваться до слабого кипения во время добавления и продолжали перемешивать при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Охлаждали реакционную смесь на бане лед-вода и медленно гасили реакцию, добавляя воду (8,0 мл, 440 ммоль), затем гидроксид натрия (8,0 мл, 2 М, 16 ммоль) и снова воду (24,0 мл, 1,33 моль). Фильтровали светло-желтую взвесь через Целит и промывали 3X 150 мл метил-трет-бутилового эфира. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением 8,87 г прозрачного маслянистого вещества, диспиро[2,0.2,1]гептан-7-илметанола (8,87 г, количественный выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,71 (dd,

J=6,7, 5,5 Гц, 2H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,46 (t, *J*=5,6 Гц, 1H), 0,87 (q, *J*=1,9 Гц, 4H), 0,72-0,61 (m, 2H), 0,60-0,50 (m, 2H).

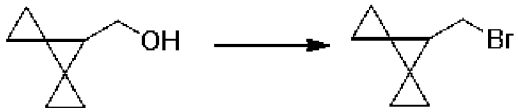
Стадия 6: Диспиро[2,0.24,13]гептан-7-карбальдегид



[00159] В 20 мл пробирку добавляли {диспиро[2,0.2,1]гептан-7-ил}метанол (381 мг, 3,068 ммоль), дихлорметан (4 мл), бикарбонат калия (620 мг, 6,193 ммоль) и хлорхромат пиридиния (728 мг, 3,377 ммоль) (PCC). Оставляли реакционную смесь перемешиваться при к.т. на 5 часов. Фильтровали реакционную смесь через Целит и упаривали (300 торр (40 кПа), минимальное нагревание на водяной бане при 40°C). Растворяли реакционную смесь в диэтиловом эфире, фильтровали через Целит и упаривали при 300 торр (40 кПа, минимальное нагревание на водяной бане при 40°C) с получением диспиро[2,0.24,13]гептан-7-карбальдегида (433 мг, 58%) в виде бледно-коричневого маслянистого вещества. По оценкам чистота составляла порядка 50%. Использовали неочищенный продукт на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример E: Получение 2-диспиро[2,0.24,13]гептан-7-илацетальдегида

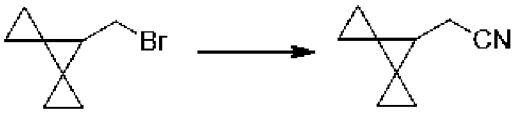
Стадия 1: 7-(бромметил)диспиро[2,0.2,1]гептан



[00160] Оборудовали 1000 мл 3-горлую круглодонную колбу механической мешалкой, охлаждающей баней, капельной воронкой, температурным датчиком J-Kem и трубкой для подвода/отвода азота. В сосуд в атмосфере азота помещали трифенилфосфин (102,7 мл, 443,2 ммоль) и дихлорметан (1 л), в результате чего получали прозрачный бесцветный раствор. Начинали перемешивание и помещали в охлаждающую баню ацетон. В охлаждающую баню по частям добавляли сухой лед до достижения температуры в сосуде -15°C. В капельную воронку помещали раствор брома (22,82 мл, 443,0 ммоль) в дихлорметане (220 мл, 10 мл/г), который затем добавляли по каплям в течение 1 часа. В охлаждающую баню по частям добавляли сухой лед во время добавления, поддерживая температуру сосуда -15°C. После завершения добавления брома продолжали перемешивать бледно-желтую суспензию при -15°C в течение 15 минут, после чего охлаждали суспензию до -30°C. В капельную воронку помещали раствор диспиро[2,0.2,1]гептан-7-илметанола (50 г, 402,6 ммоль), пиридина (35,82 мл, 442,9 ммоль) и дихлорметана (250 мл, 5 мл/г). Затем по каплям добавляли прозрачный бледно-желтый раствор в течение 1,5 часа, поддерживая температуру сосуда -30°C. Оставляли полученную прозрачную светло-желтую реакционную смесь постепенно нагреваться до температуры сосуда -5°C, а затем продолжали перемешивать при -5°C в течение 1 часа. Затем выливали реакционную смесь в гексан (2000 мл), что приводило к образованию осадка. Перемешивали суспензию при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем фильтровали через воронку Бюхнера

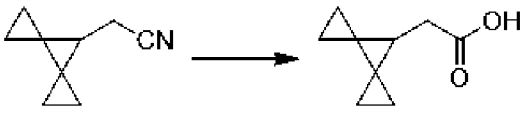
со стеклянной фриттой с 20 мм слоем целита. Концентрировали прозрачный фильтрат при пониженном давлении (температура водяной бани 20°C) с получением желтого маслянистого вещества, в котором присутствовало некоторое количество осадка. Разбавляли маслянистое вещество небольшим количеством гексана, оставляли отстаиваться при комнатной температуре на 15 минут, а затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой с 20 мм слоем целита. Концентрировали прозрачный фильтрат при пониженном давлении (температура водяной бани 20°C) с получением 7-(бромметил)диспиро[2,0.2,1]гептана (70 г, 93%) в виде прозрачного желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,49 (d, *J*=7,5 Гц, 2H), 1,90 (t, *J*=7,5 Гц, 1H), 1,06-0,84 (m, 4H), 0,71 (ddd, *J*=9,1, 5,1, 4,0 Гц, 2H), 0,54 (dddd, *J*=8,6, 4,8, 3,8, 1,0 Гц, 2H).

Стадия 2: 2-диспиро[2,0.2,1]гептан-7-ил-ацетонитрил



[00161] Оборудовали 1000 мл 3-горлую круглодонную колбу механической мешалкой, охлаждающей баней, которую использовали в качестве вторичного вспомогательного резервуара, температурным датчиком J-Kem и трубкой для подвода/отвода азота. В сосуд в атмосфере азота помещали 7-(бромметил)диспиро[2,0.2,1]гептан (35 г, 187,1 ммоль) и диметилсульфоксид (245 мл), в результате чего получали прозрачный янтарный раствор. Начинали перемешивание и устанавливали температуру сосуда 19°C. Затем в сосуд помещали цианид натрия (11,46 г, 233,8 ммоль), который добавляли за один раз в виде твердого вещества, в результате чего получали темный раствор, который постепенно нагревался до 49°C за 15 минут. Через несколько минут температура в сосуде начинала снижаться, и продолжали перемешивать смесь при комнатной температуре в течение ночи (примерно 15 часов). Гасили реакцию в темной смеси ледяным насыщенным раствором карбоната натрия (500 мл), а затем переносили в делительную воронку и разделяли диэтиловым эфиром (500 мл). Удаляли органический слой и экстрагировали оставшийся водный слой диэтиловым эфиром (2 X 250 мл). Промывали объединенные органические слои водой (500 мл), сушили над сульфатом натрия (200 г), а затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Концентрировали прозрачный янтарный фильтрат при пониженном давлении (температура водяной бани 20°C) с получением 2-диспиро[2,0.2,1]гептан-7-илацетонитрила (21 г, 84%) в виде прозрачного темно-янтарного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 2,42 (d, *J*=6,6 Гц, 2H), 1,69 (t, *J*=6,6 Гц, 1H), 1,02-0,88 (m, 4H), 0,79-0,70 (m, 2H), 0,66-0,55 (m, 2H).

Стадия 3: 2-диспиро[2,0.2,1]гептан-7-ил-уксусная кислота



[00162] В раствор 2-диспиро[2,0.2,1]гептан-7-илацетонитрила (2,1 г, 14,19 ммоль) в

EtOH (32 мл) добавляли гидроксид натрия (5,12 г, 128,0 ммоль), затем воду (13 мл) и перемешивали полученный раствор и нагревали до 70°C в течение ночи. Затем охлаждали смесь до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Доводили водную фазу до pH=1, добавляя 6 н. хлороводородную кислоту (в результате чего образовывался мутный осадок), и экстрагировали диэтиловым эфиром (3X). Сушили органические фазы (сульфат магния), фильтровали и концентрировали с получением 2-диспиро[2,0.2,1]гептан-7-илуксусной кислоты (2,19 г, выход 99%, чистота 98%) в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 2,44 (d, *J*=6,9 Гц, 2H), 1,67 (t, *J*=6,9 Гц, 1H), 0,91 (ddd, *J*=9,0, 5,2, 3,9 Гц, 2H), 0,81 (dddd, *J* =8,9, 5,2, 3,9, 0,5 Гц, 2H), 0,69 (ddd, *J*=8,9, 5,2, 3,9 Гц, 2H), 0,56-0,44 (m, 2H).

Стадия 4: 2-диспиро[2,0.2,1]гептан-7-илэтанол



[00163] К алюмогидриду лития (827,4 мг, 902,3 мкл, 21,80 ммоль), растворенному в тетрагидрофуране (33,71 мл), охлажденному на бане лед/вода, по каплям добавляли 2-диспиро[2,0.2,1]гептан-7-илуксусную кислоту (2,552 г, 16,77 ммоль) в тетрагидрофуране (7,470 мл) в течение 15 минут, поддерживая температуру реакционной смеси <20°C. Оставляли смесь перемешиваться всего на 18 часов, постепенно нагревая до температуры окружающей среды. Охлаждали смесь на бане лед/вода и последовательно гасили реакцию, медленно добавляя воду (838,4 мг, 838,4 мкл, 46,54 ммоль), затем гидроксид натрия (1,006 мл, 5 М, 5,031 ммоль), снова воду (2,493 г, 2,493 мл, 138,4 ммоль), с получением белой гранулированной взвеси, которую фильтровали через целит. Промывали отфильтрованное твердое вещество диэтиловым эфиром. Концентрировали фильтрат в вакууме при ~ 300 мбар (30 кПа) на водяной бане при 30°C. Разбавляли остаток диэтиловым эфиром, сушили (сульфат магния), фильтровали и концентрировали в вакууме при ~ 300 мбар (30 кПа) на водяной бане при 30°C, затем в течение ~ 30 секунд в вакууме с получением 2-диспиро[2,0.2,1]гептан-7-илэтанола (2,318 г, 100%), который использовали непосредственно на последующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,64 (s, 2H), 1,68 (d, *J*=6,7 Гц, 2H), 1,39 (s, 1H), 1,31 (s, 1H), 0,82 (d, *J*=14,0 Гц, 4H), 0,65 (s, 2H), 0,50 (d, *J*=3,6 Гц, 2H).

Стадия 5: 2-диспиро[2,0.24,13]гептан-7-илацетальдегид

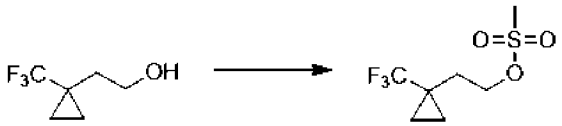


[00164] В 20 мл пробирку добавляли 2-диспиро[2,0.24,13]гептан-7-илэтанол (506 мг, 65% (масс./масс.), 2,380 ммоль), дихлорметан (3 мл), бикарбонат калия (500 мг, 4,994 ммоль), хлорхромат пиридиния (640 мг, 2,969 ммоль) (PCC). Оставляли реакционную смесь перемешиваться при к.т. на 5 часов. Фильтровали реакционную смесь через Целит и упаривали. Растворяли реакционную смесь в диэтиловом эфире, фильтровали через Целит

и упаривали при 300 торр (40 кПа, при минимальном нагревании) с получением 2-диспиро[2,0.24,13]гептан-7-илацетальдегида (492 мг, 61%).

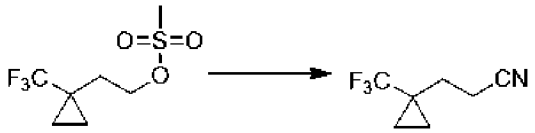
Пример F: Получение 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ола

Стадия 1: 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил-метансульфонат



[00165] Оборудовали 1000 мл 3-горлую круглодонную колбу механической мешалкой, охлаждающей баней, температурным датчиком J-Kem, капельной воронкой и трубкой для подвода/отвода азота. В сосуд в атмосфере азота помещали 2-[1-(трифторметил)-циклопропил]этанол (125 г, 811,0 ммоль) и 2-метилтетрагидрофуран (625 мл), в результате чего получали прозрачный бесцветный раствор. Начинали перемешивание и устанавливали температуру сосуда 19°C. Затем в сосуд помещали триэтиламин (124,3 мл, 891,8 ммоль), который добавляли в чистом виде за один раз. Затем в охлаждающую баню помещали колотый лед/воду и понижали температуру сосуда до 0°C. В капельную воронку помещали раствор метансульфонилхлорида (62,77 мл, 811,0 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (125 мл, 2 мл/г), который затем добавляли по каплям в течение 90 минут, в результате чего получали белую суспензию, наблюдали нагревание до 1°C. Оставляли смесь медленно нагреваться до комнатной температуры и продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего выливали смесь в ледяную воду (250 мл), а затем переносили в делительную воронку. Удаляли органический слой и промывали 20 масс.% раствором бикарбоната калия (250 мл), сушили над сульфатом натрия (200 г), а затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Концентрировали прозрачный фильтрат при пониженном давлении с получением 2-[1-(трифторметил)-циклопропил]этил-метансульфоната (185 г, 98%) в виде прозрачного бледно-желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,36 (ddt, *J*=7,1, 6,4, 0,7 Гц, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,03 (t, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,11-0,98 (m, 2H), 0,81-0,66 (m, 2H).

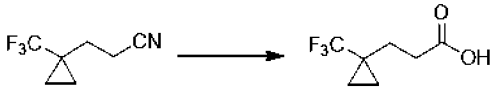
Стадия 2: 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаннитрил



[00166] Оборудовали 1000 мл 3-горлую круглодонную колбу механической мешалкой, нагревательным кожухом, температурным датчиком/контрольным устройством J-Kem, обратным холодильником с водяным охлаждением и трубкой для подвода/отвода азота. В сосуд в атмосфере азота помещали 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил-метансульфонат (50 г, 215,3 ммоль) и диметилсульфоксид (250 мл), в результате чего получали прозрачный бледно-желтый раствор. Начинали перемешивание и устанавливали температуру сосуда 19°C. В сосуд помещали цианид натрия (13,19 г, 269,1 ммоль), который добавляли в виде твердого вещества за один раз. Нагревали смесь до температуры сосуда 70°C и поддерживали в указанных условиях в течение 24 часов. После нагревания цианид

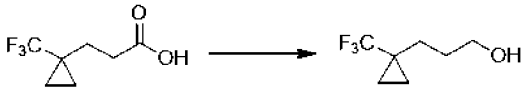
натрия полностью растворялся, и реакционная смесь превращалась в светло-янтарную суспензию. После охлаждения до комнатной температуры выливали реакционную смесь в воду (500 мл), а затем переносили в делительную воронку и разделяли метил-трет-бутиловым эфиром (500 мл). Удаляли органический слой и экстрагировали оставшийся водный слой метил-трет-бутиловым эфиром (3 X 250 мл). Промывали объединенные органические слои водой (2 X 250 мл), сушили над сульфатом натрия (200 г), а затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Концентрировали прозрачный фильтрат при пониженном давлении с получением 3-[1-(трифторметил)-циклопропил]пропаннитрила (30 г, 85%) в виде прозрачного янтарного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 2,55 (t, *J*=7,6 Гц, 2H), 1,93 (t, *J*=7,7 Гц, 2H), 1,11-1,04 (m, 2H), 0,78-0,70 (m, 2H).

Стадия 3: 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропановая кислота



[00167] Оборудовали 1000 мл 3-горлую круглодонную колбу механической мешалкой, нагревательным кожухом, температурным датчиком/контрольным устройством J-Kem, обратным холодильником с водяным охлаждением и трубкой для подвода/отвода азота. Затем в сосуд в атмосфере азота помещали 3-[1-(трифторметил)циклопропил]-пропаннитрил (25 г, 153,2 ммоль) и этиловый спирт (375 мл), в результате чего получали прозрачный янтарный раствор. Начинали перемешивание и устанавливали температуру сосуда 19°C. Затем в сосуд помещали гидроксид натрия (102,1 мл, 6 М, 612,6 ммоль), который добавляли за один раз. Нагревали полученный прозрачный янтарный раствор до температуры сосуда 70°C и поддерживали в указанных условиях в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры концентрировали реакционную смесь для удаления этилового спирта. Разбавляли оставшийся водный слой водой (150 мл), а затем переносили в делительную воронку и разделяли метил-трет-бутиловым эфиром (50 мл). Удаляли водный слой и доводили до pH ~ 1 при помощи 6 М раствора хлороводородной кислоты. Переносили полученный водный раствор в делительную воронку и разделяли метил-*трет*-бутиловым эфиром (250 мл). Удаляли органический слой и экстрагировали оставшийся водный слой метил-*трет*-бутиловым эфиром (2 X 150 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия (150 г), а затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Концентрировали прозрачный фильтрат при пониженном давлении с получением 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропановой кислоты (26 г, 93%) в виде прозрачного янтарного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 2,63-2,50 (m, 2H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,03-0,95 (m, 2H), 0,66-0,58 (m, *J*=1,7 Гц, 2H).

Стадия 4: 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ол

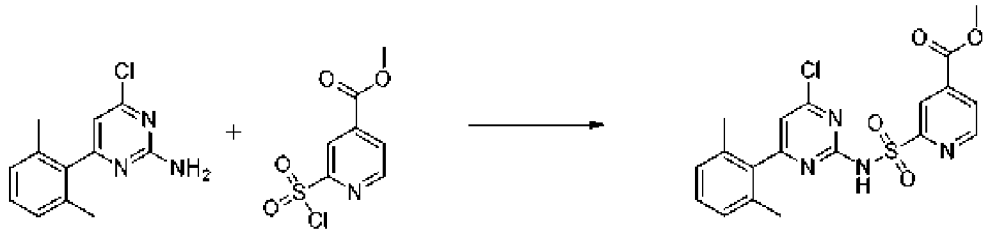


[00168] Оборудовали 1000 мл 3-горлую круглодонную колбу механической

мешалкой, охлаждающей баней, капельной воронкой, температурным датчиком J-Kem и трубкой для подвода/отвода азота. В сосуд в атмосфере азота помещали гранулы алюмогидрида лития (6,775 г, 178,5 ммоль). Затем в сосуд в атмосфере азота помещали тетрагидрофуран (250 мл). Начинали перемешивание и устанавливали температуру сосуда 20°C. Оставляли смесь перемешиваться при комнатной температуре на 0,5 часа для растворения гранул. Устанавливали температуру сосуда с полученной серой суспензией 24°C. Затем помещали в охлаждающую баню колотый лед/воду и понижали температуру сосуда до 0°C. В капельную воронку помещали раствор 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропановой кислоты (25 г, 137,3 ммоль) в тетрагидрофуране (75 мл, 3 мл/г) и по каплям добавляли прозрачный бледно-желтый раствор в течение 1 часа. После завершения добавления устанавливали температуру сосуда с полученной серовато-коричневой суспензией 5°C. Оставляли смесь медленно нагреваться до комнатной температуры и продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 24 часов. Охлаждали суспензию до 0°C на охлаждающей бане колотый лед/вода, а затем гасили реакцию, очень медленно по каплям добавляя воду (6,775 мл), затем 15 масс.% раствор гидроксида натрия (6,775 мл) и, наконец, воду (20,32 мл). Устанавливали температуру сосуда с полученной белой суспензией 5°C. Продолжали перемешивать суспензию при ~5°C в течение 30 минут, а затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой с 20 мм слоем целита. Проводили промывку осадка на фильтре вытеснением тетрагидрофураном (2 X 150 мл), а затем сушили в вакууме в течение 15 минут. Сушили фильтрат над сульфатом натрия (250 г), а затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением прозрачного бледно-янтарного маслянистого вещества, которое представляло собой целевой продукт, 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ол (21,2 г, 92%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,65 (t, *J*=6,0 Гц, 2H), 1,78-1,59 (m, 4H), 0,99-0,91 (m, 2H), 0,59 (dp, *J*=4,7, 1,7 Гц, 2H).

Пример G: Получение 2-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-пиридин-4-карбоновой кислоты

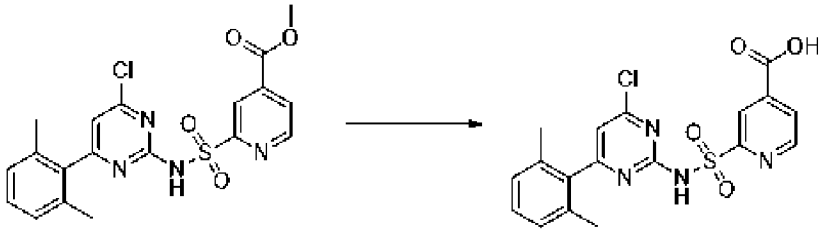
Стадия 1: Метил-2-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]пиридин-4-карбоксилат



[00169] Растворяли метил-2-хлорсульфонилпиридин-4-карбоксилат (5 г, 21,218 ммоль) и 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амин (5 г, 21,395 ммоль) в безводном ТГФ (150 мл) в атмосфере азота и охлаждали раствор до -78C. По каплям добавляли 1M раствор LiHMDS в ТГФ (43 мл, 1 M, 43,000 ммоль) и оставляли смесь постепенно нагреваться до 0ºC. Гасили реакцию насыщенным водным бикарбонатом натрия (100 мл) и

экстрагировали хлороформом (3×50 мл). Объединяли органические фракции, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-100% смесей гексаны-этилацетат с получением метил-2-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]пиридин-4-карбоксилата (8,3 г, 80,6%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 432,06592, эксперимент 432,8 $(M+1)^+$; время удерживания: 5,5 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 2: 2-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-пиридин-4-карбоновая кислота

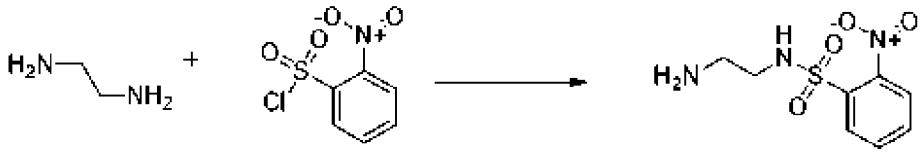


[00170] В раствор метил-2-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-пиридин-4-карбоксилата (8,1 г, 18,712 ммоль) в ТГФ (95 мл) добавляли 1М водный раствор NaOH (95 мл, 95,000 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли 1М водный раствор HCl до достижения pH ~8 и экстрагировали смесь 2-Me-ТГФ (2×100 мл). Отделяли водную фазу и подкисляли 1М водным раствором HCl до pH~2. Собирали полученный осадок фильтрованием с получением 2-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]пиридин-4-карбоновой кислоты (5,17 г, 71%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО(d6)) δ 8,87 (d, *J*=5,0 Гц, 1H), 8,32 (d, *J*=1,1 Гц, 1H), 8,04 (dt, J=4,9, 1,5 Гц, 1H), 7,32-7,16 (m, 2H), 7,04 (d, J=7,5 Гц, 2H), 1,76 (s, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 418,05026, эксперимент 419,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,62 минуты; способ ЖХ S.

Синтез новых соединений

Пример 1: Получение соединения 1 и соединения 2

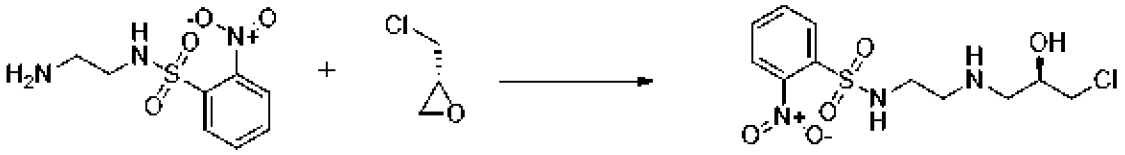
Стадия 1: *N*-(2-аминоэтил)-2-нитробензолсульфонамид



[00171] В раствор этан-1,2-диамина (600,00 мл, 8,89 моль) в тетрагидрофуране (500 мл) по каплям добавляли раствор 2-нитробензолсульфонилхлорида (205 г, 897,26 ммоль) в тетрагидрофуране (700 мл) при 0-5°C при перемешивании в атмосфере азота. После завершения добавления перемешивали реакционную смесь еще 30 минут, а затем нагревали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Помещали маслянистый остаток в ДХМ (500 мл) и промывали водой (500 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали продукт из водного слоя (pH=11, 3×300 мл). Объединяли органические слои и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением оранжевого геля (161 г, чистота 90%). Обрабатывали водный слой 6 М HCl,

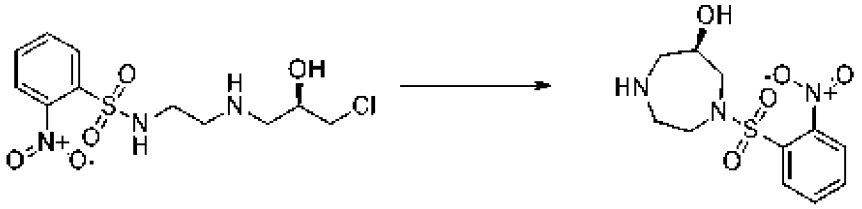
доводя до pH 8-7, затем экстрагировали смесью хлороформ:изопропанол (3:1, об.:об., 4×300 мл). После упаривания выделяли дополнительное количество вещества (57,2 г, чистота 98%). Общее количество *N*-(2-аминоэтил)-2-нитробензолсульфонамида составляло 218,2 г (89%). ИЭР-МС *m/z* расчет 245,04703, эксперимент 246,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,69 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 2: *N*-[2-[[(2*R*)-3-хлор-2-гидроксипропил]амино]этил]-2-нитробензолсульфонамид



[00172] В 250 мл колбу, оборудованную вкладышем магнитной мешалки, помещали *N*-(2-аминоэтил)-2-нитробензолсульфонамид (75 г, 275,22 ммоль), безводный метанол (80 мл) и безводный сульфат магния (18 г, 149,54 ммоль). Быстро добавляли чистый (2*R*)-2-(хлорметил)оксиран (12 мл, 147,35 ммоль) при помощи шприца. Перемешивали оранжевую суспензию в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 7 часов. Отфильтровывали твердое вещество и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Помещали остаток в ДХМ (500 мл) и воду (200 мл) и разделяли две фазы. После сушки над сульфатом натрия выпаривали растворитель. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (2×330 г колонки) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 10%) в дихлорметане. Объединяли чистые фракции и удаляли растворители в вакууме с получением *N*-[2-[[(2*R*)-3-хлор-2-гидроксипропил]амино]этил]-2-нитробензолсульфонамида (40,2 г, 78%) в виде желтого геля. ИЭР-МС *m/z* расчет 337,04993, эксперимент 338,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,91 минуты; способ ЖХ Т.

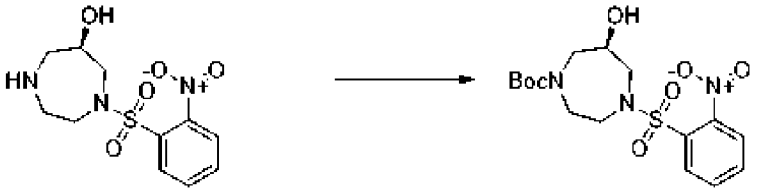
Стадия 3: (6*R*)-1-(2-нитрофенил)сульфонил-1,4-диазепан-6-ол



[00173] Перемешивали суспензию *N*-[2-[[(2*R*)-3-хлор-2-гидроксипропил]амино]этил]-2-нитробензолсульфонамида (58,3 г, 167,42 ммоль) и карбоната цезия (205 г, 629,19 ммоль) в безводном ацетонитриле (1500 мл) в атмосфере азота на масляной бане при 65°C в течение 2,5 часа. После охлаждения отфильтровывали твердые вещества и удаляли растворитель путем выпаривания. Разделяли остаток в ДХМ (800 мл) и воде (200 мл) и декантировали две фазы. Сушили органическую фазу над сульфатом натрия и выпаривали растворители. Растворяли неочищенный остаток в ДХМ и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (330 г колонка) с использованием 0-15% смесей метанола в дихлорметане. Объединяли чистые фракции и выпаривали растворители с получением (6*R*)-1-(2-нитрофенил)сульфонил-1,4-диазепан-6-ола (18,1 г, 34%) в виде оранжевого геля. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО) δ 8,06-7,93 (m, 2H), 7,93-7,77 (m,

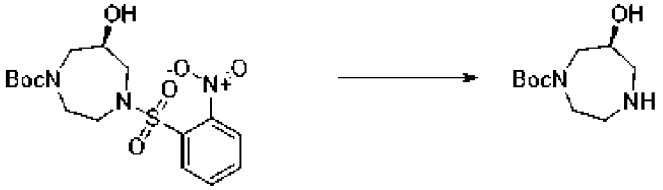
2H), 5,01 (s, 1H), 3,85-3,65 (m, 2H), 3,62-3,50 (m, 2H), 3,25-3,09 (m, 3H), 2,96-2,64 (m, 4H). ИЭР-МС *m/z* расчет 301,07324, эксперимент 302,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,88 минуты; способ ЖХ W.

Стадия 4: *трет*-бутил-(6*R*)-6-гидрокси-4-(2-нитрофенил)сульфонил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00174] В 500 мл колбе растворяли (6*R*)-1-(2-нитрофенил)сульфонил-1,4-диазепан-6-ол (12,14 г, 40,29 ммоль) в атмосфере азота в безводном метаноле (130 мл). Добавляли триэтиламин (8 мл, 57,40 ммоль) и охлаждали смесь на ледяной бане. Добавляли ди-*трет*-бутил-дикарбонат (11 мл, 47,88 ммоль) и через 5 минут удаляли ледяную баню. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 20 часов. Концентрировали реакционную смесь и помещали остаток в ДХМ (100 мл) и насыщенный водный бикарбонат натрия (100 мл). Декантировали две фазы и дополнительно экстрагировали водную фазу ДХМ (25 мл). Сушили объединенные экстракты над сульфатом натрия и выпаривали растворители с получением остатка, который очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (330 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 10% за 40 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 2-3% метанола. Объединяли чистые фракции и выпаривали растворители в вакууме с получением *трет*-бутил-(6*R*)-6-гидрокси-4-(2-нитрофенил)сульфонил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (13,93 г, 86%) в виде желтой твердой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) наблюдали несколько конформеров δ 8,09-7,99 (m, 1H), 7,77-7,62 (m, 3H), 4,33-4,12 (m, 1H), 3,96-3,66 (m, 4H), 3,58-3,42 (m, 2H), 3,36-3,17 (m, 2H), 3,01-2,85 (m, 1H), 1,51-1,42 (m, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 401,12567, эксперимент 402,28 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,3 минуты; способ ЖХ A.

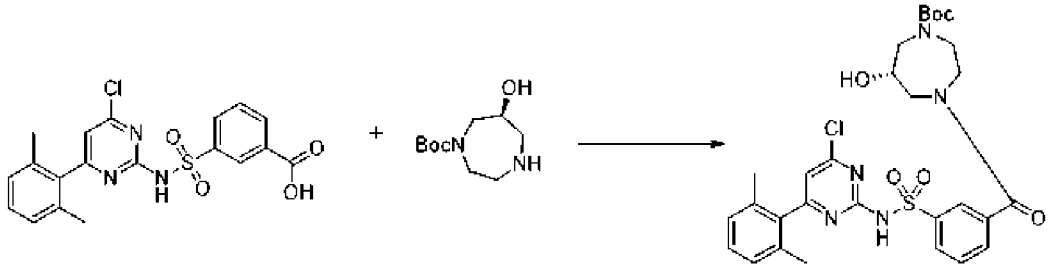
Стадия 5: *трет*-бутил-(6*S*)-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00175] Растворяли *трет*-бутил-(6*R*)-6-гидрокси-4-(2-нитрофенил)сульфонил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (52 г, 116,58 ммоль) в ацетонитриле (500 мл) при к.т. Добавляли карбонат калия (97 г, 694,83 ммоль), затем тиофенол (40,071 г, 38,5 мл, 352,79 ммоль). Затем нагревали смесь на масляной бане при 55°C в атмосфере азота в течение 4 часов. Охлаждали смесь до к.т. и концентрировали для удаления основной части ацетонитриле. Разделяли остаток в ДХМ (500 мл) и HCl (400 мл, 1 н. водная). Разделяли слои и промывали водный слой еще два раза ДХМ (200 мл X 2). Охлаждали водный раствор (содержащий целевой

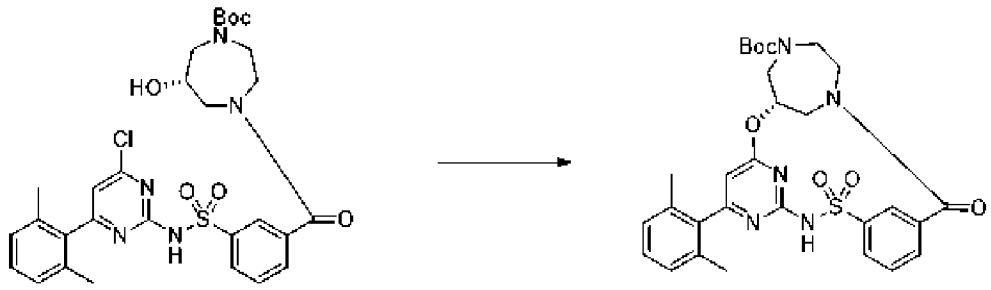
продукт) в ледяной воде. Добавляли NaOH (3 н., водный) для достижения pH=12. Добавляли ДХМ для экстракции продукта в виде свободного основания. Снова разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой ДХМ (200 мл x 2). Промывали объединенные растворы в ДХМ солевым раствором (3200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-(6*S*)-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилата (15,6 г, 59%). ИЭР-МС *m/z* расчет 216,1474, эксперимент 217,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,27 минуты. ИЭР-МС *m/z* расчет 216,1474, эксперимент 217,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,27 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 6: *трет*-бутил-(6*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилат



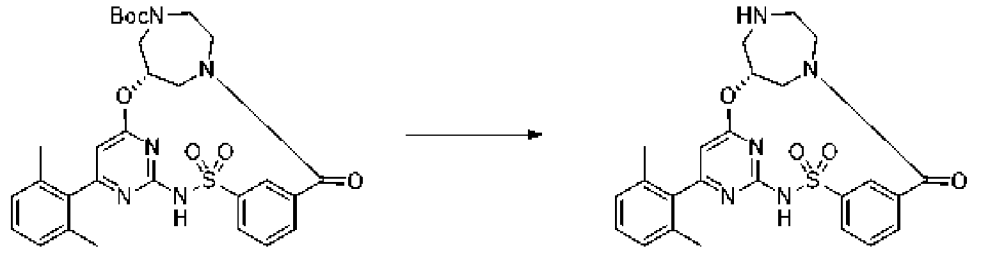
[00176] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали *трет*-бутил-(6*S*)-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилат (1,195 г, 5,525 ммоль), безводный ДМФА (35 мл) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (1,828 г, 4,375 ммоль). После растворения реагентов охлаждали смесь на ледяной бане. Добавляли DIEA (5 мл, 28,71 ммоль) и HATU (2,013 г, 5,294 ммоль) и перемешивали смесь при 0°C в течение 14 минут, затем гасили реакцию, выливая смесь в лимонную кислоту (150 мл, 10% (масс./об.), 78,07 ммоль) (10% водная), охлажденную во льду. Отфильтровывали полученное белое твердое вещество и промывали водой. Растворяли влажное твердое вещество в ДХМ и сушили раствор над сульфатом натрия. После выпаривания растворителей очищали остаток (2,76 г) путем флэш-хроматографии на силикагеле (120 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 10% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 4% метанола. Выпаривание растворителей приводило к получению *трет*-бутил-(6*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилата (1,672 г, 62%) в виде белой твердой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) сложный спектр, вероятно обусловленный наличием ротамеров, привязка сигналов неточная, явный избыток протонов. δ 12,40 (s, 1H), 8,05-7,84 (m, 2H), 7,72-7,53 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,24 (t, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,16-7,01 (m, 2H), 5,27 (d, *J*=13,5 Гц, 0,5H), 4,98 (s, 0,5H), 4,13-3,36 (m, 7H), 3,19 (ушир.s, 1H), 3,13-2,95 (m, 2H), 1,90 (d, *J*=9,2 Гц, 6H), 1,39 (d, *J*=17,4 Гц, 6H), 1,11 (s, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 615,19183, эксперимент 616,41 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,69 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 7: *трет*-бутил-(16*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-18-карбоксилат



[00177] В 250 мл колбу в атмосфере азота помещали *трет*-бутил-(6*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилат (1,426 г, 2,314 ммоль) и безводный ДМФА (70 мл). Охлаждали смесь во льду. Добавляли две порции NaH (783 мг, 60% (масс./масс.), 19,58 ммоль) (60% дисперсия в минеральном масле). Перемешивали смесь в атмосфере азота при 0°C в течение 3,5 часа. Медленно выливали смесь в ледяную лимонную кислоту (300 мл, 10% (масс./об.), 156,1 ммоль) (водный 10% раствор) при перемешивании. Экстрагировали полученную суспензию твердого вещества EtOAc (4×60 мл). После сушки над сульфатом натрия выпаривание растворителей приводило к получению остатка (3,97 г), который очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (120 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 10% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 4-5% метанола. Выпаривание растворителей приводило к получению *трет*-бутил-(16*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-18-карбоксилата (858 мг, 64%) в виде бесцветной смолы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) наблюдается остаточный ДМФА и два конформера (55:45) δ 12,59 (два ушир.s, 1H), 8,33 (2 s, 1H), 7,95 (s, 2H, перекрывается с сигналом остаточного ДМФА), 7,67 (ушир.s, 2H), 7,26 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,34 (ушир.s, 1H), 5,42 (два ушир.m, 1H), 4,61-4,38 (m, 1H), 4,23-3,84 (m, 2H), 3,64-3,36 (m, 2H), 3,32-3,09 (m, 2H), 2,04 (ушир.s, 6H), 1,44 (два s, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 579,21515, эксперимент 580,45 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,51 минуты; способ ЖХ А.

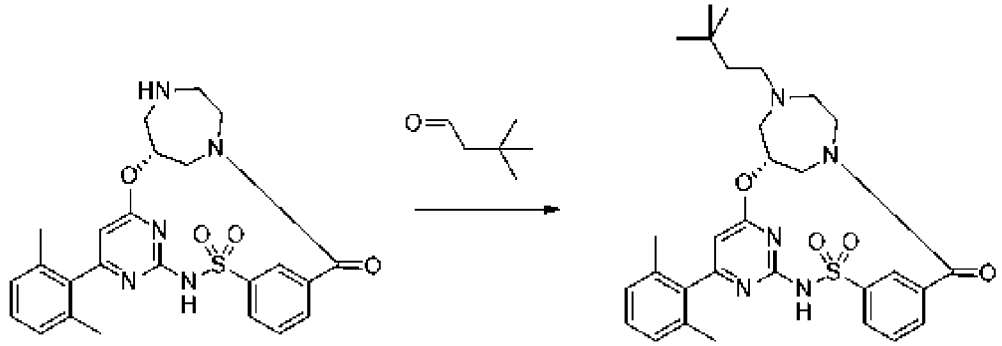
Стадия 8: (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (соединение 2)



[00178] Обрабатывали *трет*-бутил-(16*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-18-карбоксилат (21,68 г, 33,661 ммоль) в ДХМ (200 мл, охлажденный на бане с ледяной водой) с использованием HCl (80 мл, 4 М, 320,00 ммоль).

Затем перемешивали раствор при КТ в течение 2 часов. Концентрировали смесь досуха. Растирали остаток со смесью ДХМ/диэтиловый эфир/гексаны (1/1/2, (об.:об.), 40 мл). Декантировали надосадочную жидкость. Трижды обрабатывали остаток указанным способом. Сушили полученное твердое вещество в глубоком вакууме в течение 48 часов с получением (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) в виде белого твердого вещества (11,88 г, 66%). ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,36 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,99-7,89 (m, 1H), 7,76-7,62 (m, 2H), 7,33-7,21 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 2H), 6,39 (d, *J*=0,9 Гц, 1H), 5,75 (m, 1H), 4,62-4,41 (m, 1H), 3,74-3,15 (m, 7H), 2,05 (s, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 479,16272, эксперимент 480,1 (M+1)$^+$; время удерживания: 1,42 минуты; способ ЖХ W.

Стадия 9: (16*R*)-18-(3,3-диметилбутил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (соединение 1)

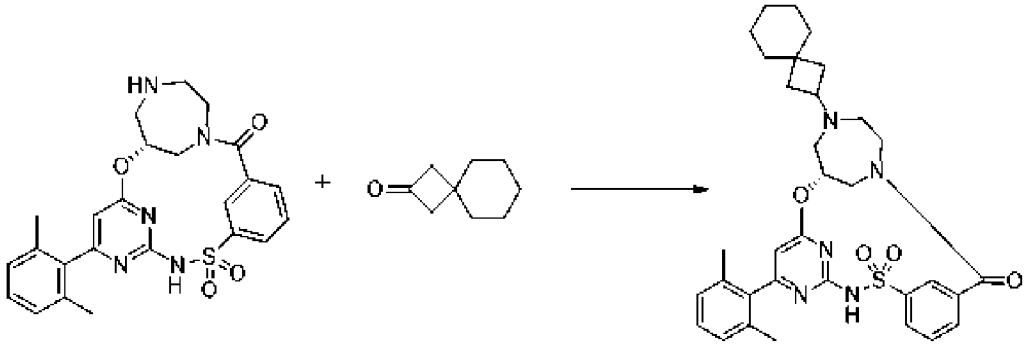


[00179] В ДХМ (47 мл) добавляли (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (4,7 г, 9,108 ммоль) при перемешивании и обрабатывали суспензию 3,3-диметилбутаналем (4,6 мл, 36,65 ммоль), затем уксусной кислотой (3,1 мл, 54,51 ммоль) и перемешивали полученную мелкодисперсную желеобразную суспензию при комнатной температуре в течение 50 минут. Охлаждали суспензию на ледяной бане и медленно добавляли цианоборгидрид натрия (3,4 г, 54,10 ммоль) в течение ~30 секунд, в результате происходила экзотермическая реакция. Перемешивали суспензию на ледяной бане в течение 15 минут, затем удаляли ледяную баню и перемешивали суспензию еще 15 минут. Добавляли реакционную смесь в перемешиваемый насыщенный раствор хлорида аммония (250 мл) и экстрагировали этилацетатом (250 мл). Промывали органическую фазу один раз насыщенным раствором хлорида аммония (200 мл) и один раз солевым раствором (100 мл). Повторно экстрагировали водные фазы один раз этилацетатом (200 мл) и сушили объединенные органические фазы, фильтровали и упаривали. Очищали неочищенный продукт путем обращенно-фазовой хроматографии (435 г C_{18}, помещали образец в жидком виде в ДМСО и нескольких каплях 6М HCl) с линейным градиентом от 5% ацетонитрила до 100% ацетонитрила в воде, содержащей 5 мМ HCl. Повторно очищали фракции, содержащие примеси, тем же способом. Объединяли чистые вещества с получением (16*R*)-

18-(3,3-диметилбутил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (3,56 г, 64%) в виде беловатого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,59 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,95 (t, *J*=4,6 Гц, 1H), 7,69 (d, *J*=4,7 Гц, 2H), 7,27 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,82 (tt, *J*=10,5, 4,5 Гц, 1H), 4,51 (dt, *J*=14,8, 5,4 Гц, 1H), 3,95-3,61 (m, 4H), 3,55-3,21 (m, 5H), 2,05 (s, 6H), 1,71 (dp, *J*=17,3, 5,9 Гц, 2H), 0,95 (s, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 563,25665, эксперимент 564,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,75 минуты; способ ЖХ А, градиент 1-99% фазы В за 13,5 минуты.

Пример 2: Получение соединения 3

Стадия 1: (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-{спиро[3,5]нонан-2-ил}-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 3)

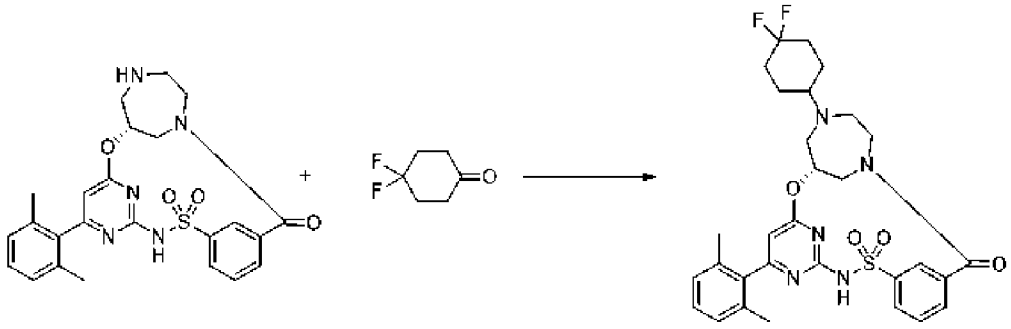


[00180] В 20 мл пробирке в перемешиваемый раствор спиро[3,5]нонан-2-она (600 мг, 4,341 ммоль) в безводном дихлорметане (40 мл) добавляли (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (2,0 г, 3,876 ммоль), *N, N*-диизопропилэтиламин (1,1 мл, 6,315 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (450 мкл, 7,913 ммоль) в указанном порядке. Перемешивали полученный светло-желтый раствор при температуре окружающей среды в течение 25 минут, затем за один раз добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,743 г, 8,224 ммоль) и продолжали перемешивать еще час. Затем в реакционную смесь добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (5 мл) и перемешивали в течение 20 минут. Разбавляли гетерогенную смесь дихлорметаном (10 мл) и разделяли слои. Экстрагировали водный слой дихлорметаном (2×10 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный остаток путем флэш-хроматографии (80 г силикагеля, 0-5% метанола в метиленхлориде за 30 минут). Получали целевой продукт (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-{спиро[3,5]нонан-2-ил}-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (1,649 г, 70%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,75 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,95-7,85 (m, 1H), 7,66 (d, *J*=5,6 Гц, 2H), 7,25 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,43 (t, *J*=9,2 Гц, 1H), 4,14 (dt, *J*=13,9, 6,8 Гц, 1H), 3,56 (dd, *J*=14,5, 4,0

Гц, 1H), 3,27 (dd, *J*=14,4, 10,8 Гц, 1H), 3,21-3,08 (m, 3H), 2,94 (dd, *J*=13,4, 7,0 Гц, 1H), 2,73-2,60 (m, 2H), 2,05 (s, 6H), 1,97 (t, *J*=9,3 Гц, 2H), 1,52 (t, *J*=9,6 Гц, 2H), 1,44 (d, *J*=6,0 Гц, 2H), 1,40 (d, *J*=5,5 Гц, 4H), 1,32 (s, 4H). ИЭР-МС *m/z* расчет 601,2723, эксперимент 602,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,29 минуты; способ ЖХ А.

Пример 3: Получение соединения 4

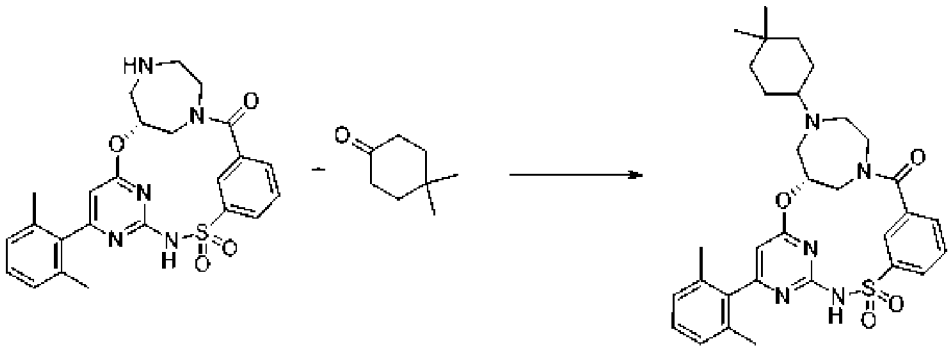
Стадия 1: (16*R*)-18-(4,4-дифторциклогексил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 4)



[00181] В пробирку добавляли (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (65 мг, 0,1260 ммоль), 4,4-дифторциклогексанон (102 мг, 0,7605 ммоль), комплекс 5-этил-2-метилпиридина с бораном (75 мкл, 0,5038 ммоль) и уксусную кислоту (250 мкл, 4,396 ммоль). Осторожно грели реакционную смесь при 35°C в течение 4 часов. Гасили реакцию метанолом, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1%-60% ACN:вода с 0,1% HCl в качестве модификатора) с получением (16*R*)-18-(4,4-дифторциклогексил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (40,1 мг, 53%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,71 (t, *J*=1,2 Гц, 1H), 8,01-7,92 (m, 1H), 7,78-7,68 (m, 2H), 7,31 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,80 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 4,48 (dt, *J*=15,0, 5,8 Гц, 1H), 3,91-3,77 (m, 3H), 3,65 (ddt, *J*=19,5, 13,7, 6,8 Гц, 3H), 3,58-3,43 (m, 1H), 3,30 (dd, *J*=14,5, 10,9 Гц, 1H), 2,31-2,14 (m, 4H), 2,06 (d, *J*=7,5 Гц, 6H), 1,98-1,79 (m, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 597,2221, эксперимент 598,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,13 минуты (способ ЖХ А).

Пример 4: Получение соединения 5

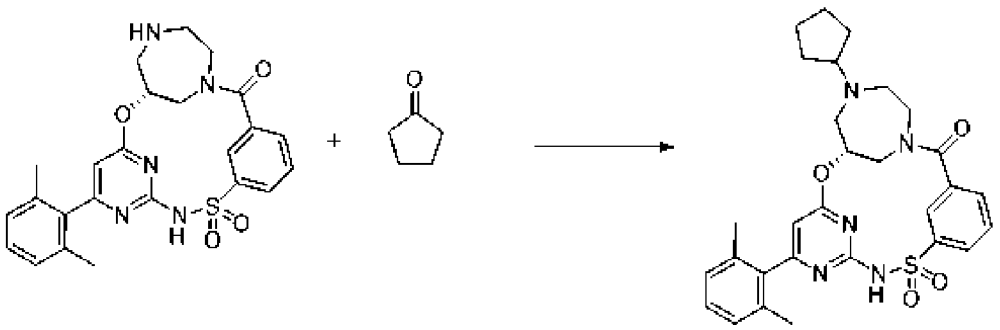
Стадия 1: (16*R*)-18-(4,4-диметилциклогексил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (соединение 5)



[00182] В раствор (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (10 мг, 0,01938 ммоль) в безводном дихлорметане (0,50 мл) добавляли 4,4-диметилциклогексанон (5 мг, 0,03962 ммоль), триэтиламин (5 мкл, 0,03587 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (2 мг, 0,03330 ммоль) в указанном порядке при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Перемешивали светло-желтый раствор в течение 20 минут, затем добавляли твердый триацетоксиборгидрид натрия (9 мг, 0,04246 ммоль) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 12 часов (в течение ночи) добавляли водный бикарбонат натрия (1 мл) и дихлорметан (2 мл). Разделяли слои и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 × 2 мл). Последовательно промывали объединенные органические экстракты водой (2 мл) и солевым раствором (2 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Помещали неочищенное вещество в ДМСО (0,8 мл), фильтровали на микрофильтре и очищали путем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ, элюируя 0-99% ацетонитрила в воде в течение 15 минут (HCl в качестве модификатора). Получали целевой продукт (16*R*)-18-(4,4-диметилциклогексил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (8 мг, 65%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,27 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,27 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,50-4,32 (m, 1H), 3,99-3,83 (m, 2H), 3,80 (dd, *J*=14,7, 4,1 Гц, 1H), 3,66 (d, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,56-3,43 (m, 2H), 3,30 (dd, *J*=14,3, 10,8 Гц, 1H), 2,05 (s, 6H), 1,89 (d, *J*=12,7 Гц, 2H), 1,74 (два t, *J*=12,2 Гц, 2H), 1,52 (d, *J*=13,1 Гц, 2H), 1,31 (t, *J*=13,4 Гц, 2H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 589,2723, эксперимент 590,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,2 минуты; способ ЖХ А.

Пример 5: Получение соединения 6

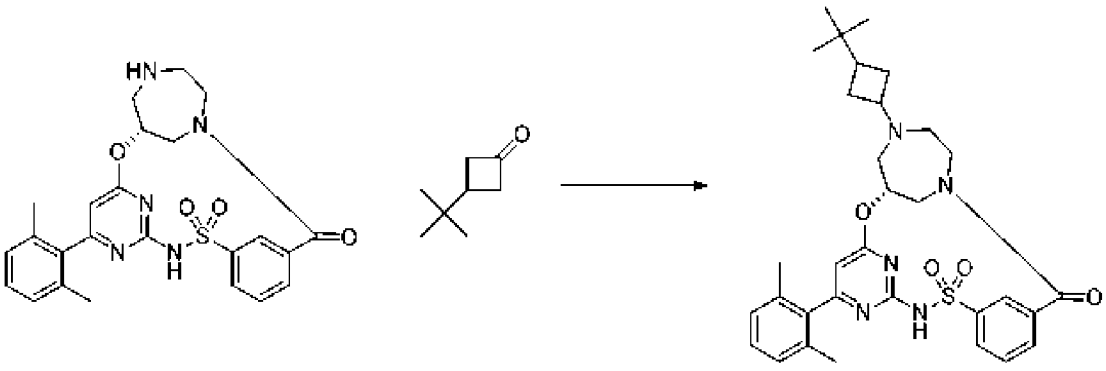
Стадия 1: (16*R*)-18-циклопентил-12-(2,6-диметилфенил)-8,8-диоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2-он (соединение 6)



[00183] В пробирку для исследования добавляли (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (12 мг, 0,02502 ммоль), ДХЭ (0,5 мл) и DIEA (примерно 4,204 мг, 5,666 мкл, 0,03253 ммоль). Через 5 минут добавляли циклопентанон (примерно 10,52 мг, 11,06 мкл, 0,1251 ммоль) и уксусную кислоту (примерно 7,513 мг, 7,115 мкл, 0,1251 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться на 1 час. Добавляли цианоборгидрид натрия (примерно 7,862 мг, 0,1251 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при к.т. на 4 часа. Разбавляли реакционную смесь ДМФА (0,5 мл), фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием градиента 1%-70% ACN в воде с использованием HCl в качестве модификатора. Выделяли (16*R*)-18-циклопентил-12-(2,6-диметилфенил)-8,8-диоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2-он (гидрохлоридная соль) в виде твердого вещества (5,3 мг, 36,3%). ИЭР-МС *m/z* расчет 547,22534, эксперимент 548,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,94 минуты; способ ЖХ А.

Пример 6: Получение соединения 7

Стадия 1: (16*R*)-18-(3-*трет*-бутилциклобутил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 7)

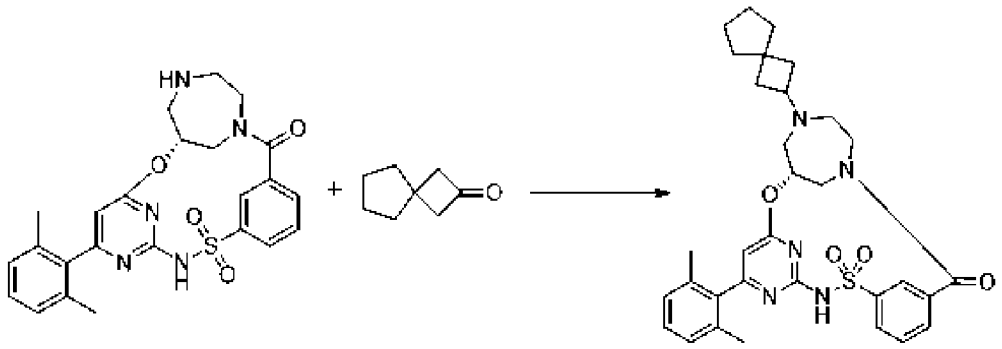


[00184] В пробирку добавляли (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (100 мг, 0,1938 ммоль), 3-*трет*-бутилциклобутанон (147 мг, 1,165 ммоль), уксусную кислоту (400 мкл, 7,034 ммоль) и комплекс 5-этил-2-метилпиридина с бораном (115 мкл, 0,7725 ммоль). Грели реакционную смесь при 35°C и оставляли перемешиваться на ночь. Разбавляли реакционную смесь метанолом, фильтровали и очищали путем ВЭЖХ (1%-60% ACN:вода с 0,1% HCl в качестве

модификатора) с получением (16*R*)-18-(3-*трет*-бутилциклобутил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (90,1 мг, 74%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 589,2723, эксперимент 590,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,27 минуты, способ ЖХ А.

Пример 7: Получение соединения 8

Стадия 1: (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-{спиро[3,4]октан-2-ил}-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 8)

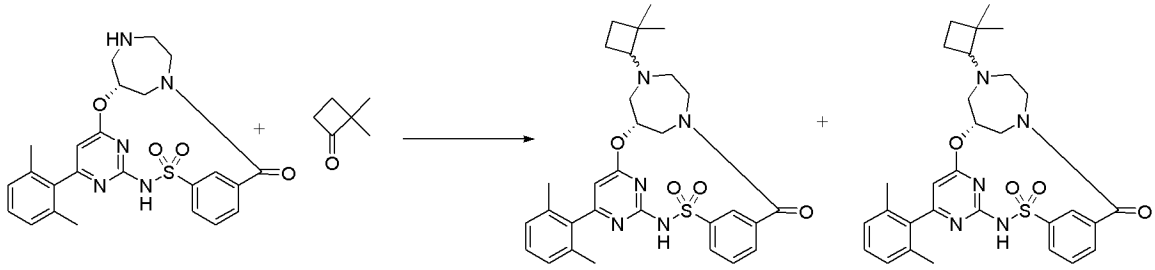


[00185] В 4 мл пробирку помещали (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (55 мг, 0,1066 ммоль), спиро[3,4]октан-2-он (73 мг, 0,5879 ммоль), безводный ДХМ (1 мл), DIEA (28 мкл, 0,1608 ммоль) и уксусную кислоту (40 мкл, 0,7034 ммоль). Недолго продували пробирку азотом, закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение порядка 10 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (66 мг, 0,3114 ммоль). Продували пробирку азотом, закрывали и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли метанол (100 мкл). Выпаривали ДХМ и помещали остаток в ДМСО (1 мл). Проводили микрофильтрование раствора через шприцевой дисковый фильтр из ПТФЭ и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора. Упаривание приводило к получению твердого вещества, которое растворяли в смеси ДХМ/MeOH и переносили в пробирку. После выпаривания растворителей растирание в смеси ДХМ/гексаны и упаривание приводили к получению (16_R)-12-(2,6-диметилфенил)-18-{спиро[3,4]октан-2-ил}-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (44 мг, 65%) в виде беловатого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,37 (ушир.s, 1H), 8,83 (ушир.s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,27 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,35 (ушир.s, 1H), 5,99-5,82 (m, 1H), 4,47-4,42 (m, 1H), 3,98 (h, *J*=8,5 Гц, 1H), 3,79 (dd, *J*=14,6, 4,0 Гц, 1H), 3,71-3,59 (m, 2H), 3,52-3,38 (m, вероятно 3H, перекрывается с сигналом воды) 2,40 (dq, *J*=26,8, 10,1, 8,9 Гц, 2H), 2,22 (q, *J*=8,4 Гц, 2H), 2,05 (ушир.s, 6H), 1,72-1,45 (m, 10H). ИЭР-МС *m/z* расчет 587,25665, эксперимент 588,6

$(M+1)^+$; время удерживания: 1,16 минуты; способ ЖХ А.

Пример 8: Получение соединения 9 и соединения 10

Стадия 1: (16*R*)-18-(2,2-диметилциклобутил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гесаен-2,8,8-трион, диастереомер 1 (соединение 9), и (16*R*)-18-(2,2-диметилциклобутил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион, диастереомер 2 (соединение 10)

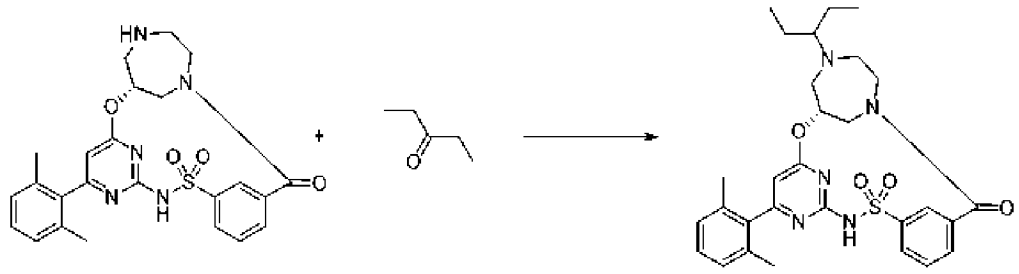


Диастереомер 1 Диастереомер 2

[00186] В пробирку для исследования добавляли (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (20 мг, 0,03876 ммоль), 2,2-диметилциклобутанон (23 мг, 0,2344 ммоль), комплекс 5-этил-2-метилпиридина с бораном (18 мкл, 0,1209 ммоль) и уксусную кислоту (45 мкл, 0,7913 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 30°C в течение ночи. Гасили реакцию метанолом, фильтровали смесь и очищали путем препаративной ВЭЖХ (1%-50% MeCN за 30 минут, модификатор HCl). Элюируемый первым диастереомер представлял собой (16*R*)-18-(2,2-диметилциклобутил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (0,8 мг, 7%). ИЭР-МС *m/z* расчет 561,24097, эксперимент 562,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,11 минуты (диастереомер 1). Элюируемый вторым диастереомер представлял собой (16*R*)-18-(2,2-диметилциклобутил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (0,8 мг, 7%). ИЭР-МС *m/z* расчет 561,24097, эксперимент 562,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,14 минуты (диастереомер 2), способ ЖХ А.

Пример 9: Получение соединения 11

Стадия 1: (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-(1-этилпропил)-8,8-диоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2-он (соединение 11)

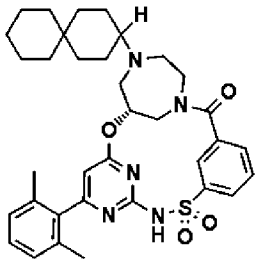
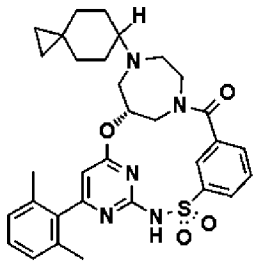


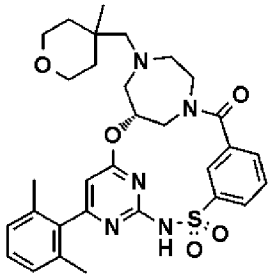
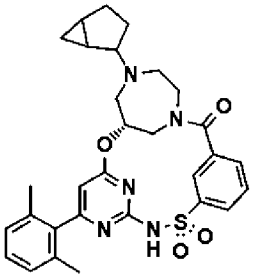
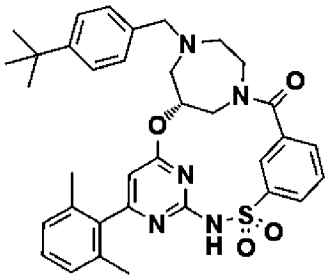
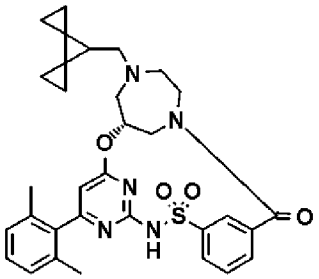
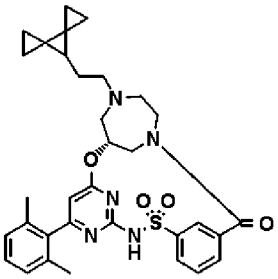
[00187] В пробирку для исследования добавляли (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (12 мг, 0,02502 ммоль), DIEA (примерно 4,204 мг, 5,666 мкл, 0,03253 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0,5 мл). После 5-минутного перемешивания добавляли пентан-3-он (примерно 10,78 мг, 13,26 мкл, 0,1251 ммоль), уксусную кислоту (примерно 7,513 мг, 7,115 мкл, 0,1251 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (примерно 26,51 мг, 0,1251 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться на ночь. Гасили реакцию метанолом, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-(1-этилпропил)-8,8-диоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2-она (гидрохлоридная соль) (14,9 мг, 100%). ИЭР-МС *m/z* расчет 549,24097, эксперимент 550,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,12 минуты; способ ЖХ А.

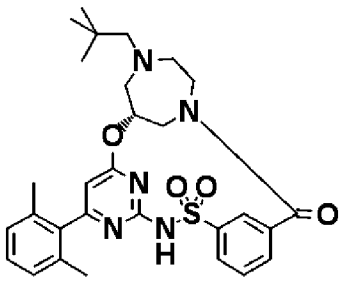
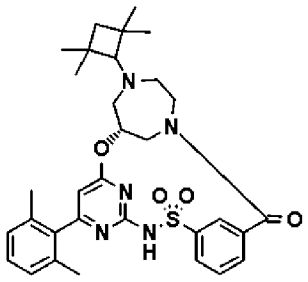
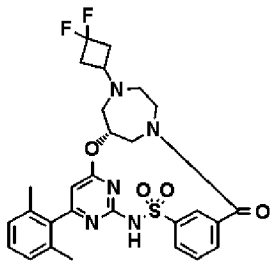
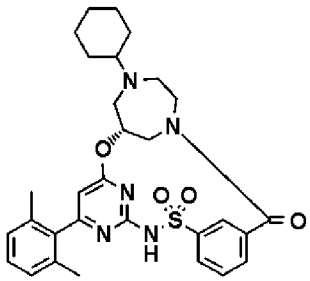
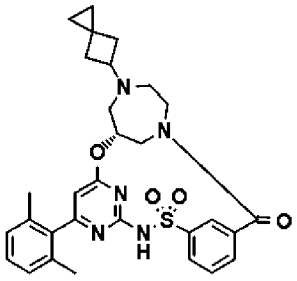
Пример 10: Описание соединений 12-34

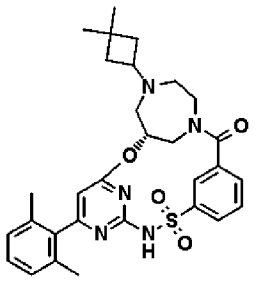
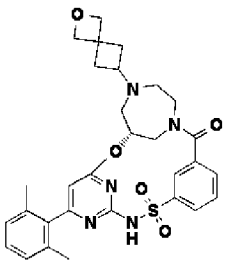
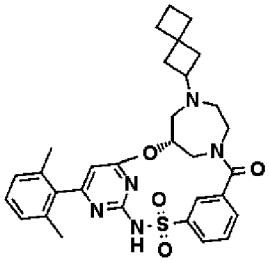
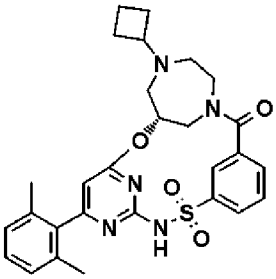
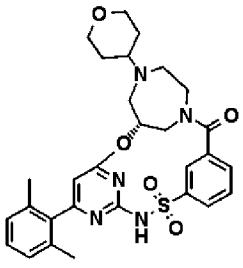
[00188] Соединения, представленные в следующих таблицах, получали способом, аналогичным тому, что описан выше, с использованием коммерчески доступных реагентов и промежуточных соединений, описанных в настоящем документе.

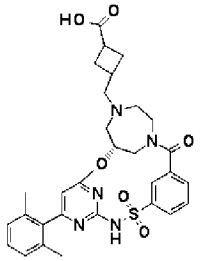
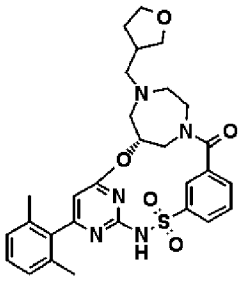
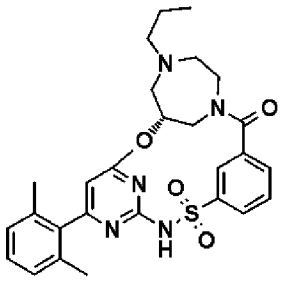
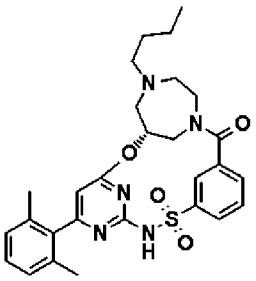
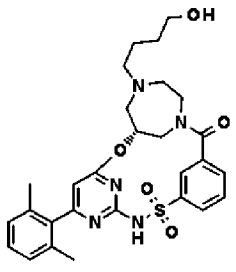
Таблица 3:

№ соединения	Структура	Rt ЖХМС (мин)	Расч. масса	M+1	Способ ЖХМС
12		1,45	629,304	630,5	A
13		1,18	587,257	588,4	A

14		1,27	591,252	592,3	A
15		0,98	559,225	560,5	A
16		1,43	625,272	626,5	A
17		1,17	585,241	586,54	A
18		1,26	599,257	600,58	A

19		1,24	549,241	550,49	A
20		1,28	589,272	590,2	A
21		1,32	569,191	570,5	A
22		1,1	561,241	562,4	A
23		1,03	559,225	560,2	A

24		1,05	561,241	562,1	A
25		0,85	575,22	576,2	A
26		1,1	573,241	574,2	A
27		0,88	533,21	534	A
28		0,85	563,22	564,2	A

29		0,93	591,215	592,2	A
30		0,89	563,22	564	A
31		0,88	521,21	522	A
32		0,97	535,225	536	A
33		0,8	551,22	552,2	A

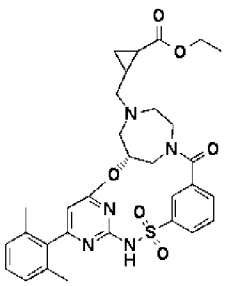
34		1,03	605,231	606,1	A

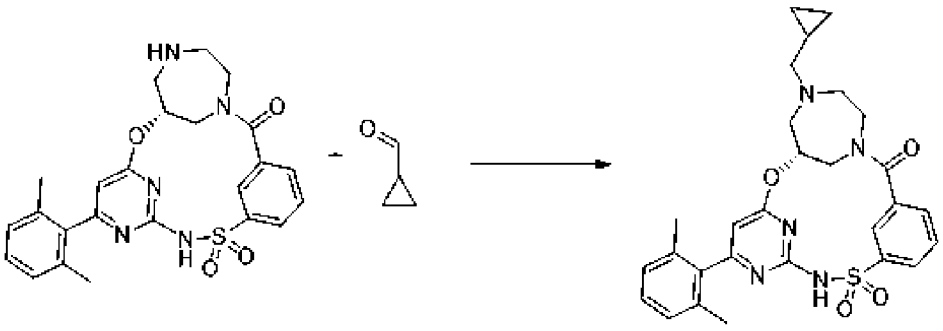
Таблица 4:

№ соединения	ЯМР
12	^{1}H ЯМР (499 МГц, метанол-d_4) δ 8,87 (s, 1H), 8,06 (dt, *J*=7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,75 (dt, *J*=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,71 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,28 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,14 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,29 (s, 1H), 6,10-5,98 (m, 1H), 4,69-4,57 (m, 1H), 4,01 (d, *J*=13,8 Гц, 1H), 3,91 (d, *J*=7,5 Гц, 2H), 3,83 (dt, *J*=13,6, 6,6 Гц, 1H), 3,74-3,63 (m, 1H), 3,61-3,46 (m, 2H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,11 (s, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,91-1,74 (m, 4H), 1,46 (s, 8H), 1,22 (s, 2H), 1,15 (t, *J*=13,3 Гц, 1H), 0,98 (t, *J*=13,3 Гц, 1H).
13	^{1}H ЯМР (499 МГц, метанол-d_4) δ 8,81 (s, 1H), 8,06 (dt, *J*=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,76 (dt, *J*=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,71 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,28 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,15 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,71-4,57 (m, 1H), 4,07-4,00 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 2H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,79-3,68 (m, 1H), 3,68-3,54 (m, 2H), 3,37-3,32 (m, 1H), 2,24-2,14 (m, 2H), 2,11 (s, 6H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,91-1,76 (m, 3H), 1,17-1,01 (m, 2H), 0,46-0,38 (m, 2H), 0,37-0,29 (m, 2H).
14	^{1}H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 7,96-7,87 (m, 1H), 7,68 (d, *J*=4,7 Гц, 2H), 7,26 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,80-5,62 (m, 1H), 4,37-4,25 (m, 1H), 3,66 (dd, *J*=10,1, 5,6 Гц, 7H), 3,50-3,22 (m, 4H), 2,57-2,51 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,68-1,50 (m, 2H), 1,48-1,28 (m, 2H), 1,16 (s, 3H).
15	^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 8,72 (s, 1H), 8,07 (d, *J*=7,6 Гц,1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,72 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,28 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,15 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,30 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 5,97-5,84 (m, 1H), 4,72-4,59 (m, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,24-4,10 (m, 1H), 4,09-4,04 (m, 1H), 3,97-3,84 (m, 2H), 3,83-3,65 (m, 1H), 3,65-3,54 (m, 1H), 3,36-3,32 (m, 1H), 2,97-2,68 (m, 1H), 2,29-2,17 (m, 1H), 2,11 (s, 6H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,84-1,71 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,57-1,42 (m, 1H), 0,93-0,83 (m, 1H), 0,83-0,73 (m, 1H).

17	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+10% D_2O) δ 8,68 (s, 1H), 7,98 (dt, *J*=6,8, 2,0 Гц, 1H), 7,78-7,64 (m, 2H), 7,31 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,31 (s, 1H), 5,78 (ушир.s, 1H), 4,57-4,43 (m, 1H), 3,87-3,71 (m, 2H), 3,71-3,52 (m, 2H), 3,51-3,34 (m, 4H), 3,34-3,18 (m, 1H), 2,07 (ушир.s, 6H), 1,84 (t, *J*=6,0 Гц, 1H), 1,05-0,97 (m, 2H), 0,99-0,87 (m, 2H), 0,84-0,73 (m, 2H), 0,65-0,54 (m, 2H).
18	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+10% D_2O) δ 8,71 (s, 1H), 7,98 (dt, *J*=7,0, 1,9 Гц, 1H), 7,80-7,65 (m, 2H), 7,31 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,76 (ушир.s, 1H), 4,57-4,45 (m, 1H), 3,90-3,76 (m, 3H), 3,76-3,62 (m, 1H), 3,55-3,39 (m, 2H), 3,39-3,16 (m, 3H), 2,06 (ушир.s, 6H), 1,92-1,79 (m, 2H), 1,42 (t, *J*=6,5 Гц, 1H), 0,95-0,84 (m, 4H), 0,74-0,65 (m, 2H), 0,60-0,49 (m, 2H).
19	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+10% D_2O) δ 8,63 (s, 1H), 8,03-7,90 (m, 1H), 7,79-7,65 (m, 2H), 7,31 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,82 (ушир.s, 1H), 4,35 (dt, *J*=14,6, 6,8 Гц, 1H), 3,88-3,64 (m, 5H), 3,56-3,36 (m, 2H), 3,35-3,11 (m, 2H), 2,07 (ушир.s, 6H), 1,11 (s, 9H).

Пример 11: Получение соединения 35

Стадия 1: (16*R*)-18-(циклопропилметил)-12-(2,6-диметилфенил)-8,8-диоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2-он (соединение 35)

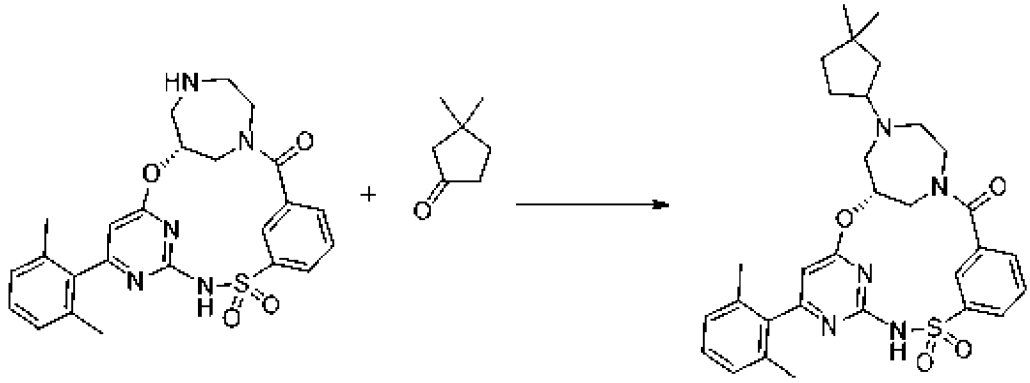


[00189] В пробирку, содержащую 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (10,5 мг, 0,02035 ммоль) добавляли дихлорэтан (700 мкл), циклопропанкарбальдегид (7,7 мкл, 0,1030 ммоль) и уксусную кислоту (6 мкл, 0,1055 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 часа. Добавляли цианоборгидрид натрия (7 мг, 0,1114 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при к.т. на 1 час. Согласно анализу ЖХМС взаимодействие завершалось. Гасили реакцию метанолом, фильтровали смесь и очищали путем препаративной ВЭЖХ с использованием 1%-99% смесей ACN:вода и 0,1% HCl в качестве модификатора. Выделяли (16R)-18-(циклопропилметил)-12-(2,6-диметилфенил)-8,8-диоксо-15-окса-8λ^6-тиа-

1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2-он (6,8 мг, 63%), ИЭР-МС *m/z* расчет 533,20966, эксперимент 534,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,93 минуты, в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 533,20966, эксперимент 534,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,93 минуты; способ ЖХ А.

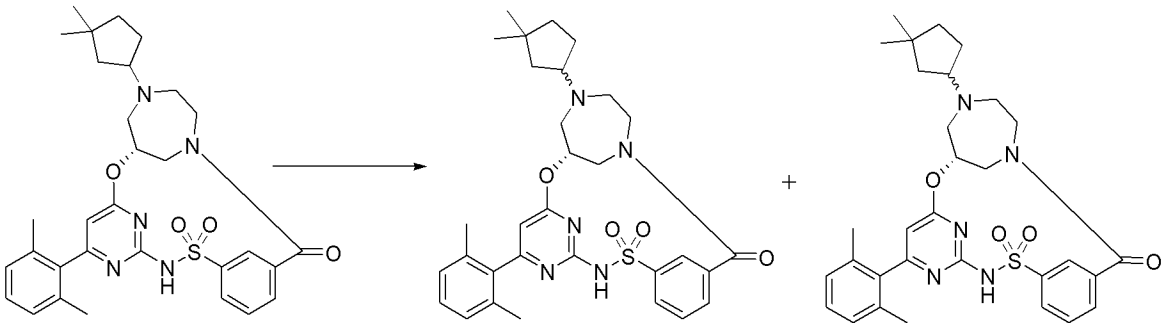
Пример 12: Получение соединения 36 и соединения 37

Стадия 1: (16*R*)-18-(3,3-диметилциклопентил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (смесь диастереомеров)



[00190] В пробирку добавляли (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (20 мг, 0,03876 ммоль), 3,3-диметилциклопентанон (примерно 21,74 мг, 0,1938 ммоль), комплекс 5-этил-2-метилпиридина с бораном (примерно 15,70 мг, 17,31 мкл, 0,1163 ммоль) и уксусную кислоту (примерно 46,55 мг, 44,08 мкл, 0,7752 ммоль). Грели реакционную смесь при 30°C и оставляли перемешиваться на ночь. Гасили реакцию метанолом, фильтровали смесь и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением (16*R*)-18-(3,3-диметилциклопентил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (11,0 мг, 49%) в виде смеси диастереомеров.

Стадия 2: (16*R*)-18-(3,3-диметилциклопентил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион, диастереомер 1 (соединение 36), и (16*R*)-18-(3,3-диметилциклопентил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион, диастереомер 2 (соединение 37)



Диастереомер 1 Диастереомер 2

[00191] Разделяли (16*R*)-18-(3,3-диметилциклопентил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (11 мг, 0,01911 ммоль) путем хиральной СФХ (колонка ChiralCel OD (250×10 мм) 5 мкм, 35°C, подвижная фаза: 22% MeOH, 78% CO_2 (без модификатора), расход: 10 мл/мин, объем пробы: 70 мкл, давление : 10 бар (1 МПа), длина волны: 210 нм) с получением в качестве элюируемого первым диастереомера (16*R*)-18-(3,3-диметилциклопентил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (2,9 мг, 50%). ИЭР-МС *m/z* расчет 575,25665, эксперимент 576,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,19 минуты; и в качестве элюируемого вторым диастереомера (16*R*)-18-(3,3-диметилциклопентил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (3,4 мг, 58%). ИЭР-МС *m/z* расчет 575,25665, эксперимент 576,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,2 минуты (способ ЖХ А).

Пример 13: Получение соединения 38, соединения 39 и соединения 40

Стадия 1: (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-(4-фторциклогексил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион, 2:1 диастереомерная смесь (соединение 40), (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-(4-фторциклогексил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион, диастереомер 1 (соединение 38), и (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-(4-фторциклогексил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион, диастереомер 2 (соединение 39)



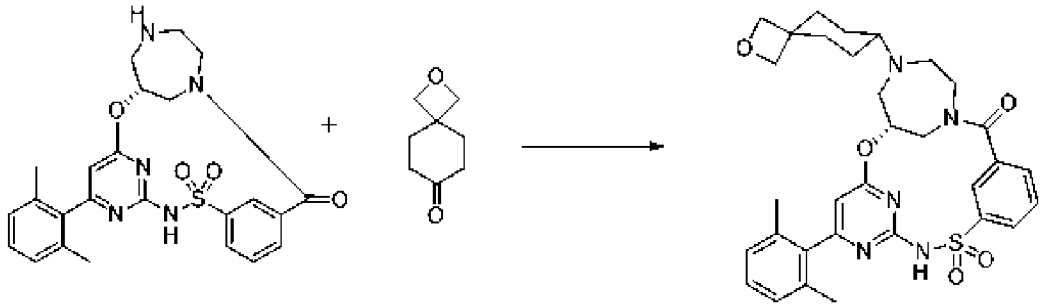
[00192] В 4 мл пробирке в перемешиваемый раствор 4-фторциклогексанона (35 мг, 0,3014 ммоль) в безводном 1,2-дихлорэтане (1,5 мл) добавляли (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (40 мг, 0,07752 ммоль), триэтиламин (20 мкл, 0,1435 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (10 мкл, 0,1758 ммоль) в указанном порядке. Перемешивали полученный светло-желтый раствор при температуре окружающей среды в течение 30 минут, затем добавляли цианоборгидрид натрия (40 мг, 0,6365 ммоль) и продолжали перемешивать 13 часов. Разбавляли неочищенное вещество ДМСО (0,8 мл), фильтровали на микрофильтре и очищали путем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ, элюируя 1-99% смесями ацетонитрила в воде в течение 15 минут (HCl в качестве модификатора). Получали целевой продукт, (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-(4-фторциклогексил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (33 мг, 69%) в виде диастереомерной смеси, представлявшей собой белое твердое вещество. ИЭР-МС *m/z* расчет 579,23157, эксперимент 580,5 (M+1)$^+$; время удерживания: 1,01 минуты (способ ЖХ А).

[00193] Разделяли два диастереомера путем препаративной СФХ (колонка: ChiralCel OD (250×10 мм), 5 мкм; 35C; подвижная фаза: 30% MeOH (без модификатора), 70% CO2; расход: 10 мл/мин; концентрации: ~ 23 мг/мл в MeOH (без модификатора); объем пробы 70 мкл; давление: 179 бар (17,9 МПа); длина волны: 210 нм) с получением: Пик 1, диастереомер 1, (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-(4-фторциклогексил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (17,5 мг, 39%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d4) δ 8,63 (t, *J*=1,7 Гц, 1H), 7,99 (dt, *J*=7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,74-7,60 (m, 2H), 7,27 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,14 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,18 (s, 1H), 5,61 (tt, *J*=9,4, 4,7 Гц, 1H), 4,82-4,67 (m, 1H), 4,27 (ddd, *J*=14,3, 8,7, 5,9 Гц, 1H), 3,66 (dd, *J*=14,5, 4,0 Гц, 1H), 3,38 (dd, *J*=13,1, 5,2 Гц, 1H), 3,30-3,25 (m, 2H), 3,25-3,18 (m, 1H), 3,00 (dd, *J*=13,1, 9,3 Гц, 1H), 2,95 (ddd, *J*=13,5, 8,7, 4,6 Гц, 1H), 2,76 (dt, *J*=10,9, 6,4 Гц, 1H), 2,39-1,93 (m, 8H), 1,83-1,72 (m, 3H), 1,72-1,51 (m, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 579,23157, эксперимент 580,4 (M+1)$^+$; время удерживания: 0,97 минуты (способ ЖХ А); и пик 2, диастереомер 2, (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-(4-фторциклогексил)-15-окса-8λ^6-тиа-

1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (9 мг, 20%) ^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 8,61 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,99 (dt, *J*=7,0, 1,9 Гц, 1H), 7,71-7,62 (m, 2H), 7,27 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,14 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,59 (tt, *J*=9,6, 4,7 Гц, 1H), 4,56-4,37 (m, 1H), 4,31-4,23 (m, 1H), 3,65 (dd, *J*=14,4, 4,0 Гц, 1H), 3,35 (dd, *J*=13,3, 5,3 Гц, 1H), 3,29-3,23 (m, 2H), 3,22-3,16 (m, 1H), 3,01-2,87 (m, 2H), 2,77-2,69 (m, 1H), 2,33-2,00 (m, 8H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,61-1,42 (m, 4H). ИЭР-МС *m/z* расчет 579,23157, эксперимент 580,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,98 минуты (способ ЖХ А).

Пример 14: Получение соединения 41

Стадия 1: (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-{2-оксаспиро[3,5]нонан-7-ил}-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (соединение 41)

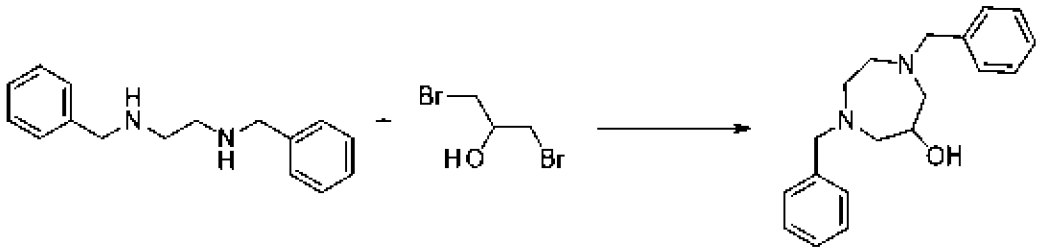


[00194] В 4 мл пробирку помещали (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (15 мг, 0,02907 ммоль), безводный ДХМ (1 мл), *N, N*-диизопропилэтиламин (10 мкл, 0,05741 ммоль), 2-оксаспиро[3,5]нонан-7-он (22 мг, 0,1569 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (10 мкл, 0,1758 ммоль). Недолго продували пробирку азотом, закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение порядка 10 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (25 мг, 0,1180 ммоль). Продували пробирку азотом, закрывали и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 13 часов (в течение ночи). Добавляли метанол (0,25 мл). Выпаривали летучие вещества при пониженном давлении и помещали остаток в ДМСО (1 мл). Проводили микрофильтрование раствора (0,45 мкм) и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут, HCl в качестве модификатора) с получением продукта в виде белого твердого вещества. (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-{2-оксаспиро[3,5]нонан-7-ил}-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (4,4 мг, 23%) ^{1}H ЯМР (499 МГц, метанол-d_4) δ 8,91 (s, 1H), 8,06 (dt, *J*=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,76 (dt, *J*=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,71 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,28 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,15 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,29 (s, 1H), 6,14-6,04 (m, 1H), 4,73-4,55 (m, 1H), 4,07-3,98 (m, 1H), 3,93 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 3,85 (dt, *J*=13,4, 6,6 Гц, 1H), 3,75-3,66 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,11 (s, 6H), 2,03 (d, *J*=10,3 Гц, 2H), 1,94-1,73 (m, 4H), 1,37 (t, *J*=13,3 Гц, 1H), 1,11 (t, *J*=16,7 Гц, 1H). ИЭР-МС *m/z* расчет 603,2515, эксперимент 604,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,92 минуты (способ

ЖХ А).

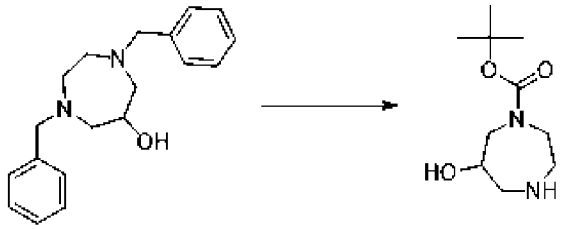
Пример 15: Получение соединения 42 и соединения 43

Стадия 1: 1,4-дибензил-1,4-диазепан-6-ол



[00195] В раствор *N, N'*-дибензилэтан-1,2-диамина (49,97 г, 48,990 мл, 205,83 ммоль) в толуоле (1,2 л) медленно добавляли 1,3-дибромпропан-2-ол (45,3 г, 21,268 мл, 197,51 ммоль) и триэтиламин (59,95 г, 82,576 мл, 592,45 ммоль). Кипятили раствор с обратным холодильником в течение 2 дней. Удаляли растворитель и растворяли остаток в воде (400 мл), экстрагировали этилацетатом (300 мл x 3). Промывали объединенные органические слои водой, солевым раствором и сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента смесей этилацетат/гексан 0-100% с получением 1,4-дибензил-1,4-диазепан-6-ола (27 г, 42%) в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,40-7,18 (m, 10H), 3,81 (p, *J*=3,7 Гц, 1H), 3,72-3,64 (s, 4H), 2,90-2,66 (m, 6H), 2,47 (tdd, *J*=8,1, 6,7, 5,0 Гц, 2H). ИЭР-МС *m/z* расчет 296,18887, эксперимент 297,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,53 минуты; способ ЖХ Т.

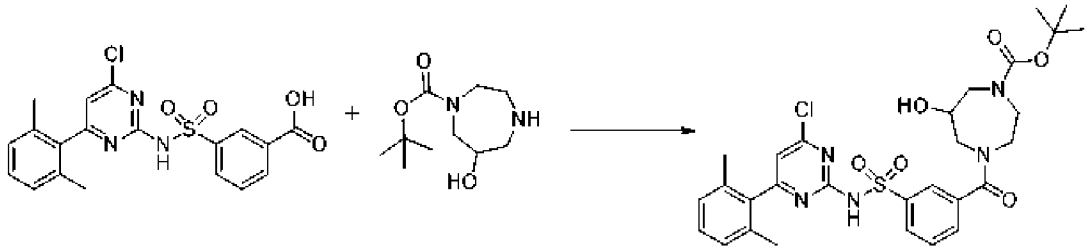
Стадия 2: *трет*-бутил-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00196] Продували раствор 1,4-дибензил-1,4-диазепан-6-ола (13,36 г, 45,07 ммоль) в метаноле (500 мл) газообразным азотом. Добавляли гидроксид палладия (3,03 г, 20% на углеродной подложке, 50% влажный, 2,16 ммоль), продували реакционную смесь газообразным водородом, затем оставляли перемешиваться под давлением одна атмосфера водорода на 24 часа. Снова продували реакционную смесь газообразным азотом, затем фильтровали через Целит и промывали метанолом (примерно 500 мл). Концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного диамина в виде желтого маслянистого вещества. Растворяли неочищенный диамин в метаноле (200 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли триэтиламин (7,6 мл, 54,5 ммоль), затем ди-*трет*-бутил-дикарбонат (9,85 г, 45,1 ммоль) и оставляли реакционную смесь постепенно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении, затем суспендировали в дихлорметане (примерно 150 мл) и гептанах (примерно 100 мл). Осаждалось белое рыхлое твердое вещество.

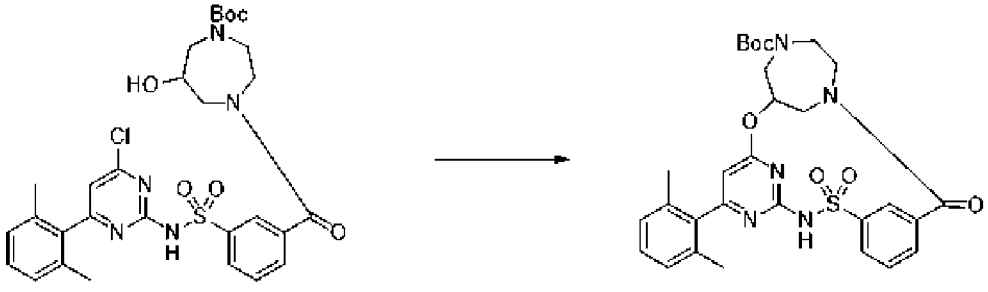
Отфильтровывали твердое вещество и абсорбировали фильтрат на силикагеле, и очищали путем хроматографии на силикагеле с использованием 220 г колонки, элюируя смесями от 0% до 10% метанола в дихлорметане, с получением *трет*-бутил-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилата (3,265 г, 32%) в виде густого янтарного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,47 (s, 9H), 2,69-3,12 (m, 6H), 3,14-3,80 (m, 4H), 3,91-4,05 (m, 1H). ИЭР-МС *m/z* расчет 216,1474, эксперимент 217,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,93 минуты (способ ЖХ М).

Стадия 3: *трет*-бутиловый эфир 4-{3-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-пиримидин-2-илсульфамоил]бензоил}-6-гидрокси[1,4]диазепан-1-карбоновой кислоты



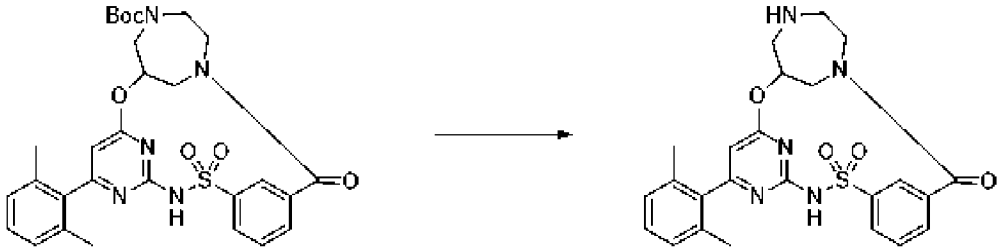
[00197] В раствор 3-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-илсульфамоил]-бензойной кислоты (9,82 г, 23,5 ммоль) в дихлорметане (150 мл) добавляли *N, N'*-диизопропилкарбодиимид (3,68 мл, 23,5 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 10 минут. По каплям добавляли *трет*-бутиловый эфир 6-гидрокси[1,4]диазепан-1-карбоновой кислоты (4,53 г, 20,95 ммоль) в дихлорметане (75 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Перемешивали реакционную смесь еще 30 минут, а затем гасили реакцию 10% водным раствором лимонной кислоты (75 мл). Разделяли два слоя. Экстрагировали водный слой дихлорметаном (2×150 мл) и промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-80% смесей гексаны-ацетон с получением *трет*-бутилового эфира 4-{3-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-илсульфамоил]бензоил}-6-гидрокси[1,4]диазепан-1-карбоновой кислоты (7,62 г, 59%) в виде розового твердого вещества. ИЭР-МС *m/z*: расчет 615,19, эксперимент 616,0 (M1). Время удерживания: 5,24 минуты.

Стадия 4: *трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилат (соединение 43)



[00198] В раствор *трет*-бутилового эфира 4-{3-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-пиримидин-2-илсульфамоил]бензоил}-6-гидрокси[1,4]диазепан-1-карбоновой кислоты (7,62 г, 12,37 ммоль) в безводном диметилформамиде (800 мл) добавляли несколько порций 60% суспензии гидрида натрия в минеральном масле (4,95 г, 123,7 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем гасили реакцию 10% водным раствором лимонной кислоты (500 мл). Экстрагировали продукт этилацетатом (3×500 мл) и промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-70% смесей гексаны-ацетон с получением 6,6-диоксида *трет*-бутил-16-(2,6-диметилфенил)-4-оксо-2-окса-6-тиа-7-аза-3(6,1)-диазепана-1(4,2)-пиримидина-5(1,3)-бензациклогептафан-34-карбоксилата (4,404 г, 56%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ (ppm): 8,30 (d, J =15,1 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,50 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,24 (m, 5H), 2,05 (s, 6H), 1,42 (d, J =10,5 Гц, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 579,21515, эксперимент 580,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,66 минуты.

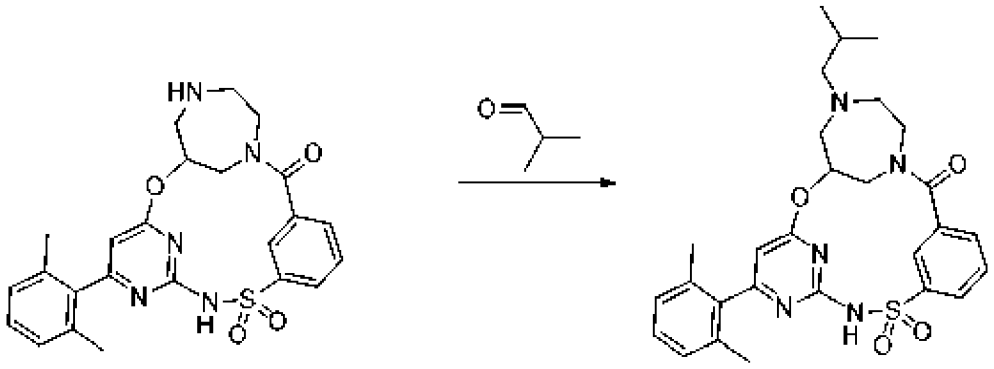
Стадия 5: 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 42)



[00199] К 6,6-диоксиду 16-(2,6-диметилфенил)-2-окса-6-тиа-7-аза-3(6,1)-диазепана-1(4,2)-пиримидина-5(1,3)-бензациклогептафан-4-она (3 г, 5,175 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли ТФУК (12 мл, 155,8 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре. Удаляли растворители и повторно суспендировали неочищенный остаток в смеси ДХМ/толуол и концентрировали смесь досуха при пониженном давлении (повторяли указанную стадию 3 раза) с получением 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (2,3 г, 93%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,42 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,62 (s, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,25 (s, 1H), 2,05 (s, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 479,16272, эксперимент 480,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,69 минуты; способ ЖХ А.

Пример 16: Получение соединения 44

Стадия 1: 12-(2,6-диметилфенил)-18-изобутил-8,8-диоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2-он (соединение 44)

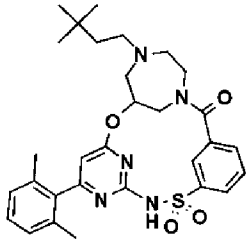
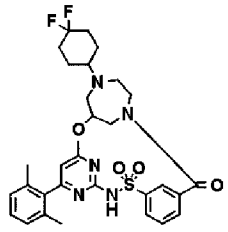


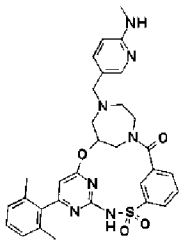
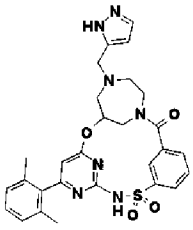
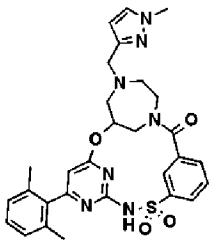
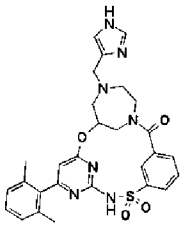
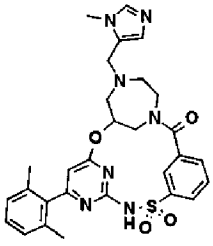
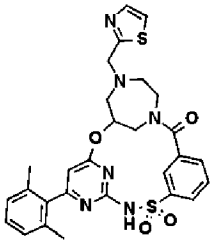
[00200] К 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триону (30 мг, 0,06250 ммоль) в уксусной кислоте (0,5 мл) в 3 мл пробирке добавляли 2-метилпропаналь (примерно 22,53 мг, 0,3125 ммоль), затем триацетоксиборгидрид натрия (примерно 132,5 мг, 0,6250 ммоль). Перемешивали полученную реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, затем при 60°C в течение 16 часов. Затем охлаждали ее до комнатной температуры, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 12-(2,6-диметилфенил)-18-изобутил-8,8-диоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2-она (4,3 мг, 13%). ИЭР-МС *m/z* расчет 535,22534, эксперимент 536,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,0 минуты; способ ЖХ А.

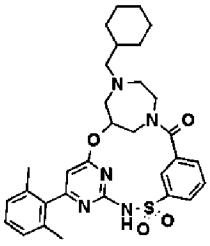
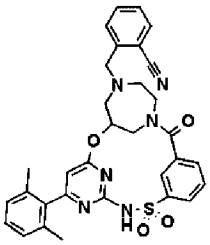
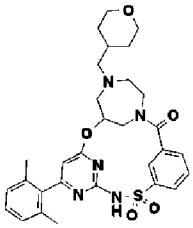
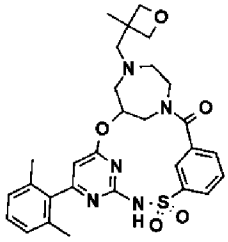
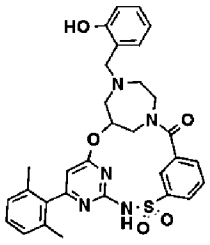
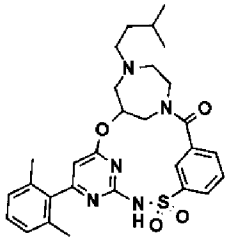
Пример 17: Описание соединений 45-63

[00201] Соединения, представленные в следующих таблицах, получали способом, аналогичным тому, что описан выше, с использованием коммерчески доступных реагентов и промежуточных соединений, описанных в настоящем документе.

Таблица 5:

№ соединения	Структура	Rt ЖХМС (мин)	Расч. масса	M+1	Способ ЖХМС
45		1,18	563,257	564,6	A
46		1,08	597,222	598,38	A

47		0,93	599,231	600	A
48		0,87	559,2	560	A
49		0,92	573,216	574	A
50		0,96	559,2	560	A
51		1,02	573,216	574	A
52		1,23	576,161	577	A

53		1,19	575,257	576	A
54		1,48	594,205	595	A
55		0,93	577,236	578	A
56		1,07	563,22	564	A
57		1,06	585,205	586	A
58		1,12	549,241	550	A

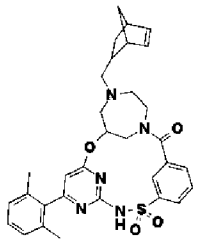
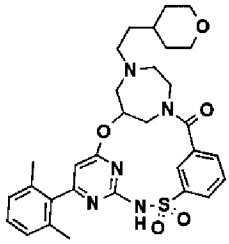
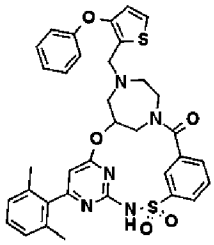
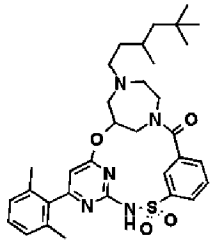
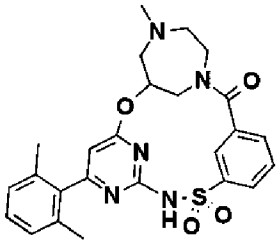
59		1,16	585,241	586	A
60		0,97	591,252	592	A
61		1,54	667,192	668	A
62		1,47	605,304	606	A
63		0,82	493,178	494	A

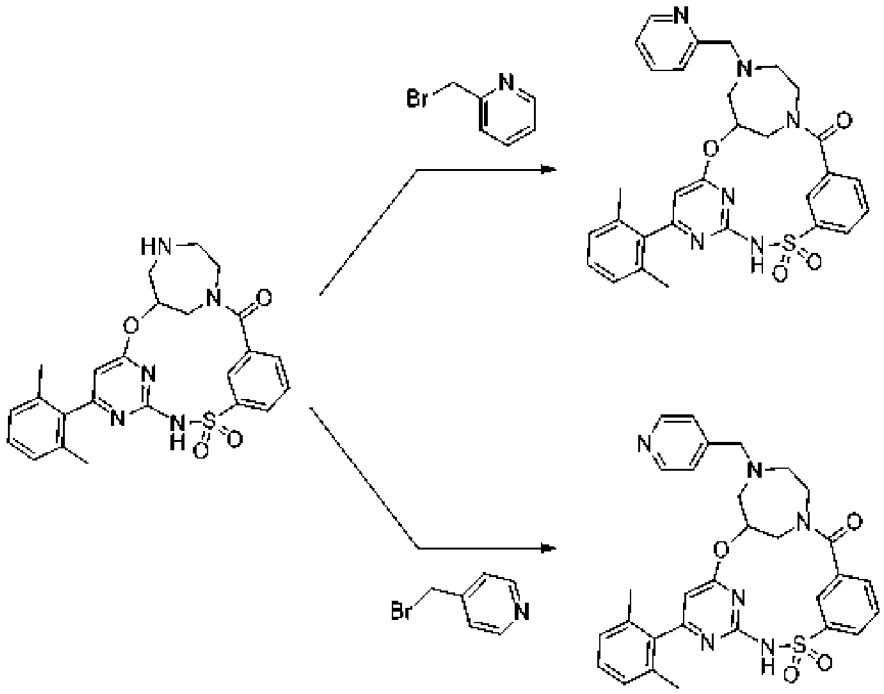
Таблица 6:

№ соединения	ЯМР
46	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+10% D_2O) δ 8,71 (s, 1H), 8,01-7,93 (m, 1H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,30 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,84-5,71 (m, 1H), 4,53-4,39 (m, 1H), 3,86-3,77 (m, 3H), 3,77-3,55 (m, 3H), 3,48 (dt, *J*=13,6, 5,9 Гц, 1H), 3,29 (dd, *J*=14,4, 11,0 Гц, 1H), 2,32-1,72

	(m, 14H). Сигнал NH сульфонамида виден как уширенный синглет при 10,70 ppm в отсутствие D_2O.
53	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,62 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48-7,31 (m, 8H), 7,05 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,51 (d, J=11,9 Гц, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,91 (s, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,95 (d, J=13,1 Гц, 4H).
63	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,68 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,40-7,05 (m, 4H), 6,42 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,81 (d, J=14,0 Гц, 2H), 3,73-3,62 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,33-3,18 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,70 (s, 1H), 2,18 (s, 1H), 2,04 (s, 6H), 1,90 (qd, J=8,0, 6,6 Гц, 1H).

Пример 18: Получение соединения 64

Стадия 1: 12-(2,6-диметилфенил)-18-[(пиридин-2-ил)метил]-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 64) и 12-(2,6-диметилфенил)-18-[(пиридин-4-ил)метил]-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион



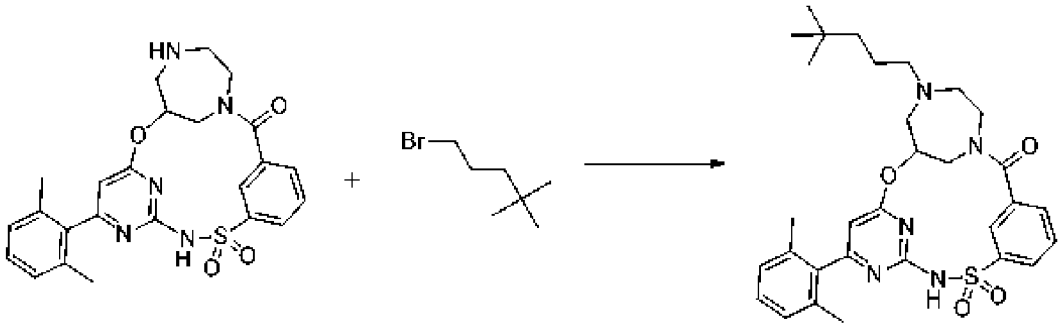
[00202] Проводили два взаимодействия в отдельных пробирках: Смешивали 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (20 мг, 0,04166 ммоль), 2-(бромметил)пиридин (гидробромидная соль) (15 мг, 0,05930 ммоль), ТЭА (35 мкл, 0,2511 ммоль) и ДМФА (0,5 мл) и перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Фильтровали реакционную смесь и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (Waters, HCl, 10-60% ACN-вода) с получением 12-(2,6-диметилфенил)-18-[(пиридин-2-ил)метил]-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-

3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (8,5 мг, 36%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,77 (d, *J*=9,7 Гц, 2H), 8,10-8,03 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=11,8 Гц, 3H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,26 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,95-3,91 (m, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,30 (s, 1H), 2,70 (s, 1H), 2,20 (s, 1H), 2,05 (s, 6H), 1,90 (s, 1H). ИЭР-МС *m/z* расчет 570,2049, эксперимент 571,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,96 минуты (способ ЖХ А).

[00203] Во второй пробирке смешивали 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (20 мг, 0,04166 ммоль), 4-(бромметил)пиридин (гидробромидная соль) (15 мг, 0,05930 ммоль), ТЭА (35 мкл, 0,2511 ммоль) и ДМФА (0,5 мл) и перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Фильтровали реакционную смесь и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (Waters, HCl, 10-60% ACN-вода) с получением 12-(2,6-диметилфенил)-18-[(пиридин-4-ил)метил]-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона. ИЭР-МС *m/z* расчет 570,2049, эксперимент 571,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,99 минуты (способ ЖХ А).

Пример 19: Получение соединения 65

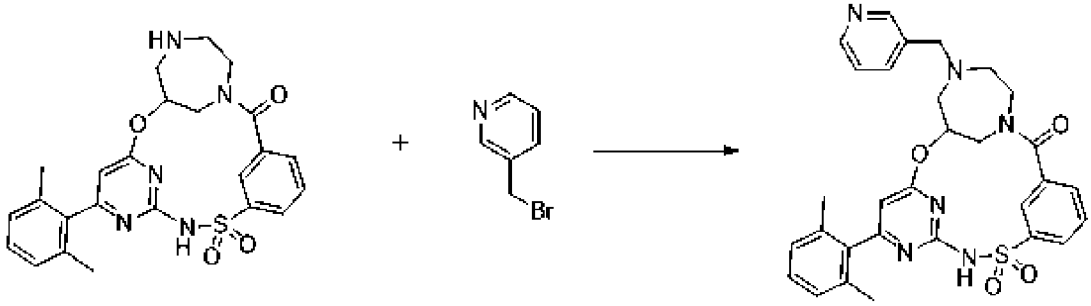
Стадия 1: 18-(4,4-диметилпентил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 65)



[00204] Смешивали 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (30 мг, 0,06250 ммоль), 1-бром-4,4-диметилпентан (16 мг, 0,08934 ммоль), триэтиламин (25 мг, 0,2471 ммоль) и ДМФА (0,5 мл) и перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Фильтровали реакционную смесь и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (Waters, HCl, 25-75% ACN-вода) с получением 18-(4,4-диметилпентил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (2 мг, 6%). ИЭР-МС *m/z* расчет 577,2723, эксперимент 578,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,26 минуты (способ ЖХ А).

Пример 20: Получение соединения 66

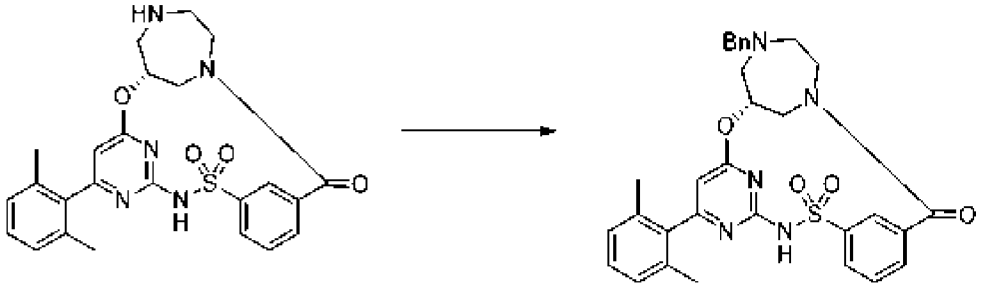
Стадия 1: 6,6-диоксид (36*R*)-16-(2,6-диметилфенил)-34-(пиридин-3-илметил)-2-окса-6-тиа-7-аза-3(6,1)-диазепана-1(4,2)-пиримидина-5(1,3)-бензациклогептафан-4-она (соединение 66)



[00205] Смешивали 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (20 мг, 0,04166 ммоль), 3-(бромметил)пиридин (гидробромидная соль) (примерно 15,81 мг, 0,06249 ммоль), ТЭА (примерно 16,86 мг, 23,22 мкл, 0,1666 ммоль) и ДМФА (1 мл) и перемешивали при 120°C в течение 16 часов. Фильтровали реакционную смесь и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (Waters, HCl, 25-75% ACN-вода) с получением 6,6-диоксида (36*R*)-16-(2,6-диметилфенил)-34-(пиридин-3-илметил)-2-окса-6-тиа-7-аза-3(6,1)-диазепана-1(4,2)-пиримидина-5(1,3)-бензациклогептафан-4-она (2,6 мг, 11%). ИЭР-МС *m/z* расчет 570,2049, эксперимент 571,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,97 минуты (способ ЖХ А).

Пример 21: Получение соединения 67 и соединения 68

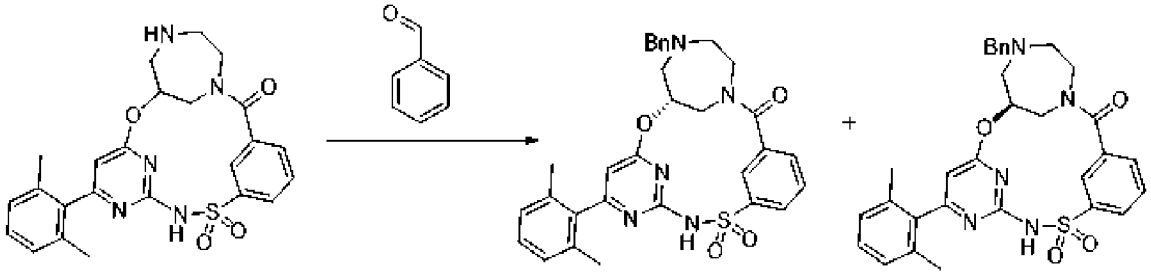
Стадия 1: (16*R*)-18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 67)



[00206] В 4 мл пробирку помещали (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (25 мг, 0,04845 ммоль), безводный ДХМ (500 мкл), DIEA (15 мкл, 0,08612 ммоль) (до полного растворения твердых веществ), бензальдегид (10 мкл, 0,09838 ммоль) и уксусную кислоту (10 мкл, 0,1758 ммоль). Недолго продували пробирку азотом, закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение порядка 20 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (20 мг, 0,09437 ммоль). Продували пробирку азотом, закрывали и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение одного часа. Добавляли немного метанола. Выпаривали ДХМ и помещали остаток в ДМСО (1 мл). Проводили микрофильтрование раствора и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием градиента смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора с получением (16*R*)-18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ6-тиа-1,9,11,18,22-

пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (17 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 569,20966, эксперимент 570,44 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,07 минуты (способ ЖХ A). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+10% D_2O (уширенные сигналы в отсутствие D_2O) δ 8,67 (s, 1H), 7,96 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,76-7,65 (m, 2H), 7,67-7,51 (m, 5H), 7,31 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,28 (s, 1H), 5,75 (ушир.s, 1H), 4,66-4,35 (m, 3H), 3,86-3,51 (m, 5H), 3,51-3,40 (m, 1H), 3,38-3,24 (m, 1H), 2,06 (ушир.s, 6H).

Стадия 2: (16*R*)-18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 67) и (16*S*)-18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (соединение 68)



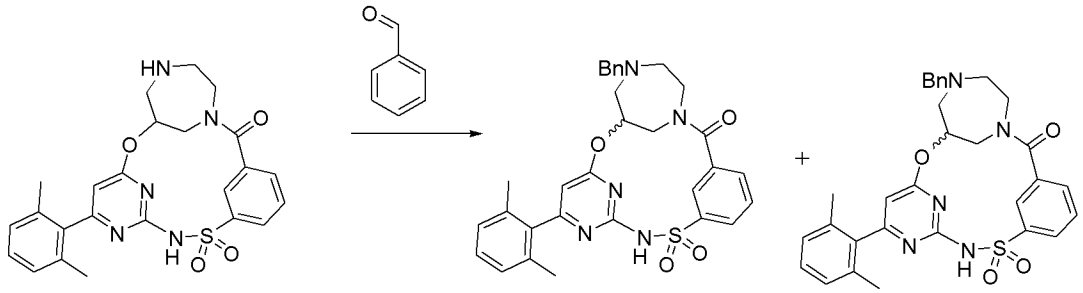
[00207] Смешивали 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (25 мг, 0,05208 ммоль) и бензальдегид (25 мкл, 0,2459 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) с уксусной кислотой (15 мкл, 0,2638 ммоль). Через 45 минут добавляли триацетоксиборгидрид натрия (45 мг, 0,2123 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. После этого наблюдали прекращение дальнейшей конверсии и добавляли дополнительные количества бензальдегида (25 мкл, 0,2459 ммоль) и уксусной кислоты (15 мкл, 0,2638 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение еще часа добавляли цианоборгидрид натрия (16 мг, 0,2546 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 16 часов при комнатной температуре. После этого разбавляли реакционную смесь метанолом, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением 18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (22 мг, 70%). ИЭР-МС *m/z* расчет 569,20966, эксперимент 570,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,48 минуты (способ ЖХ D).

[00208] Затем направляли полученное вещество для разделения путем хиральной СФХ (ChiralCel OJ-H (колонка 250×10 мм, 5 мкм, подвижная фаза: 28% MeCN/MeOH (90:10, 20 мМ NH_3, 72% CO_2, концентрация 14 мг/мл в MeCN/MeOH/ДМСО (81:9:10), объем пробы 70 мкл, 100 бар (10 МПа), 220 нм) с получением каждого из энантиомеров в качестве белого твердого вещества. Элюируемый первым энантиомер, пик 1, (16*R*)-18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-

пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (4 мг, 13%), ИЭР-МС *m/z* расчет 569,20966, эксперимент 570,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,16 минуты (способ ЖХ А), и элюируемый вторым энантиомер, пик 2, (16*S*)-18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (4,4 мг, 15%). ИЭР-МС *m/z* расчет 569,20966, эксперимент 570,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,16 минуты (способ ЖХ А).

Пример 22: Получение соединения 69

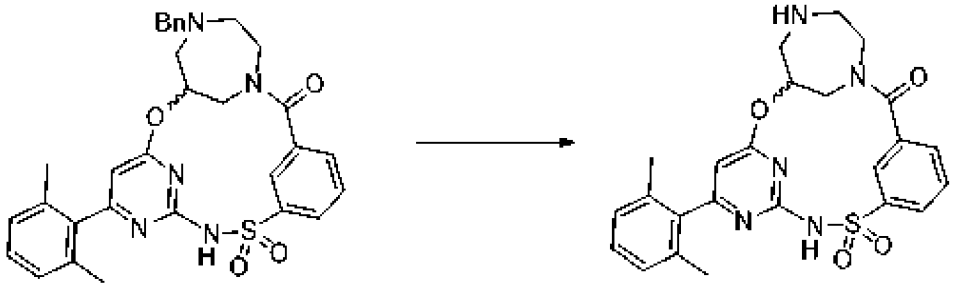
Стадия 1: 18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион, энантиомер 1, и 18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион, энантиомер 2



[00209] Смешивали 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (660 мг, 1,375 ммоль) и бензальдегид (примерно 689,0 мг, 660,0 мкл, 6,493 ммоль) в дихлорэтане (13,20 мл) с уксусной кислотой (примерно 418,2 мг, 396,0 мкл, 6,964 ммоль). Через 45 минут добавляли цианоборгидрид натрия (примерно 422,4 мг, 6,722 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. После этого разбавляли реакционную смесь метанолом, фильтровали и очищали путем препаративной ВЭЖХ (1-70% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением 18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (750 мг, 96%). ИЭР-МС *m/z* расчет 569,20966, эксперимент 570,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,14 минуты, (способ ЖХ А). Затем направляли полученное вещество для разделения путем хиральной СФХ (ChiralCel OJ-H (колонка 250×21,2 мм, 5 мкм, подвижная фаза: MeCN/MeOH (90:10, 20 мМ NH_3, 72% CO_2, расход 70 мл/мин, 24 мг/мл в MeCN/MeOH/ДМСО (81/9/10), объем пробы 500 мкл, 100 бар (10 МПа), 220 нм) с получением в качестве элюируемого первым энантиомера, пик 1, 18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона

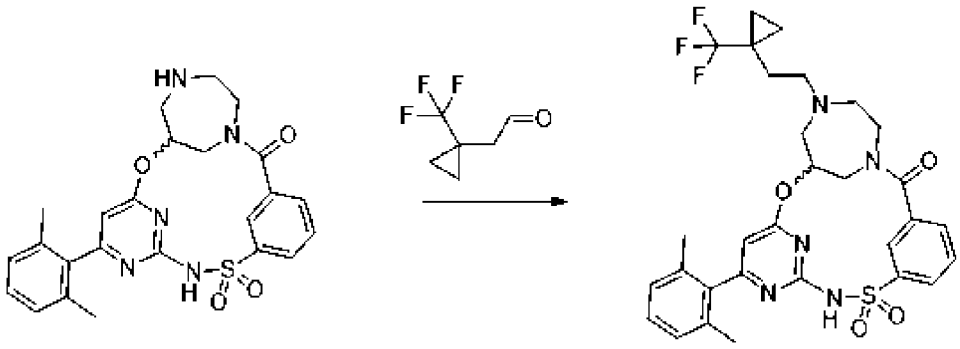
(121 мг, 31%) в виде белого твердого вещества, ИЭР-МС *m/z* расчет 569,20966, эксперимент 570,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,14 минуты; способ ЖХ А. Второй изомер отбрасывали.

Стадия 2: 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион



[00210] Растворяли 18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (121 мг, 0,2124 ммоль) (пик 1, полученный после разделения на стадии 1) в метаноле (22 мл) в продутой азотом колбе, недолго обрабатывали ультразвуком для облегчения растворения исходного вещества. Добавляли дигидроксипалладий (45 мг, 0,06409 ммоль), а затем продували реакционную смесь газообразным водородом, барботируя его через реакционную смесь из баллона в течение 15 минут, после чего перемешивали в течение 3 часов в атмосфере водорода. Затем продували реакционный сосуд азотом и фильтровали реакционную смесь через Целит, который промывали 100 мл метанола. Концентрировали фильтрат с получением белого твердого вещества, 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (97 мг, 95%). ИЭР-МС *m/z* расчет 479,16272, эксперимент 480,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,79 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 3: 12-(2,6-диметилфенил)-18-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил}-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 69)

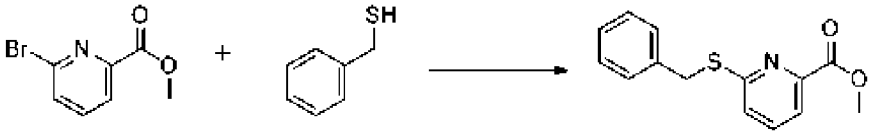


[00211] В пробирку, содержащую 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (28 мг, 0,05839 ммоль), добавляли дихлорэтан (1 мл), 2-[1-(трифторметил)циклопропил]-ацетальдегид (44 мг, 0,2893 ммоль) и уксусную кислоту (17 мкл, 0,2989 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 часа. Добавляли

цианоборгидрид натрия (19 мг, 0,3023 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при к.т. на 1 час. Гасили реакцию метанолом, фильтровали смесь и очищали путем препаративной ВЭЖХ (1%-99% смесей ACN:вода и 0,1% HCl в качестве модификатора) с получением 12-(2,6-диметилфенил)-18-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил}-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (17,4 мг, 48%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 615,2127, эксперимент 616,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,18 минуты; способ ЖХ А.

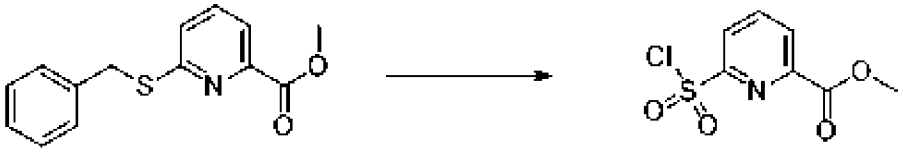
Пример 23: Получение соединения 70

Стадия 1: метил-6-бензилсульфанилпиридин-2-карбоксилат



[00212] В раствор фенилметантиола (28,408 г, 26,800 мл, 228,72 ммоль) в ТГФ (600 мл) добавляли несколько порций NaH (11,200 г, 60% (масс./масс.), 280,03 ммоль) при 0°C. Нагревали взвесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут, затем за один раз добавляли метил-6-бромпиридин-2-карбоксилат (50 г, 231,45 ммоль). Через 3 часа разбавляли реакционную смесь диэтиловым эфиром (800 мл) и гасили реакцию водой (400 мл) и насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл). Разделяли слои и промывали органический слой солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-6-бензилсульфанилпиридин-2-карбоксилата (56,35 г, 89%) в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,84-7,77 (m, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,48 (d, *J*=7,8 Гц, 2H), 7,28 (t, *J*=7,2, 7,2 Гц, 2H), 7,24-7,18 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,90 (d, *J*=1,2 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 259,0667, эксперимент 260,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,2 минуты; способ ЖХ Т.

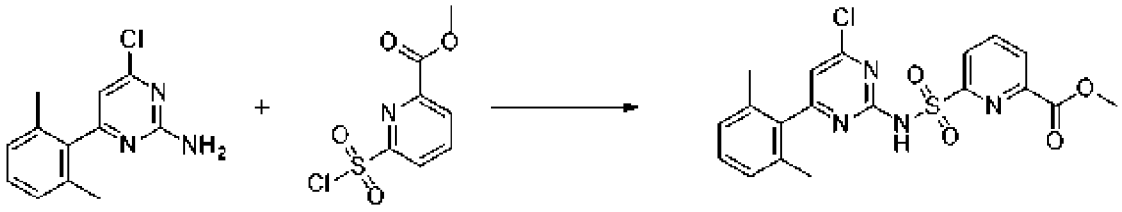
Стадия 2: метил-6-хлорсульфонилпиридин-2-карбоксилат



[00213] Охлаждали раствор метил-6-бензилсульфанилпиридин-2-карбоксилата (121,62 г, 431,47 ммоль) в ДХМ (950 мл) и ДИ воде (300 мл) на ледяной бане при -1-0°C и при интенсивном перемешивании по каплям добавляли сульфурилхлорид (228,14 г, 140 мл, 1,6396 моль), поддерживая температуру ниже 5°C. После завершения добавления отделяли органическую фазу, промывали ДИ водой (2×500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Растворяли остаток в ДХМ (500 мл). Добавляли гексаны (1000 мл) и медленно выпаривали ДХМ. Отфильтровывали белый осадок в вакууме и промывали твердые вещества гексанами (2×500 мл). Собирали отфильтрованные твердые вещества. Отфильтровывали оставшиеся в фильтрате твердые вещества и растворяли в ДХМ (500 мл). Переносили раствор в ДХМ в 1л круглодонную

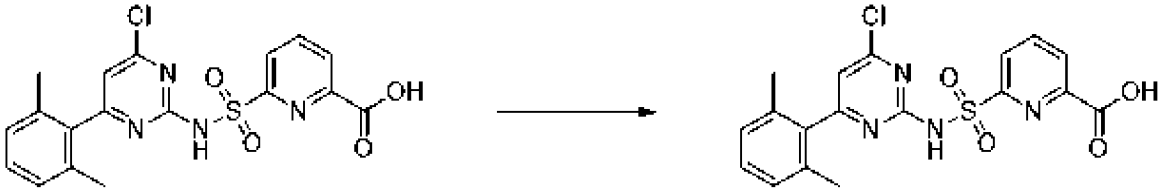
колбу и концентрировали в вакууме. Растворяли остаток в ДХМ (200 мл). Добавляли гексаны (600 мл) и медленно выпаривали ДХМ. Отфильтровывали белый осадок в вакууме и промывали твердые вещества гексанами (2×500 мл). После сушки выделяли метил-6-хлорсульфонилпиридин-2-карбоксилат (56,898 г, 55%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,48 (dd, *J*=7,8, 1,1 Гц, 1H), 8,31 (dd, *J*=7,9, 1,1 Гц, 1H), 8,25 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 234,97061, эксперимент 236,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,74 минуты; способ ЖХ T.

Стадия 3: метил-6-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]пиридин-2-карбоксилат



[00214] Охлаждали раствор 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амина (16,63 г, 71,161 ммоль) и метил-6-хлорсульфонилпиридин-2-карбоксилата (16,8 г, 71,294 ммоль) в безводном ТГФ (680 мл) до -78°C. Затем по каплям добавляли бис(триметилсилил)амид лития (143 мл, 1 М, 143,00 ммоль) в виде раствора в ТГФ. Оставляли смесь медленно нагреваться до 0°C, а затем добавляли 1М водную HCl (146 мл), после чего ДИ воду (680 мл). Выпаривали ТГФ и экстрагировали водную фазу хлороформом (3×250 мл). Промывали объединенные органические слои насыщенным водным NaCl (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Перекристаллизовывали неочищенный остаток в 10% смеси ацетона в гексанах (500 мл). Отфильтровывали белый осадок и промывали ацетоном (2×100 мл) с получением метил-6-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]пиридин-2-карбоксилата (15,79 г, 50%). ИЭР-МС *m/z* расчет 432,06592, эксперимент 433,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 5,5 минуты; способ ЖХ S.

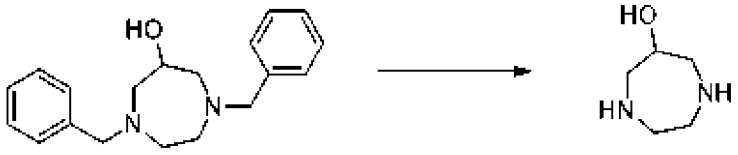
Стадия 4: 6-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-пиридин-2-карбоновая кислота



[00215] В раствор метил-6-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-пиридин-2-карбоксилата (15,79 г, 36,477 ммоль) в ТГФ (180 мл) добавляли водный гидроксид натрия (182 мл, 1 М, 182,00 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 1 часа. Выпаривали ТГФ и промывали водный слой диэтиловым эфиром (2×200 мл). Подкисляли водный слой до pH 2 при помощи 1 М водной HCl (250 мл). Отфильтровывали осадок и промывали белое твердое вещество ДИ водой (2×250 мл). Сушили твердые вещества в вакууме с получением 6-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-

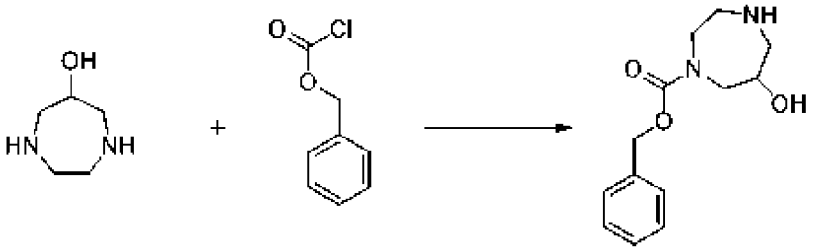
пиримидин-2-ил]сульфамоил]пиридин-2-карбоновой кислоты (14,3444 г, 93%). ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,14-7,99 (m, 3H), 7,21-7,11 (m, 1H), 7,03 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,92 (s, 1H), 1,78 (s, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 418,05026, эксперимент 419,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,61 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 5: 1,4-диазепан-6-ол



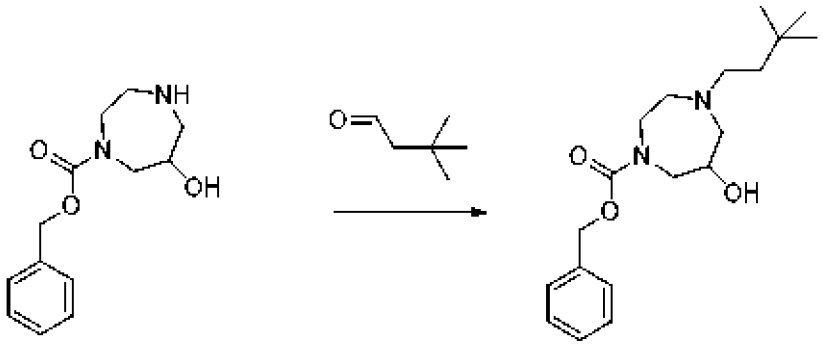
[00216] В раствор 1,4-дибензил-1,4-диазепан-6-ола (54 г, 182 ммоль) в MeOH (1400 мл) добавляли $Pd(OH)_2$ на углеродной подложке (6 г, 8,5 ммоль, 20 масс.%) . Гидрировали смесь в течение 16 часов в атмосфере водорода. Фильтровали реакционную смесь через Целит и концентрировали с получением 1,4-диазепан-6-ола (20,6 г, 92%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 116,09496, эксперимент 117,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,78 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 6: бензил-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилат



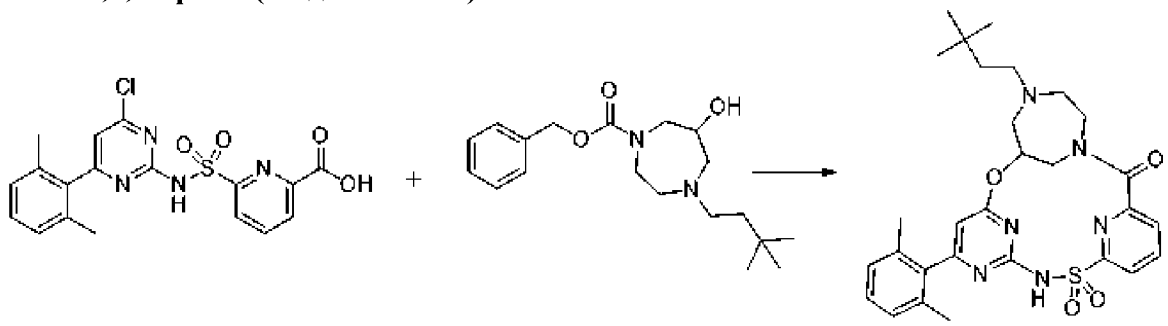
[00217] В раствор 1,4-диазепан-6-ола (7,17 г, 58,6 ммоль) в MeOH (100 мл) медленно добавляли этил-трифторацетат (7,2 мл, 59,9 ммоль) при 0C. Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем охлаждали реакционную смесь до 0C, медленно добавляли ТЭА (10,0 мл, 69,6 ммоль) и бензилхлорформиат (22 мл, 2,7 М, 59,4 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли карбонат калия (13 г, 94,1 ммоль) в воде (5 мл). Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 14 часов. После фильтрования удаляли растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента смесей MeOH/этилацетат 0-60% с получением бензил-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилата (3,6 г, 23%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, CD_3OD) δ 7,66-7,08 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,14-3,87 (m, 1H), 3,84-3,61 (m, 2H), 3,59-3,36 (m, 2H), 3,16-2,76 (m, 4H). ИЭР-МС *m/z* расчет 250,13174, эксперимент 251,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,81 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 7: бензил-4-(3,3-диметилбутил)-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00218] Смешивали бензил-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилат (608,5 мг, 2,431 ммоль) в ДХЭ (5 мл) с 3,3-диметилбутаналем (460 мкл, 3,665 ммоль), уксусной кислотой (500 мкл, 8,792 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (760 мг, 12,09 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 90 минут при комнатной температуре. Отфильтровывали неочищенное вещество и очищали путем обращенно-фазовой препаративной хроматографии на колонке C_{18} с 15-минутным градиентным элюированием смесями от 1 до 50% ацетонитрила в воде, содержащими 5 мМ хлороводородной кислоты, с получением бензил-4-(3,3-диметилбутил)-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилата (547,6 мг, 67%). ИЭР-МС *m/z* расчет 334,22565, эксперимент 335,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,98 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 8: 18-(3,3-диметилбутил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22,23-гексаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (соединение 70)



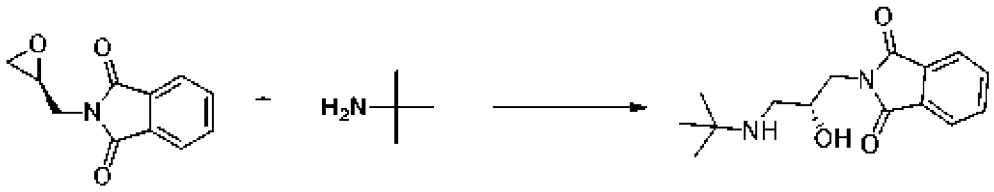
[00219] Этап 1: Смешивали 6-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]пиридин-2-карбоновую кислоту (170 мг, 0,4059 ммоль) и бензил-4-(3,3-диметилбутил)-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилат (135 мг, 0,4036 ммоль) и растворяли в тетрагидрофуране (1,5 мл). Добавляли трет-бутоксид натрия (97 мг, 1,009 ммоль). Оставляли реакционную смесь перемешиваться при 50°C на 3 часа. Добавляли дополнительные порции трет-бутоксида натрия (97 мг, 1,009 ммоль) и тетрагидрофурана (1,5 мл) и продолжали взаимодействие при комнатной температуре в течение 18 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой препаративной хроматографии на колонке C_{18} с 15-минутным градиентным элюированием смесями от 10 до 60% ацетонитрила в воде, содержащими 5 мМ хлороводородную кислоту, с получением 6-[[4-[[1-бензилоксикарбонил-4-(3,3-

диметилбутил)-1,4-диазепан-6-ил]окси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]пиридин-2-карбоновой кислоты (29,8 мг, 10%). ИЭР-МС *m/z* расчет 716,2992, эксперимент 716,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,3 минуты (способ ЖХ А), и 6-[[4-[[1-(3,3-диметилбутил)-1,4-диазепан-6-ил]окси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]пиридин-2-карбоновой кислоты (45,5 мг, 18%). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,31-8,20 (m, 2H), 8,18-8,11 (m, 1H), 7,29 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,30 (d, *J*=20,3 Гц, 1H), 3,85-3,74 (m, 2H), 3,57 (ddd, *J*=21,9, 10,1, 6,1 Гц, 2H), 3,46-3,23 (m, 3H), 3,22-2,80 (m, 4H), 2,24-2,08 (m, 6H), 1,73-1,43 (m, 2H), 0,91 (d, *J*=16,9 Гц, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 582,26245, эксперимент 583,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,92 минуты (способ ЖХ А).

[00220] Этап 2: Перемешивали 6-[[4-[[1-(3,3-диметилбутил)-1,4-диазепан-6-ил]окси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]пиридин-2-карбоновую кислоту (45,5 мг, 18%), HATU (100 мг, 0,2630 ммоль), DIEA (300 мкл, 1,722 ммоль) и ДМФА (1 мл) при комнатной температуре в течение 30 минут. Отфильтровывали неочищенное вещество и очищали путем обращенно-фазовой препаративной хроматографии на колонке C_{18} с 15-минутным градиентным элюированием смесями от 1 до 50% ацетонитрила в воде, содержащими 5 мМ хлороводородную кислоту, с получением 18-(3,3-диметилбутил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22,23-гексаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-триона (1,8 мг, 1%). ИЭР-МС *m/z* расчет 564,2519, эксперимент 565,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,03 минуты (способ ЖХ А).

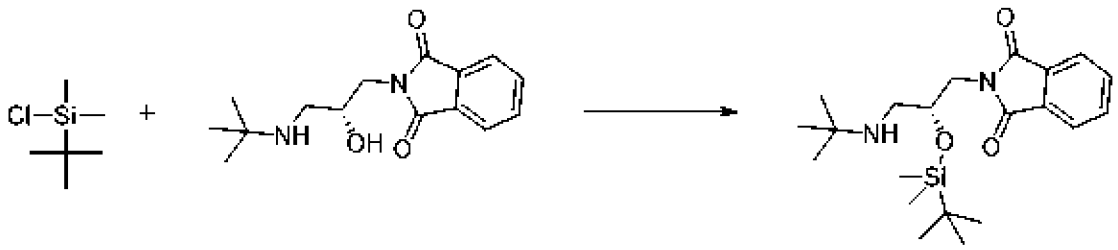
Пример 24: Получение соединения 71

Стадия 1: 2-[(2*R*)-3-(*трет*-бутиламино)-2-гидроксипропил]изоиндолин-1,3-дион



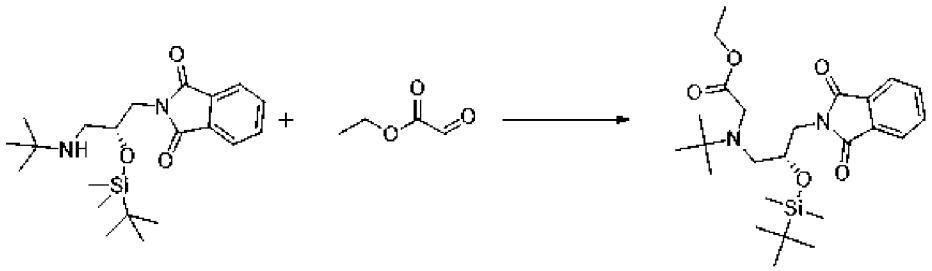
[00221] В стойкий к давлению сосуд помещали раствор 2-метилпропан-2-амина (2,16 г, 29,534 ммоль) и 2-[[(2*S*)-оксиран-2-ил]метил]изоиндолин-1,3-диона (5 г, 24,607 ммоль) в изопропаноле (160 мл). Перемешивали реакционную смесь при 85°С в течение ночи. Выпаривали изопропанол при пониженном давлении. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH=100/0-90/10) с получением 2-[(2*R*)-3-(*трет*-бутиламино)-2-гидроксипропил]изоиндолин-1,3-диона (5,65 г, 78%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 276,1474, эксперимент 277,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,78 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 2: 2-[(2*R*)-3-(*трет*-бутиламино)-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]-оксипропил]изоиндолин-1,3-дион



[00222] В раствор 2-[(2*R*)-3-(*трет*-бутиламино)-2-гидроксипропил]изоиндолин-1,3-диона (4,8 г, 16,328 ммоль) и имидазола (2,223 г, 32,654 ммоль) в ДМФА (60 мл) добавляли *трет*-бутилхлордиметилсилан (4,925 г, 32,676 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 36 часов. В реакционную смесь добавляли имидазол (0,74 г, 10,87 ммоль) и *трет*-бутилхлордиметилсилан (1,64 г, 10,87 ммоль) и перемешивали в течение 60 часов. Гасили реакцию солевым раствором (150 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (3×150 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-10% MeOH в ДХМ с получением 2-[(2*R*)-3-(*трет*-бутиламино)-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]-оксипропил]изоиндолин-1,3-диона (4,47 г, 68%) в виде светло-желтой жидкости. ИЭР-МС *m/z* расчет 390,23386, эксперимент 391,7 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,25 минуты; способ ЖХ Т.

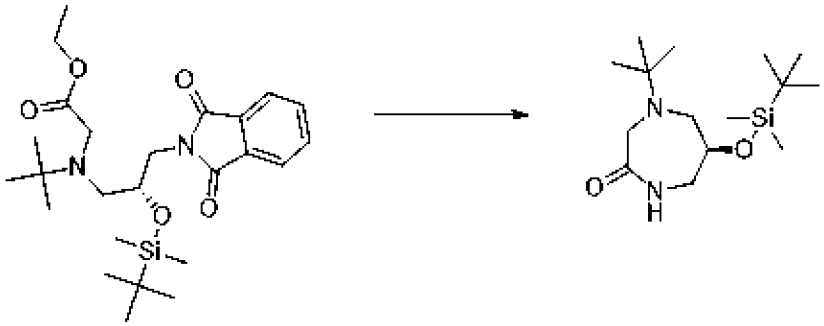
Стадия 3: этил-2-[*трет*-бутил-[(2*R*)-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропил]амино]ацетат



[00223] В раствор 2-[(2*R*)-3-(*трет*-бутиламино)-2-(1-метил-1-триметилсилилэтокси)-пропил]изоиндолин-1,3-диона (4,85 г, 12,045 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляли этил-2-оксоацетат (2,459 г, 50% (масс./масс.), 12,043 ммоль), затем триацетоксиборгидрид натрия (2,553 г, 12,046 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре. В реакционную смесь каждые 2 часа добавляли этил-2-оксоацетат (2,459 г, 50% (масс./масс.), 12,043 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (2,553 г, 12,046 ммоль) всего 10 раз в течение 2 дней. Гасили реакцию насыщенным бикарбонатом натрия (150 мл) и перемешивали в течение 0,5 часа. Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой дихлорметаном (3×120 мл). Промывали объединенные слои в дихлорметане солевым раствором (250 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc=100/0-60/40) с получением этил-2-[*трет*-бутил-[(2*R*)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2-(1-метил-1-триметилсилилэтокси)пропил]амино]ацетата (5,22 г, 91%) в виде прозрачного

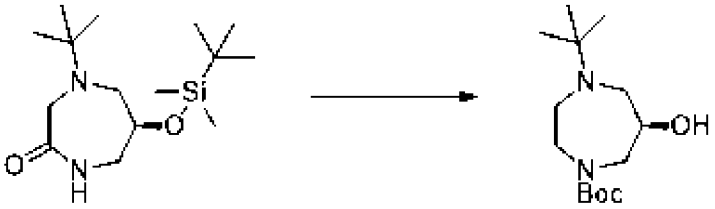
маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 476,27066, эксперимент 477,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,61 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 4: (6*S*)-4-*трет*-бутил-6-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1,4-диазепан-2-он



[00224] В раствор этил-2-[*трет*-бутил-[(2*R*)-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропил]амино]ацетата (5,22 г, 11,283 ммоль) в этаноле (150 мл) добавляли гидрат гидразина (2,8244 г, 3,76 мл, 41,186 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 85°C в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры удаляли растворитель при пониженном давлении. Разбавляли остаток 10% NaOH (водный) (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-40% ацетона в гексанах с получением (6*S*)-4-*трет*-бутил-6-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1,4-диазепан-2-она (2,6 г, 77%) в виде светло-желтого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 300,2233, эксперимент 301,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,67 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 5: *трет*-бутил-(6*R*)-4-*трет*-бутил-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилат

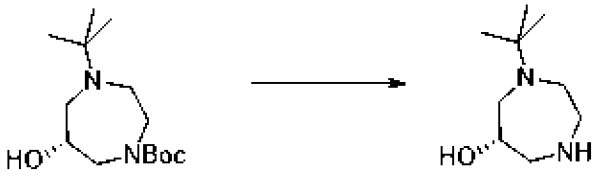


[00225] Этап 1: В раствор (6*S*)-4-*трет*-бутил-6-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1,4-диазепан-2-она (2,6 г, 8,6519 ммоль) в безводном ТГФ (55 мл) медленно добавляли LAH (1,97 г, 51,905 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 9 часов. Охлаждали реакционную смесь до 0°C на бане со льдом и разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл). Гасили реакцию водой (2,1 мл), 15% NaOH (2,1 мл) и снова водой (6,3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Удаляли белый осадок, фильтруя через подложку Целита, и промывали ТГФ (3×25 мл). Концентрировали объединенные фильтраты в вакууме.

[00226] Этап 2: Растворяли остаток в ТГФ (20 мл) и добавляли водный раствор NaOH (17,3 г, 10% (масс./масс.), 43,253 ммоль), затем Boc-ангидрид (1,98 г, 9,0723 ммоль).

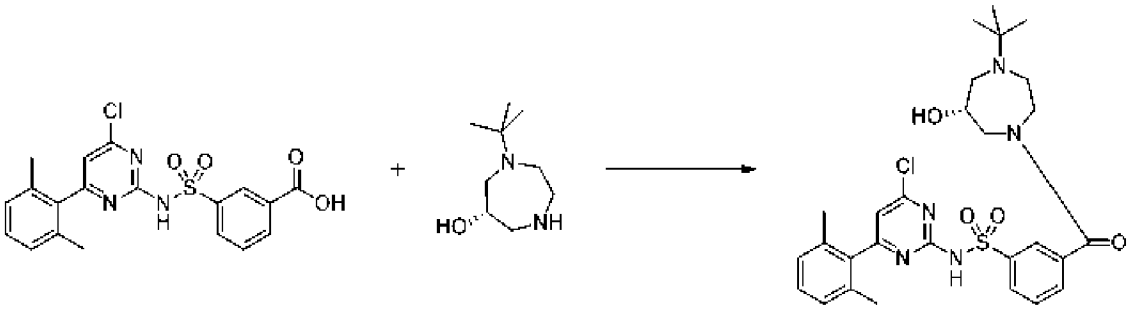
Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли воду (50 мл) и этилацетат (30 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой этилацетатом (2×30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-50% этилацетата в гексане с получением *трет*-бутил-(6*R*)-4-*трет*-бутил-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилата (1,86 г, 78%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,61 (t, *J*=5,4 Гц, 1H), 3,80-3,64 (m, 1H), 3,64-3,43 (m, 2H), 3,13-2,60 (m, 4H), 2,47-2,25 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,01 (s, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 272,21, эксперимент 273,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,13 минуты; способ ЖХ W.

Стадия 6: (6*S*)-1-*трет*-бутил-1,4-диазепан-6-ол



[00227] В 100 мл круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-(6*R*)-4-*трет*-бутил-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилат (1,04 г, 3,818 ммоль) и диоксан (3 мл). После растворения твердых веществ добавляли HCl (12 мл, 4 М, 48,00 ммоль) (4 М раствор в диоксане) и перемешивали смесь при к.т. в течение 3 часов. Удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Обрабатывали твердое вещество смесью ДХМ/МеОН и гексанами и выпаривали гексаны и растворители. Повторяли указанную процедуру 3 раза. Сушка в вакууме приводила к получению (6*S*)-1-*трет*-бутил-1,4-диазепан-6-ола (дигидрохлоридная соль) (1,018 г, 100%) в виде белой твердой пены. ИЭР-МС *m/z* расчет 172,15756, эксперимент 173,09 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,15 минуты; способ ЖХ A.

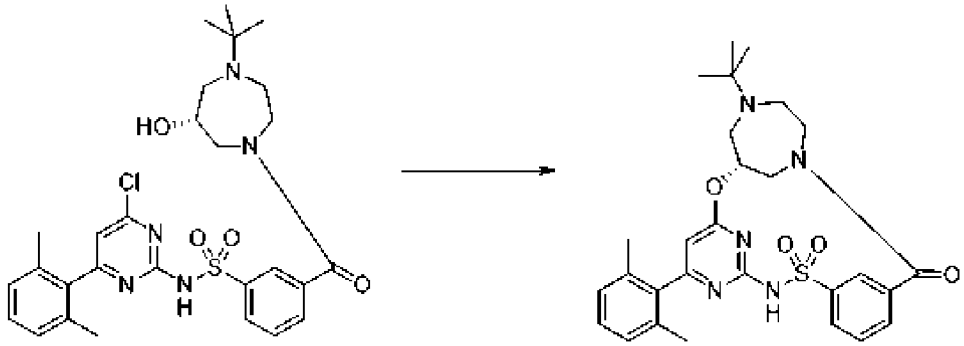
Стадия 7: 3-[(6*R*)-4-*трет*-бутил-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбонил]-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамид



[00228] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали (6*S*)-1-*трет*-бутил-1,4-диазепан-6-ол (дигидрохлоридная соль) (384 мг, 1,441 ммоль), безводный ДМФА (6 мл) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (504 мг, 1,206 ммоль). После растворения реагентов охлаждали смесь на ледяной бане. Добавляли DIEA (1,4 мл, 8,038 ммоль) и HATU (580 мг, 1,525 ммоль) и перемешивали смесь при 0°C в течение 19 минут (взаимодействие завершалось через 10 минут согласно ЖХМС). Гасили

реакцию, выливая смесь в лимонную кислоту (50 мл, 10% (масс./об.), 26,02 ммоль) (10% водная) при интенсивном перемешивании, и охлаждали во льду. Отфильтровывали полученное белое твердое вещество и промывали водой. Растворяли влажное твердое вещество в ДХМ и сушили раствор над сульфатом натрия. После выпаривания растворителей растворяли остаток в ДХМ и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (80 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 10% за 60 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 5-6% метанола. Выпаривание растворителей приводило к получению 3-[(6*R*)-4-*трет*-бутил-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбонил]-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамида (158 мг, 23%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 571,202, эксперимент 572,28 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,27 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 8: (16*R*)-18-*трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 71)

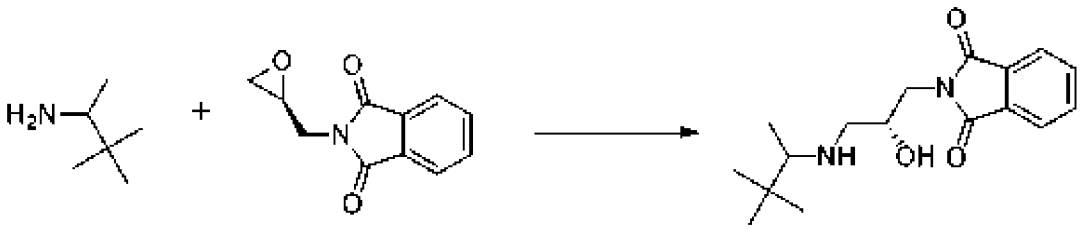


[00229] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали 3-[(6*R*)-4-*трет*-бутил-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбонил]-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамид (155 мг, 0,2709 ммоль) и безводный ДМФА (8 мл). Охлаждали смесь во льду. За один раз добавляли NaH (93 мг, 60% (масс./масс.), 2,325 ммоль) (60% дисперсия в минеральном масле). Перемешивали смесь в атмосфере азота при 0°C в течение 10 минут. Удаляли ледяную баню и интенсивно перемешивали реакционную смесь в атмосфере азота в течение 4 часов. Медленно выливали реакционную смесь в ледяной водный раствор лимонной кислоты (40 мл, 10% (масс./об.), 20,82 ммоль) при перемешивании. Экстрагировали полученную суспензию твердого вещества EtOAc (3×40 мл). В водной фазе (pH=2) обнаруживали значительное количество продукта. Нейтрализовали водную фазу до pH=6 насыщенным водным карбонатом натрия и экстрагировали оставшийся продукт EtOAc (50 мл). Сушили объединенные экстракты над сульфатом натрия и выпаривали растворитель. После выпаривания растворителей растворяли остаток в ДМСО (4 мл). Очищали раствор путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора с получением 89 мг продукта, который содержал большое количество примесей. Растворяли продукт в ДМСО (2 мл) и очищали второй раз на колонке 21,2×50 мм C_{18} с использованием сокращенного градиента (от 1 до 50% за 25 минут) смесей

ацетонитрила в воде (HCl в качестве модификатора). Выпаривание и растирание в смеси ДХМ/MeOH/гексаны приводили к получению после выпаривания (16*R*)-18-*трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (58 мг, 37%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d_6+10% D_2O) δ 8,69 (s, 1H), 7,97-7,89 (m, 1H), 7,72-7,61 (m, 2H), 7,25 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,11 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,70 (ушир.s, 1H), 4,41-4,26 (m, 1H), 3,88 (d, *J*=12,8 Гц, 1H), 3,80 (d, *J*=13,6 Гц, 1H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,62 (t, *J*=12,0 Гц, 1H), 3,56-3,42 (m, 2H), 3,28 (dd, *J*=14,5, 10,8 Гц, 1H), 2,02 (ушир.s, 6H), 1,43 (s, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 535,22534, эксперимент 536,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,9 минуты; способ ЖХ A.

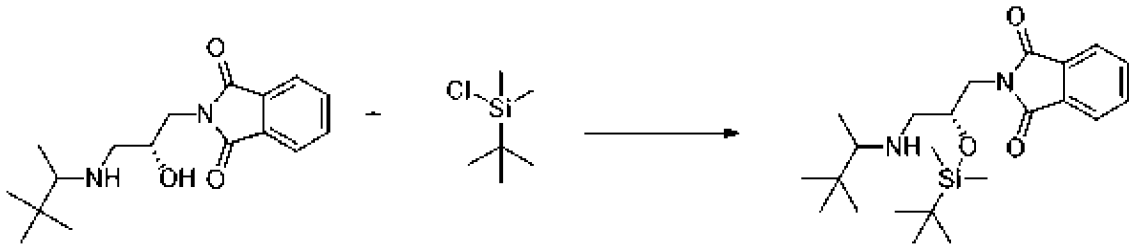
Пример 25: Получение соединения 72 и соединения 73

Стадия 1: 2-[(2*R*)-2-гидрокси-3-(1,2,2-триметилпропиламино)пропил]-изоиндолин-1,3-дион



[00230] В круглодонную колбу помещали раствор 3,3-диметилбутан-2-амина (6,985 г, 69,029 ммоль) и 2-[[(2*S*)-оксиран-2-ил]метил]изоиндолин-1,3-диона (11,689 г, 57,524 ммоль) в изопропаноле (150 мл). Кипятили реакционную смесь с обратным холодильником в течение ночи. Удаляли изопропанол в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-10% смесей метанола в дихлорметане (забуференных 1% гидроксидом аммония) с получением 2-[(2*R*)-2-гидрокси-3-(1,2,2-триметилпропиламино)пропил]изоиндолин-1,3-диона (15,588 г, 89%) в виде желтого маслянистого вещества, которое отверждалось при стоянии. Продукт представлял собой смесь диастереомеров. ИЭР-МС *m/z* расчет 304,17868, эксперимент 305,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,47 минуты; способ ЖХ S.

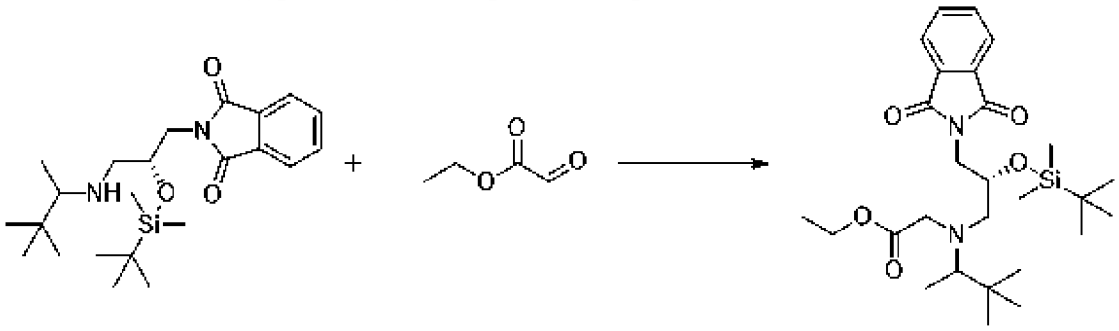
Стадия 2: 2-[(2*R*)-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-3-(1,2,2-триметилпропиламино)пропил]изоиндолин-1,3-дион



[00231] В раствор 2-[(2*R*)-2-гидрокси-3-(1,2,2-триметилпропиламино)пропил]-изоиндолин-1,3-диона (15,588 г, 50,187 ммоль) и имидазола (6,8329 г, 100,37 ммоль) в ДМФА (155,88 мл) добавляли *трет*-бутилхлордиметилсилан (15,128 г, 100,37 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 дней. Гасили

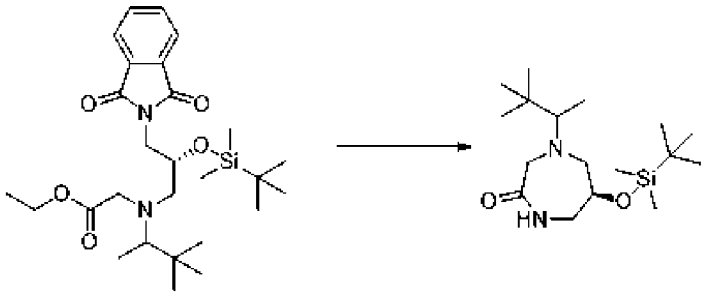
реакцию солевым раствором (250 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (3×250 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×250 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-30% этилацетата в гексанах с получением 2-[(2*R*)-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-3-(1,2,2-триметилпропиламино)пропил]изоиндолин-1,3-диона (20,693 г, 96%) в виде светло-желтой жидкости. Продукт представлял собой смесь диастереомеров. ИЭР-МС *m/z* расчет 418,26517, эксперимент 419,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,99 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 3: этил-2-[[(2*R*)-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропил]-(1,2,2-триметилпропил)амино]ацетат



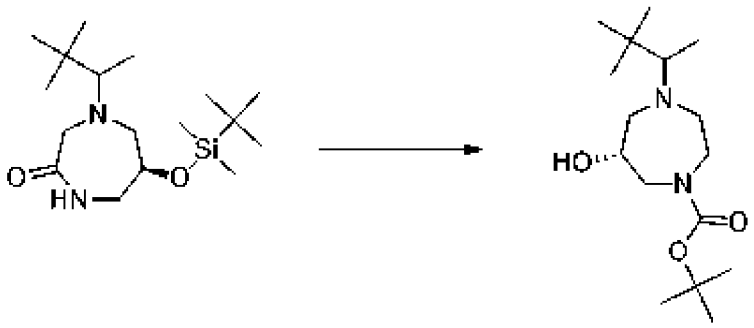
[00232] В раствор 2-[(2*R*)-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-3-(1,2,2-триметилпропиламино)пропил]изоиндолин-1,3-диона (10,83 г, 25,093 ммоль) в дихлорметане (300 мл) добавляли уксусную кислоту (7,5341 г, 7,1346 мл, 125,46 ммоль). В реакционную смесь поочередно добавляли этил-2-оксоацетат (30,741 г, 50% (масс./масс.), 150,56 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (53,182 г, 250,93 ммоль) несколькими порциями (в течение 2 часов) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре на ночь. Гасили реакцию насыщенным бикарбонатом натрия (300 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2×300 мл). Промывали объединенные слои в дихлорметане солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-20% этилацетата в гексанах с получением этил-2-[[(2*R*)-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропил]-(1,2,2-триметилпропил)амино]ацетата (8,431 г, 65%) в виде прозрачного маслянистого вещества (смесь диастереомеров). ИЭР-МС *m/z* расчет 504,3019, эксперимент 505,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 5,87 минуты (изомер A), время удерживания: 6,44 (изомер B), способ ЖХ S

Стадия 4: (6*S*)-6-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-4-(1,2,2-триметилпропил)-1,4-диазепан-2-он



[00233] В раствор этил-2-[[(2*R*)-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропил]-(1,2,2-триметилпропил)амино]ацетата (8,431 г, 16,203 ммоль) в этаноле (150 мл) добавляли гидрат гидразина (5,5557 г, 81,015 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 4 дней. После охлаждения до комнатной температуры удаляли растворитель при пониженном давлении. Разбавляли остаток 10% NaOH (водный) (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-30% ацетона в гексанах с получением (6*S*)-6-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-4-(1,2,2-триметилпропил)-1,4-диазепан-2-она (4,4332 г, 79%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. Продукт представлял собой смесь диастереомеров. ИЭР-МС *m/z* расчет 328,2546, эксперимент 329,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,19 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 5: *трет*-бутил-(6*R*)-6-гидрокси-4-(1,2,2-триметилпропил)-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00234] Этап 1: В раствор (6*S*)-6-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-4-(1,2,2-триметилпропил)-1,4-диазепан-2-она (4,4332 г, 12,818 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) медленно добавляли LAH (2,9190 г, 76,908 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь до 0°C на бане со льдом и разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл). Гасили реакцию водой (3 мл), 15% NaOH (3 мл) и снова водой (9 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Удаляли белый осадок, фильтруя через подложку Целита, и промывали ТГФ (3×10 мл). Концентрировали объединенные фильтраты в вакууме.

[00235] Этап 2: Растворяли остаток в ТГФ (30 мл) и добавляли водный раствор NaOH (999,93 г, 25 мл, 10% (масс./масс.), 2,5000 моль), затем Boc-ангидрид (4,1962 г, 4,4171 мл, 19,227 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1

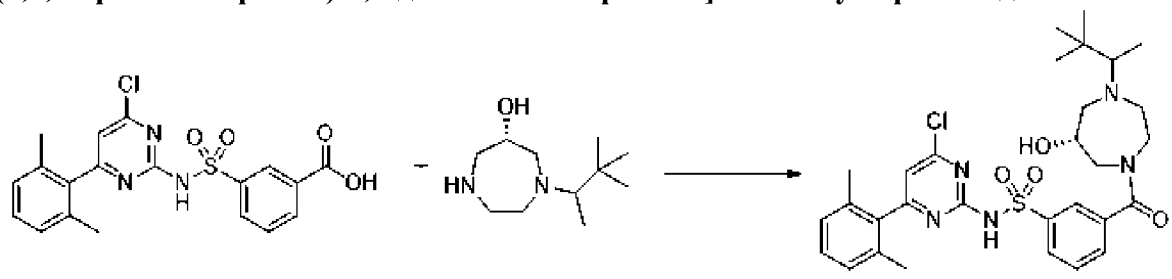
часа. Удаляли летучие вещества в вакууме. Экстрагировали водный остаток этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-50% этилацетата в гексане с получением *трет*-бутил-(6*R*)-6-гидрокси-4-(1,2,2-триметилпропил)-1,4-диазепан-1-карбоксилата (2,3853 г, 61%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,77-4,61 (m, 1H), 3,90-3,44 (m, 3H), 3,09-2,13 (m, 8H), 1,38 (s, 9H), 0,98-0,88 (m, 3H), 0,85 (s, 4H), 0,83 (s, 5H). Продукт представлял собой смесь диастереомеров. ИЭР-МС *m/z* расчет 300,2413, эксперимент 301,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,54 минуты; способ ЖХ W.

Стадия 6: (6*S*)-1-(1,2,2-триметилпропил)-1,4-диазепан-6-ол



[00236] В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(6*R*)-6-гидрокси-4-(1,2,2-триметилпропил)-1,4-диазепан-1-карбоксилата (1,10 г, 3,661 ммоль) в безводном диоксане (12 мл) добавляли 4 М хлороводород в диоксане (9,2 мл, 4 М, 36,80 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Перемешивали оранжевый раствор в течение 1 часа, затем удаляли летучие вещества при пониженном давлении. К остатку добавляли толуол (20 мл), концентрировали при пониженном давлении. Трижды повторяли процедуру с использованием толуола и сушили остаток в вакууме досуха в течение 4 часов. Использовали неочищенное вещество непосредственно на следующей стадии без какой-либо очистки. (6*S*)-1-(1,2,2-триметилпропил)-1,4-диазепан-6-ол (дигидрохлоридная соль) (1,00 г, 100%). ^{1}H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,65-4,36 (m, 1H), 4,14-4,00 (m, 1H), 3,75-3,62 (m, 3H), 3,53-3,35 (m, 3H), 3,31-3,15 (m, 2H), 1,36-1,23 (m, 3H), 1,07 (s, 9H).

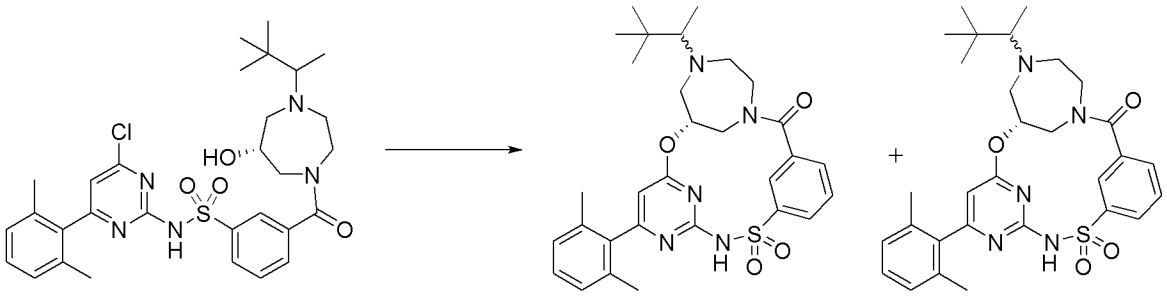
Стадия 7: *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-[(6*R*)-6-гидрокси-4-(1,2,2-триметилпропил)-1,4-диазепан-1-карбонил]-бензолсульфонамид



[00237] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали (6*S*)-1-(1,2,2-триметилпропил)-1,4-диазепан-6-ол (дигидрохлоридная соль) (500 мг, 1,830 ммоль), безводный ДМФА (15 мл) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (690 мг, 1,651 ммоль). После растворения реагентов охлаждали смесь на ледяной бане. В реакционную смесь добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (1,8 мл, 10,33 ммоль) и HATU (765 мг, 2,012 ммоль) и перемешивали смесь при 0°C в течение 10 минут. Гасили реакцию,

выливая смесь в лимонную кислоту (50 мл, 10% (масс./об.), 26,02 ммоль) (10% водная) при интенсивом перемешивании и охлаждении на ледяной бане. Не отфильтровывали полученное белое твердое вещество из-за малого количества образовавшегося твердого вещества. Экстрагировали продукт этилацетатом (3×30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением желтоватого твердого вещества. Растворяли неочищенное твердое вещество в ДХМ (2 мл) и очищали путем флэш-хроматографии (120 г колонка с силикагелем) с использованием 0-5% метанола в дихлорметане в течение 30 минут. Продукт элюировался примерно при 2-3% метанола. Выпаривание летучих веществ и дополнительная сушка в вакууме приводили к получению *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-[(6*R*)-6-гидрокси-4-(1,2,2-триметилпропил)-1,4-диазепан-1-карбонил]бензолсульфонамида (гидрохлоридная соль) (721 мг, 69%) в виде беловатой твердой пены. ^{1}H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,36 (s, 1H), 7,98-7,84 (m, 2H), 7,64 (q, *J*=6,9 Гц, 1H), 7,58 (q, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,30 (d, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,24 (td, *J*=7,7, 2,3 Гц, 1H), 7,10 (dd, *J*=7,6, 5,1 Гц, 2H), 5,75 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 3,82-3,67 (m, 1H), 3,40 (dd, *J*=14,1, 5,1 Гц, 1H), 3,21-2,96 (m, 2H), 2,93-2,79 (m, 2H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 1H), 1,93-1,82 (m, 6H), 0,98-0,85 (m, 7H), 0,74 (s, 5H). ИЭР-МС *m/z* расчет 599,2333, эксперимент 600,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,4 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 8: (16*R*)-18-(3,3-диметилбутан-2-ил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион, диастереомер 1 (соединение 72), и (16*R*)-18-(3,3-диметилбутан-2-ил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион, диастереомер 2 (соединение 73)

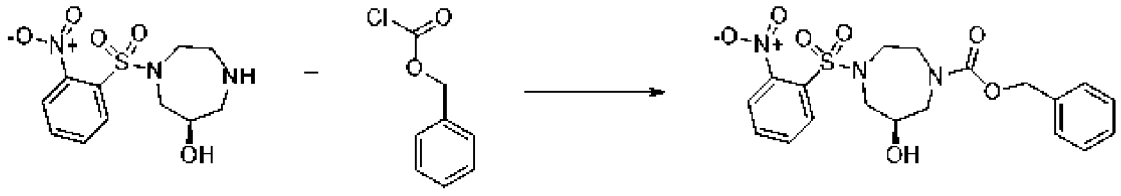


[00238] В 250 мл колбу в атмосфере азота помещали *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-пиримидин-2-ил]-3-[(6*R*)-6-гидрокси-4-(1,2,2-триметилпропил)-1,4-диазепан-1-карбонил]бензолсульфонамид (гидрохлоридная соль) (500 мг, 0,7854 ммоль) и безводный ДМФА (25 мл). Охлаждали смесь на ледяной бане. Добавляли двумя практически равными порциями гидрид натрия (300 мг, 60% (масс./масс.), 7,501 ммоль) (60% дисперсия в минеральном масле). Перемешивали смесь в атмосфере азота при 0°C в течение 7 часов. Удаляли баню с ледяной водой и оставляли реакционную смесь

нагреваться до температуры окружающей среды на 30 минут и продолжали перемешивать еще 2,5 часа (всего 7 часов). Медленно выливали смесь в ледяную лимонную кислоту (100 мл, 10% (масс./об.), 52,05 ммоль) (водный 10% раствор) при перемешивании. Экстрагировали полученную эмульсию EtOAc (4×50 мл). Последовательно промывали объединенные органические слои водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Выпаривание летучих веществ при пониженном давлении приводило к получению остатка (450 мг), который очищали путем хроматографии на силикагеле (40 г колонка) с использованием 0-5% метанола в дихлорметане в течение 25 минут, затем с проведением второго 35-минутного цикла с тем же градиентом с получением 198 мг твердого вещества. Очистка путем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (C_{18}, 1-99% смеси ацетонитрила в воде (содержащие 5 мМ HCl) в течение 15 минут приводила к получению двух диастереомеров: элюируемый первым диастереомер 1, (16*R*)-18-(3,3-диметилбутан-2-ил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (84 мг, 36%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,86-8,69 (m, 1H), 7,99-7,86 (m, 1H), 7,78-7,58 (m, 2H), 7,26 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,14 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,35 (s, 1H), 6,08-5,92 (m, 1H), 4,45-4,30 (m, 1H), 4,23-4,07 (m, 1H), 3,91-3,74 (m, 2H), 3,73-3,51 (m, 5H), 2,06 (s, 6H), 1,40 (d, *J*=6,7 Гц, 2H), 1,11 (s, 7H), 0,92 (s, 3H). (сигнал одного из протонов Me полностью попадал в один из пиков tBu). ИЭР-МС *m/z* расчет 563,25665, эксперимент 564,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,39 минуты, (способ ЖХ А); и элюируемый вторым диастереомер 2, (16*R*)-18-(3,3-диметилбутан-2-ил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (77 мг, 33%). ИЭР-МС *m/z* расчет 563,25665, эксперимент 564,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,52 минуты (способ ЖХ А).

Пример 26: Получение соединения 74

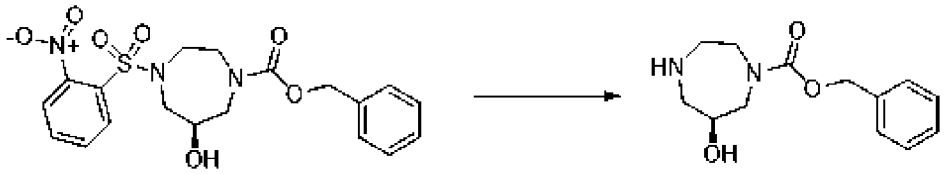
Стадия 1: бензил-(6*R*)-6-гидрокси-4-(2-нитрофенил)сульфонил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00239] В 100 мл пробирке в раствор (6*R*)-1-(2-нитрофенил)сульфонил-1,4-диазепан-6-ола (1,92 г, 6,372 ммоль) в безводном дихлорметане (30 мл) добавляли триэтиламин (1,4 мл, 10,04 ммоль), затем по каплям добавляли бензилхлорформиат (1,1 мл, 7,705 ммоль) в атмосфере азота при 0-5°C (баня лед-вода). Оставляли реакционную смесь постепенно нагреваться до комнатной температуры и продолжали перемешивать в течение ночи (12 часов). Удаляли летучие вещества при пониженном давлении и обрабатывали остаток дихлорметаном (30 мл) и водой (20 мл). Разделяли слои и экстрагировали водный слой еще один раз дихлорметаном (20 мл). Сушили объединенные органические слои (над сульфатом натрия), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали

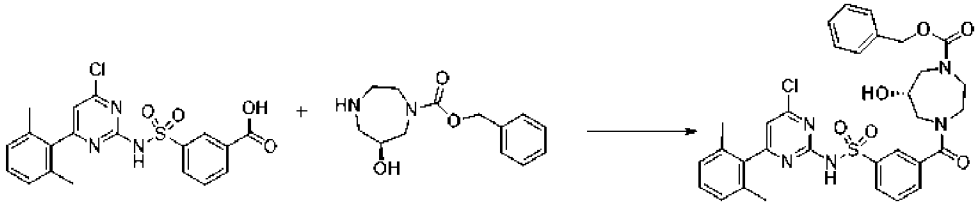
неочищенное вещество путем колоночной хроматографии на силикагеле (40 г), элюируя 0-5% метанолом в дихлорметане в течение 20 минут, с получением целевого бензил-(6*R*)-6-гидрокси-4-(2-нитрофенил)сульфонил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (2,43 г, 88%) в виде светло-оранжевого вязкого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,02 (ddd, *J*=9,2, 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,84-7,75 (m, 3H), 7,45-7,22 (m, 5H), 5,14 (два d, *J*=12,2 Гц, 2×1H), 4,00-3,91 (m, 2H), 3,86 (dd, *J*=13,5, 7,1 Гц, 1H), 3,71 (td, *J*=12,8, 12,3, 5,4 Гц, 2H), 3,50-3,38 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 0,5H), 3,29-3,25 (m, 0,5H), 3,24-3,09 (m, 2H). ИЭР-МС *m/z* расчет 435,11002, эксперимент 436,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,36 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 2: бензил-(6*S*)-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00240] В перемешиваемый раствор бензил-(6*R*)-6-гидрокси-4-(2-нитрофенил)-сульфонил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (2,420 г, 5,557 ммоль) в безводном ДМФА (20 мл) добавляли карбонат калия (5,0 г, 36,18 ммоль) и тиофенол (2,0 мл, 19,48 ммоль) в указанном порядке при температуре окружающей среды в атмосфере азота. После перемешивания при указанной температуре в течение 1 часа удаляли твердое вещество фильтрованием и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Наносили неочищенный остаток в сухом виде в Целит и очищали путем хроматографии на силикагеле [40 г силикагеля, градиентное элюирование 0-15% смесями метанола в метиленхлориде (отслеживали при помощи ELSD). Получали целевое соединение бензил-(6*S*)-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилат (1,0 г, 72%) в виде стеклообразного вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 7,40-7,28 (m, 5H), 5,16 (d, *J*=12,5 Гц, 1H), 5,13 (d, *J*=12,5 Гц, 1H), 3,94 (dtd, *J*=10,2, 5,9, 5,2, 2,4 Гц, 1H), 3,78 (ddd, *J*=14,3, 4,8, 2,6 Гц, 1H), 3,68 (dtd, *J*=14,0, 6,8, 4,5 Гц, 1H), 3,51-3,42 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,94 (d, *J*=3,3 Гц, 1H), 2,88 (dddd, *J*=12,6, 7,0, 5,4, 2,8 Гц, 2H). ИЭР-МС *m/z* расчет 250,13174, эксперимент 251,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,63 минуты (способ ЖХ А).

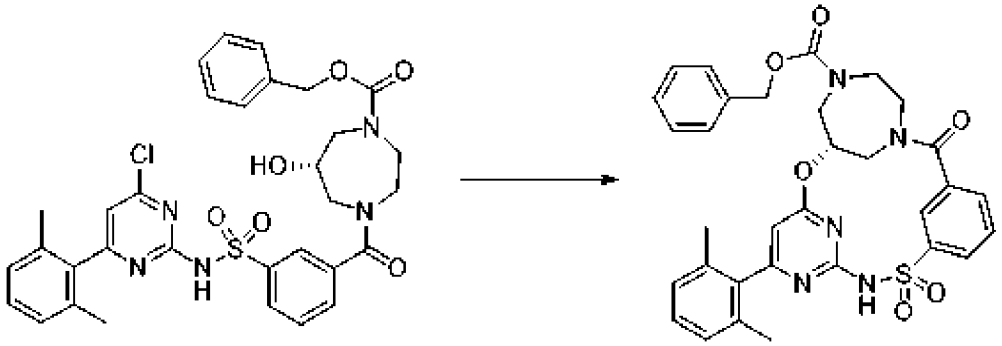
Стадия 3: бензил-(6*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00241] В перемешиваемый раствор 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (1,01 г, 2,366 ммоль) в безводном ДМФА (15 мл) добавляли диизопропилэтиламин (2,1 мл, 12,06 ммоль) при 0-5°C в атмосфере азота, затем добавляли HATU (945 мг, 2,485 ммоль). После перемешивания в течение 2 минут добавляли раствор бензил-(6*S*)-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилата (592 мг, 2,365 ммоль) в

безводном ДМФА (2 мл). Перемешивали реакционную смесь в течение 10 минут, затем выливали в 10% водный раствор лимонной кислоты (75 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл). Повторно экстрагировали водный слой этилацетатом (2×25 мл) и промывали объединенные органические слои солевым раствором (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (40 г колонка) с использованием 0-10% метанола (целевой пик появлялся примерно при 5% метанола) с получением бензил-(6*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилата (1,025 г, 67%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 649,1762, эксперимент 650,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,74 минуты; способ ЖХ А.

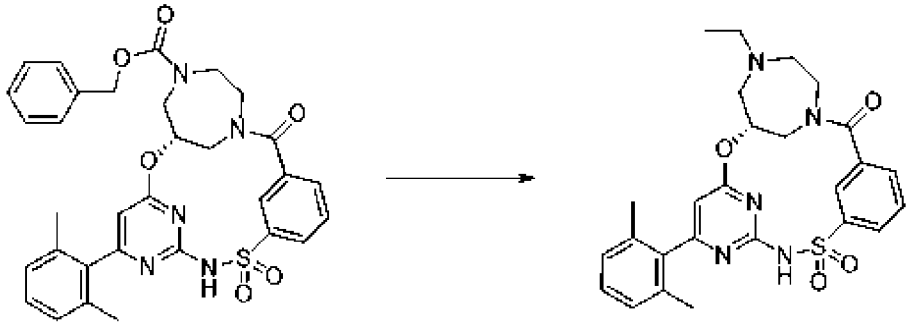
Стадия 4: бензил-(16*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-18-карбоксилат



[00242] В перемешиваемый раствор бензил-(6*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилата (989 мг, 1,521 ммоль) в безводном ДМФА (50 мл) за один раз добавляли гидрид натрия (730 мг, 18,25 ммоль) при 5°C (баня лед-вода) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при указанной температуре в течение 2 часов, затем выливали в 10% водный раствор лимонной кислоты (60 мл). Экстрагировали продукт этилацетатом (3×40 мл) и промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (80 г колонка) с использованием 0-5% метанола в дихлорметане в течение 35 минут с получением бензил-(16*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-18-карбоксилата (411 мг, 44%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,46 (два ушир.s, 1H), 8,05-7,98 (m, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,45 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,39 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 7,31 (td, *J*=8,3, 7,8, 2,7 Гц, 2H), 7,27-7,18 (m, 2H), 7,13 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,23 (два s, 1H), 5,70-5,51 (m, 1H), 5,27 (dd, *J*=17,7, 12,3 Гц, 1H), 5,17 (dd, *J*=15,9, 11,6 Гц, 1H), 4,69-4,54 (m, 1H), 4,34 (dd, *J*=38,7, 14,4, 4,4 Гц, 1H), 4,18-4,05 (m, 1H), 3,76 (t, *J*=13,8 Гц, 1H), 3,69-3,55 (m, 1H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,28-3,15 (m, 2H), 2,10 (s, 6H). ИЭР-МС

m/z расчет 613,1995, эксперимент 614,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,56 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 5: (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-этил-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (соединение 74)



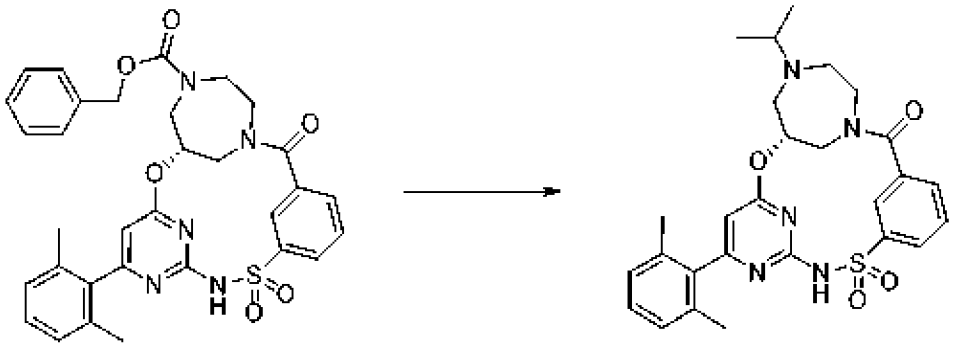
[00243] Обрабатывали ультразвуком гетерогенную смесь бензил-(16*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-18-карбоксилата (389 мг, 0,6339 ммоль) в этаноле (20 мл) в течение 10 минут с получением эмульсии (молочной). Дегазировали эмульсию и добавляли палладий (68 мг, 0,06390 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали смесь в атмосфере водорода из баллона при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Продували колбу азотом и добавляли дополнительное количество палладия (68 мг, 0,06390 ммоль), и продолжали взаимодействие в атмосфере водорода в течение 36 часов. Продували колбу азотом и отфильтровывали твердый катализатор на подложке с Целитом. Концентрировали фильтрат и очищали остаток путем хроматографии на силикагеле [80 г колонка с силикагелем, 0-5% метанола в дихлорметане в течение 40 минут (очень пологий градиент), продукт элюировался примерно при 4,2% метанола] с получением (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-триона (189 мг, 62%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,71 (t, *J*=1,7 Гц, 1H), 8,00 (dt, *J*=7,0, 1,8 Гц, 1H), 7,73-7,61 (m, 2H), 7,26 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 5,61 (tt, *J*=9,6, 4,5 Гц, 1H), 4,37 (dt, *J*=13,8, 6,6 Гц, 1H), 3,72 (dd, *J*=14,5, 4,0 Гц, 1H), 3,51-3,41 (m, 1H), 3,37-3,32 (m, 1H), 3,29-3,21 (m, 2H), 3,10-2,99 (m, 2H), 2,10 (s, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 479,16272, эксперимент 480,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,76 минуты (способ ЖХ А).

[00244] Сначала элюировался побочный *N*-этилзамещенный продукт примерно при 4% метанола в дихлорметане. Концентрировали фракции с получением вещества, имеющего чистоту примерно 85%. Дополнительно очищали его путем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ацетонитрила в воде в течение 30 минут, 5% HCl в качестве модификатора) с получением (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-этил-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (16 мг, 5%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,62 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,03-7,87 (m, 1H), 7,69 (d, *J*=4,8 Гц, 2H), 7,27 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,83 (tt, *J*=10,2, 4,2 Гц, 1H), 4,61-4,39 (m, 1H), 3,89 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,84 (d, *J*=4,1 Гц, 1H), 3,80 (d, *J*=4,1 Гц, 1H), 3,66-3,61 (m, 2H), 3,50 (dd, *J*=11,4, 5,8 Гц, 2H), 3,43-3,38 (m, 1H), 3,27 (dd, *J*=14,4, 10,9 Гц, 1H), 2,05 (s, 6H), 1,34 (t, *J*=7,1 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 507,19403, эксперимент 508,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,81 минуты (способ ЖХ А).

Пример 27: Получение соединения 75

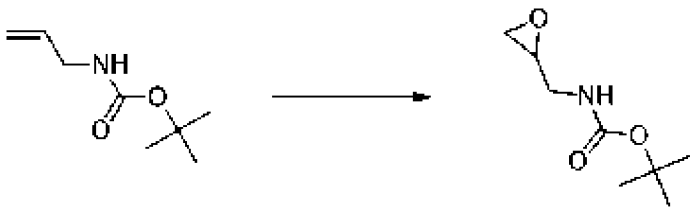
Стадия 1: (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-(пропан-2-ил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (соединение 75)



[00245] В колбу, содержащую бензил-(16*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-18-карбоксилат (1,03 г, 1,678 ммоль), добавляли ТГФ (50 мл), пропан-2-ол (12,5 мл), $Pd(OH)_2$ (118 мг, 20% (масс./масс.), 0,1681 ммоль) и уксусную кислоту (5,0 мл, 87,92 ммоль). Продували реакционную смесь азотом, барботировали реакционную смесь газообразным водородом из баллона и оставляли перемешиваться на ночь. Добавляли дополнительную порцию $Pd(OH)_2$ (118 мг, 20% (масс./масс.), 0,1681 ммоль) и использовали водород из баллона для барботирования реакционной смеси. Добавляли дополнительное количество катализатора (118 мг, 20% (масс./масс.), 0,1681 ммоль), и взаимодействие завершалось еще через 2 часа. Фильтровали реакционную смесь через Целит промывали осадок на фильтре изопропанолом. Выпаривали фильтрат досуха. Растворяли остаток в ДМСО и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ, 1%-99% ACN:вода и HCl в качестве модификатора, с получением (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-триона в виде белого твердого вещества. Выделяли побочный продукт: (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-(пропан-2-ил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (6,6 мг). ИЭР-МС *m/z* расчет 521,20966, эксперимент 522,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,88 минуты; способ ЖХ А.

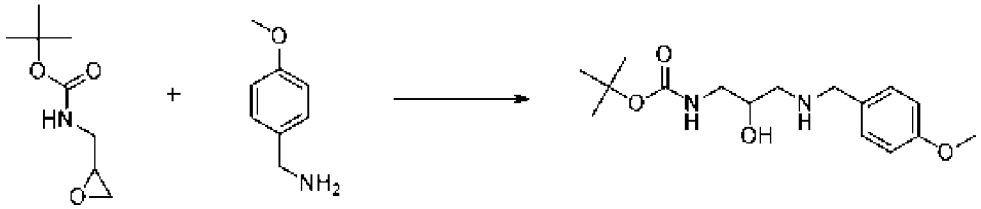
Пример 28: Получение соединения 76 и соединения 77

Стадия 1: *трет*-бутил-*N*-(оксиран-2-илметил)карбамат



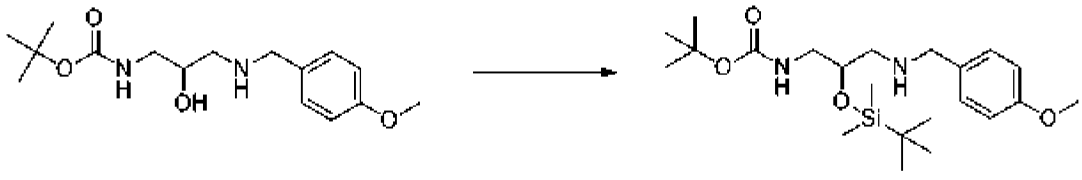
[00246] В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-*N*-аллилкарбамата (10,41 г, 66,217 ммоль) в ДХМ (500 мл) при 0°C по частям добавляли *м*-ХПБК (30,9 г, 134,30 ммоль). Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры на ночь. Гасили реакцию 10% водным бисульфитом натрия (250 мл). Разделяли два слоя и промывали органический слой насыщенным водным бикарбонатом натрия (150 мл) и солевым раствором (100 мл). Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением, в виде неочищенного бесцветного маслянистого вещества, *трет*-бутил-*N*-(оксиран-2-илметил)карбамата (12,61 г, 93%). ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 4,73 (s, 1H), 3,64-3,40 (m, 1H), 3,30-3,13 (m, 1H), 3,13-3,01 (m, 1H), 2,78 (dd, *J*=4,7, 4,0 Гц, 1H), 2,59 (dd, *J*=4,7, 2,6 Гц, 1H), 1,44 (s, 9H).

Стадия 2: *трет*-бутил-*N*-[2-гидрокси-3-[(4-метоксифенил)метиламино]-пропил]карбамат



[00247] В раствор *трет*-бутил-*N*-(оксиран-2-илметил)карбамата (10,52 г, 51,625 ммоль) в изопропаноле (60 мл) добавляли (4-метоксифенил)метанамин (14,164 г, 103,25 ммоль) и перемешивали смесь при 50°C в течение 16 часов. Выпаривали изопропанол, добавляли толуол (100 мл) и упаривали раствор с получением неочищенного *трет*-бутил-*N*-[2-гидрокси-3-[(4-метоксифенил)метиламино]пропил]карбамата (25 г, 92%) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. ИЭР-МС *m/z* расчет 310,18927, эксперимент 311,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,02 минуты; способ ЖХ S.

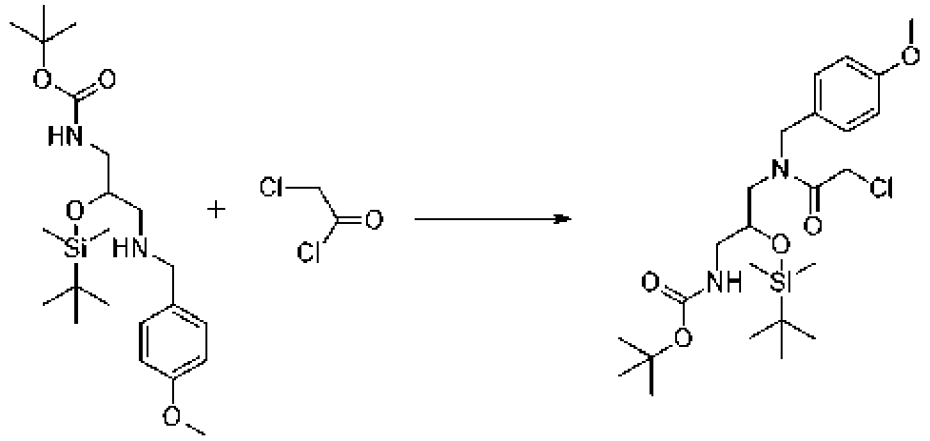
Стадия 3: *трет*-бутил-*N*-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-3-[(4-метоксифенил)метиламино]пропил]карбамат



[00248] В раствор *трет*-бутил-*N*-[2-гидрокси-3-[(4-метоксифенил)метиламино]пропил]-карбамата (24,47 г, 46,514 ммоль) и ТЭА (12,143 г, 16,726 мл, 120,00 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (120 мл) добавляли TBDMSCl (9,8150 г, 65,120 ммоль) и перемешивали смесь при 60°C в течение 24 часов. Разбавляли смесь хлороформом

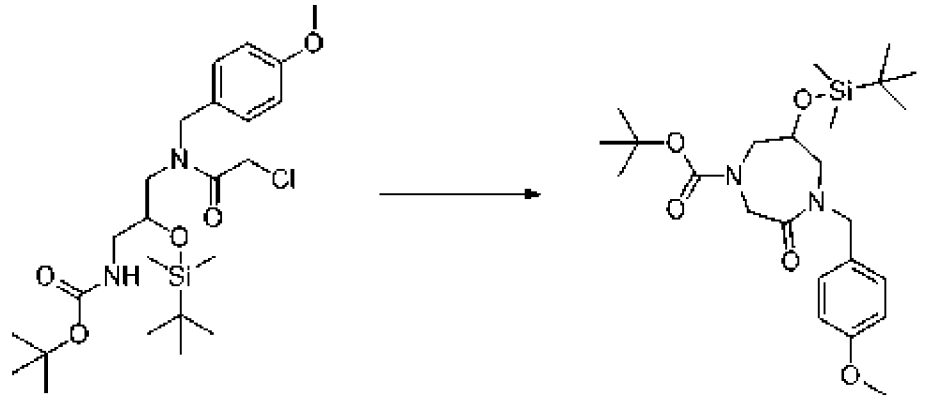
(200 мл) и промывали насыщенным карбонатом калия (100 мл). Отделяли органическую фазу, упаривали и очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-30% смесей гексаны-этилацетат с получением *трет*-бутил-*N*-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]-окси-3-[(4-метоксифенил)метиламино]пропил]карбамата (16,43 г, 71%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 424,27573, эксперимент 425,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 5,5 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 4: *трет*-бутил-*N*-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-3-[(2-хлорацетил)-[(4-метоксифенил)метил]амино]пропил]карбамат



[00249] Охлаждали раствор *трет*-бутил-*N*-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-3-[(4-метоксифенил)метиламино]пропил]карбамата (16,01 г, 37,702 ммоль) и DIPEA (9,7454 г, 13,134 мл, 75,404 ммоль) в ДХМ (370 мл) на бане лед-вода и по каплям добавляли хлорацетилхлорид (5,5357 г, 3,8984 мл, 49,013 ммоль). Перемешивали смесь в течение 1 часа, разбавляли ДХМ (350 мл) и промывали 1М лимонной кислотой (300 мл). Отделяли органическую фазу, сушили над сульфатом натрия и упаривали, очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-20% смесей гексан-этилацетат с получением *трет*-бутил-*N*-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-3-[(2-хлорацетил)-[(4-метоксифенил)метил]амино]пропил]карбамата (17,208 г, 87%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 500,2473, эксперимент 501,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 7,25 минуты; способ ЖХ S.

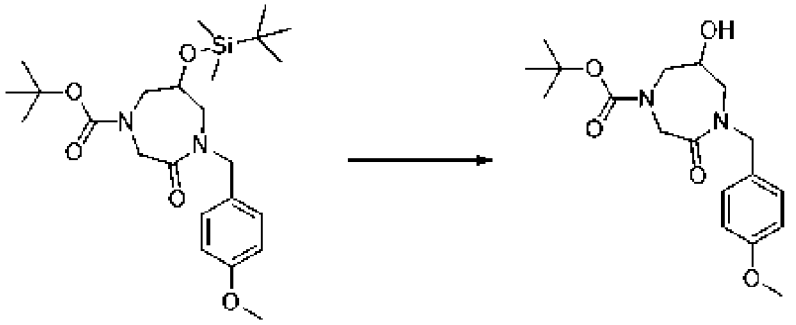
Стадия 5: *трет*-бутил-6-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-4-[(4-метоксифенил)метил]-3-оксо-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00250] Растворяли *трет*-бутил-*N*-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-3-[(2-

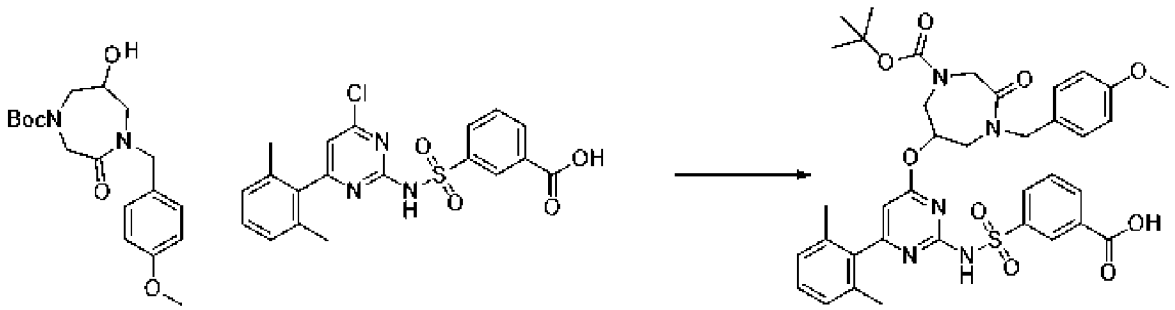
хлорацетил)-[(4-метоксифенил)метил]амино]пропил]карбамат (6,208 г, 11,769 ммоль) в ДМФА (50 мл) и охлаждали раствор на бане лед-вода в атмосфере аргона. По частям добавляли NaH (588,38 мг, 60% (масс./масс.), 14,711 ммоль), оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Выливали смесь в смесь этилацетата (300 мл) и 1М лимонной кислоты (200 мл), отделяли органическую фазу, сушили над сульфатом натрия и упаривали, очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-10% смесей хлороформ-метанол с получением *трет*-бутил-6-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-4-[(4-метоксифенил)метил]-3-оксо-1,4-диазепан-1-карбоксилата (5,85 г, 86%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 464,27066, эксперимент 465,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,86 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 6: *трет*-бутил-6-гидрокси-4-[(4-метоксифенил)метил]-3-оксо-1,4-диазепан-1-карбоксилат



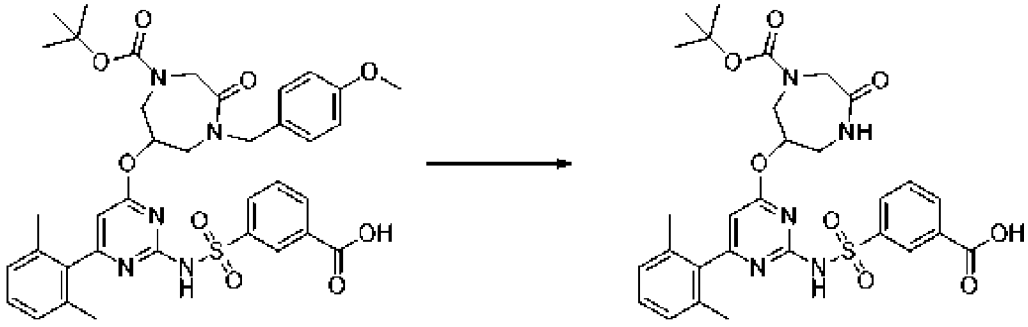
[00251] Растворяли *трет*-бутил-6-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-4-[(4-метоксифенил)метил]-3-оксо-1,4-диазепан-1-карбоксилат (5,85 г, 10,072 ммоль) и уксусную кислоту (703,09 мг, 0,6658 мл, 11,708 ммоль) в MeOH (100 мл) и добавляли KF (1,7554 г, 30,216 ммоль). Кипятили смесь с обратным холодильником в течение 24 часов, упаривали и разделяли остаток в дихлорметане (200 мл) и насыщенном карбонате калия (30 мл). Отделяли органическую фазу, сушили над сульфатом натрия и упаривали, очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-3% смесей хлороформ-метанол с получением *трет*-бутил-6-гидрокси-4-[(4-метоксифенил)метил]-3-оксо-1,4-диазепан-1-карбоксилата (3,421 г, 92%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 350,18417, эксперимент 351,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,28 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 7: 3-[[4-[[4-*трет*-бутоксикарбонил-1-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-1,4-диазепан-6-ил]окси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойная кислота



[00252] В перемешиваемый раствор 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (3,3747 г, 8,076 ммоль) и *трет*-бутил-6-гидрокси-4-[(4-метоксифенил)метил]-3-оксо-1,4-диазепан-1-карбоксилата (2,97 г, 8,4758 ммоль) в безводном ДМФА (40 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (3,2301 г, 60% (масс./масс.) в минеральном масле, 80,760 ммоль). Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 8 часов. Гасили реакцию насыщенным водным хлоридом аммония (80 мл). Добавляли солевой раствор (200 мл) и подкисляли водный слой до pH ~3 при помощи 10% водной лимонной кислоты. Экстрагировали продукт этилацетатом (3×120 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (70 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали продукт путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-10% смесей ДХМ - метанол с получением двух фракций: 1) 3,08 г недостаточно чистой 3-[[4-[[4-*трет*-бутоксикарбонил-1-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-1,4-диазепан-6-ил]окси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (чистота ~40%), и 2) чистой 3-[[4-[[4-*трет*-бутоксикарбонил-1-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-1,4-диазепан-6-ил]окси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (2,04 г, 33%) в виде белого твердого вещества. В дальнейшем использовали обе выделенные фракции по отдельности. ИЭР-МС *m/z* расчет 731,2625, эксперимент 732,8 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,92 минуты; способ ЖХ S.

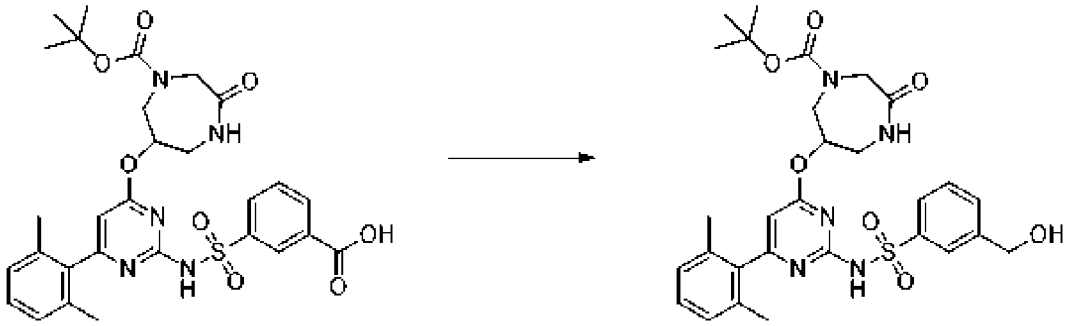
Стадия 8: 3-[[4-[(1-*трет*-бутоксикарбонил-3-оксо-1,4-диазепан-6-ил)окси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00253] В перемешиваемую суспензию 3-[[4-[[4-*трет*-бутоксикарбонил-1-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-1,4-диазепан-6-ил]окси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (3,08 г, 1,6835 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) при 0°C добавляли раствор нитрата церия-аммония (2,8044 г, 5,0505 ммоль) в воде (5 мл). Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4

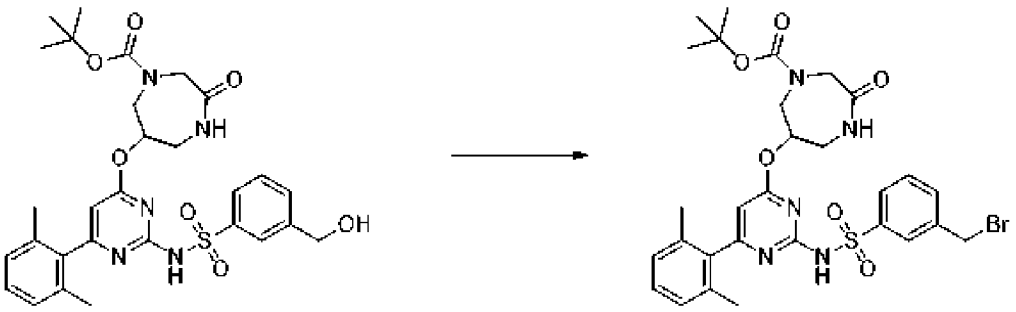
часов. Разбавляли реакционную смесь солевым раствором (100 мл) и подкисляли до pH ~3 при помощи 10% водной лимонной кислоты. Экстрагировали продукт этилацетатом (2×100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-10% смесей хлороформ-метанол с получением 3-[[4-[(1-*трет*-бутоксикарбонил-3-оксо-1,4-диазепан-6-ил)окси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (900 мг, 57%). ИЭР-МС *m/z* расчет 611,20496, эксперимент 612,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,46 минуты; способ ЖХ T.

Стадия 9: *трет*-бутил-6-[6-(2,6-диметилфенил)-2-[[3-(гидроксиметил)фенил]-сульфониламино]пиримидин-4-ил]окси-3-оксо-1,4-диазепан-1-карбоксилат



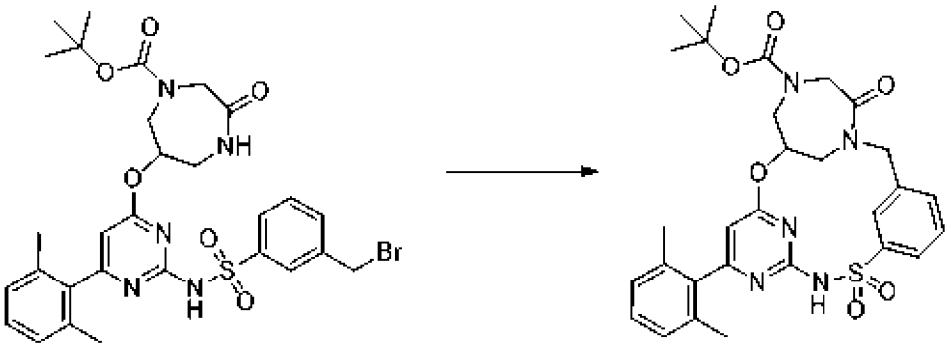
[00254] В перемешиваемый раствор 3-[[4-[(1-*трет*-бутоксикарбонил-3-оксо-1,4-диазепан-6-ил)окси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (1,52 г, 1,6153 ммоль) и *N*-метилморфолина (179,72 мг, 0,1953 мл, 1,7768 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл) при -10°C в атмосфере азота по каплям добавляли этил-хлорформиат (192,83 мг, 0,1699 мл, 1,7768 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа, затем нагревали до 0°C и добавляли боргидрид натрия (183,33 мг, 4,8459 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 4 часов. Гасили реакцию на холоду водой (20 мл), добавляли солевой раствор (50 мл) и удаляли летучие вещества в вакууме. Подкисляли водный слой до pH ~3 при помощи 10% водной лимонной кислоты и экстрагировали продукт этилацетатом (2×75 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-100% смесей гексаны-этилацетат, затем 0-10% смесей хлороформ-метанол с получением, в виде белого твердого вещества, *трет*-бутил-6-[6-(2,6-диметилфенил)-2-[[3-(гидроксиметил)-фенил]сульфониламино]пиримидин-4-ил]окси-3-оксо-1,4-диазепан-1-карбоксилата (635 мг, 62%). ИЭР-МС *m/z* расчет 597,2257, эксперимент 598,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,31 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 10: *трет*-бутил-6-[2-[[3-(бромметил)фенил]сульфониламино]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-4-ил]окси-3-оксо-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00255] В перемешиваемый раствор тетрабромида углерода (389,53 мг, 1,1746 ммоль) и трифенилфосфина (308,08 мг, 1,1746 ммоль) в безводном ДХМ (25 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли *трет*-бутил-6-[6-(2,6-диметилфенил)-2-[[3-(гидроксиметил)фенил]-сульфониламино]пиримидин-4-ил]окси-3-оксо-1,4-диазепан-1-карбоксилат (585 мг, 0,9788 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 часов, а затем гасили реакцию на холоду насыщенным водным хлоридом аммония (20 мл). После нагревания до комнатной температуры разделяли два слоя и концентрировали органический слой. Очищали неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-10% смесей хлороформ-метанол с получением, в виде белого твердого вещества, *трет*-бутил-6-[2-[[3-(бромметил)фенил]сульфониламино]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-4-ил]окси-3-оксо-1,4-диазепан-1-карбоксилата (311 мг, 41%). ИЭР-МС *m/z* расчет 659,1413, эксперимент 660,7 $(M+1)^+$; время удерживания: 5,7 минуты; способ ЖХ S.

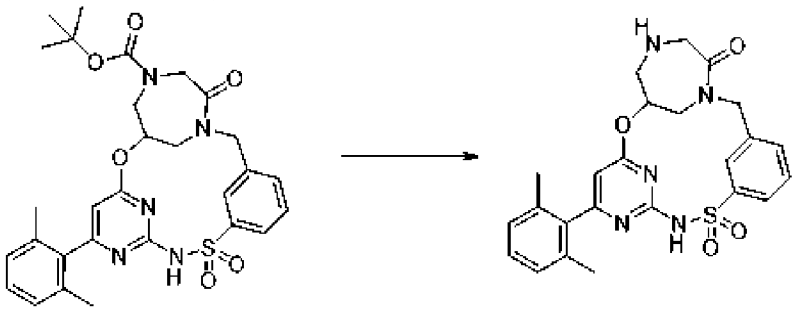
Стадия 11: *трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-8,8,20-триоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-18-карбоксилат (соединение 77)



[00256] В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-6-[2-[[3-(бромметил)фенил]-сульфониламино]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-4-ил]окси-3-оксо-1,4-диазепан-1-карбоксилата (286 мг, 0,4330 ммоль) в безводном ДМФА (22 мл) при 0°C в атмосфере азота по частям добавляли гидрид натрия (173,18 мг, 60% (масс./масс.) в минеральном масле, 4,3300 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 минут, а затем медленно гасили реакцию на холоду, добавляя по каплям насыщенный водный хлорид аммония (30 мл). Экстрагировали продукт этилацетатом (2×75 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-65% смесей гексаны-этилацетат с

получением, в виде белого твердого вещества, *трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-8,8,20-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-18-карбоксилата (177 мг, 68%). ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,10 (s, 1H), 7,63 (d, *J*=40,0 Гц, 4H), 7,24 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,11 (d, *J*=7,5 Гц, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,53 (d, *J*=18,5 Гц, 2H), 4,31-4,17 (m, 2H), 4,03 (t, *J*=15,0 Гц, 2H), 3,76 (t, *J*=12,4 Гц, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,08-2,85 (m, 1H), 2,02 (s, 6H), 1,42 (s, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 579,21515, эксперимент 580,3 (M+1)$^+$; время удерживания: 2,25 минуты; способ ЖХ Т.

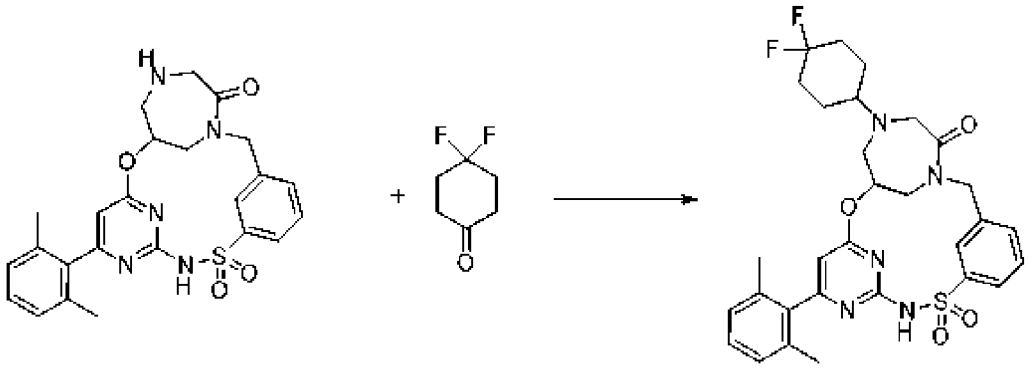
Стадия 12: 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-8,8,20-трион (соединение 76)



[00257] В 20 мл пробирке в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-8,8,20-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-18-карбоксилата (100 мг, 0,1725 ммоль) в безводном диоксане (2,0 мл) добавляли хлороводород в диоксане (1,0 мл, 4,0 М, 4,000 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. После перемешивания в течение 1 часа удаляли летучие вещества при пониженном давлении и сушили твердое вещество в вакууме в течение ночи. Получали целевой 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-8,8,20-трион (гидрохлоридная соль) (89 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,35 (d, *J*=1,9 Гц, 1H), 7,89-7,79 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,12 (d, *J*=7,4 Гц, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,07 (tdd, *J*=11,0, 4,6, 2,4 Гц, 1H), 5,76 (d, *J*=16,2 Гц, 1H), 4,38 (d, *J*=15,1 Гц, 1H), 4,14-4,01 (m, 2H), 3,88 (td, *J*=10,2, 6,3 Гц, 2H), 3,76-3,66 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,51 (dd, *J*=12,5, 11,2 Гц, 1H), 2,07 (s, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 479,16272, эксперимент 480,4 (M+1)$^+$; время удерживания: 0,8 минуты; способ ЖХ А.

Пример 29: Получение соединения 78

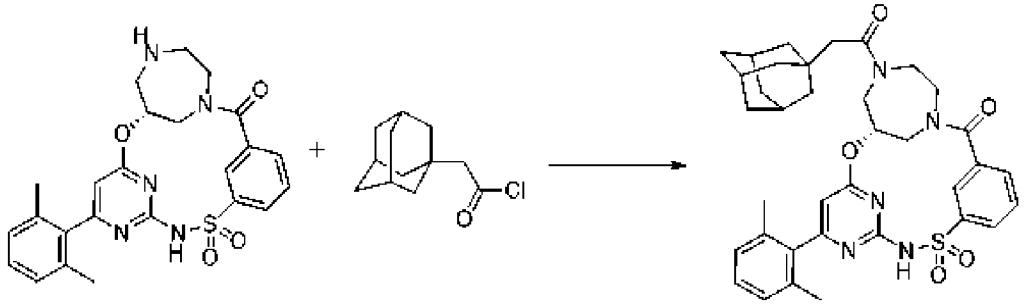
Стадия 1: 18-(4,4-дифторциклогексил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-8,8,20-трион (соединение 78)



[00258] В 4 мл пробирке в перемешиваемый раствор 4,4-дифторциклогексанона (15 мг, 0,1118 ммоль) в безводном 1,2-дихлорэтане (1,0 мл) добавляли 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-8,8,20-трион (гидрохлоридная соль) (12 мг, 0,02326 ммоль), триэтиламин (5 мкл, 0,03587 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (5 мкл, 0,08792 ммоль) в указанном порядке. Перемешивали полученный светло-желтый раствор при температуре окружающей среды в течение 30 минут, затем добавляли цианоборгидрид натрия (14 мг, 0,2228 ммоль) и продолжали перемешивать в течение 13 часов (в течение ночи). Разбавляли неочищенное вещество ДМСО (0,8 мл), фильтровали на микрофильтре и очищали путем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ, элюируя 1-99% смесями ацетонитрила в воде в течение 15 минут (HCl в качестве модификатора). Получали целевой продукт 18-(4,4-дифторциклогексил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-8,8,20-трион (гидрохлоридная соль) (3,0 мг, 20%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,31 (s, 1H), 7,83 (dd, *J*=6,6, 2,4 Гц, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,12 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,11 (t, *J*=10,9 Гц, 1H), 5,79 (d, *J*=16,2 Гц, 1H), 4,45 (каж. q, *J*=14,5 Гц, 1H), 4,13 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 4,09 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 3,90 (dd, *J*=14,8, 10,4 Гц, 2H), 3,62 (t, *J*=11,7 Гц, 2H), 3,24 (d, *J*=14,7 Гц, 1H), 2,31-2,19 (m, 4H), 2,07 (s, 6H), 2,05-1,83 (m, 4H). ИЭР-МС *m/z* расчет 597,2221, эксперимент 598,5 (M+1)$^+$; время удерживания: 1,47 минуты; способ ЖХ А.

Пример 30: Получение соединения 79

Стадия 1: (16*R*)-18-[2-(адамантан-1-ил)ацетил]-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (соединение 79)

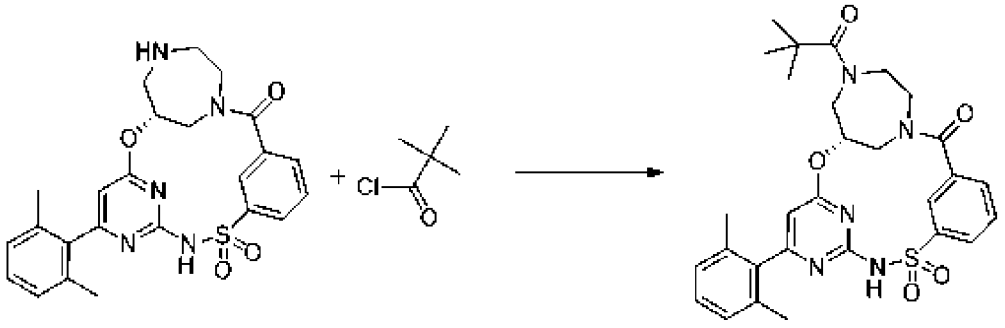


[00259] В перемешиваемый раствор (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-

1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (12 мг, 0,02326 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (15 мкл, 0,08612 ммоль) в безводном дихлорметане (0,6 мл) добавляли 2-(1-адамантил)-ацетилхлорид (6 мг, 0,02821 ммоль) при 0-5°C (баня лед-вода) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 3 часов, затем концентрировали при пониженном давлении и помещали неочищенное вещество в ДМСО (1,0 мл), фильтровали на микрофильтре и очищали путем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ, элюируя 1-99% смесями ацетонитрила в воде в течение 15 минут (HCl в качестве модификатора). Получали целевой продукт (16*R*)-18-[2-(адамантан-1-ил)ацетил]-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (12,1 мг, 79%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,51 (t, *J*=1,7 Гц, 1H), 8,01 (ddt, *J*=6,9, 4,9, 1,8 Гц, 1H), 7,69 (tq, *J*=7,5, 4,0 Гц, 2H), 7,27 (td, *J*=7,6, 4,0 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,24 (d, *J*=20,5 Гц, 1H), 5,72 (dq, *J*=9,9, 5,2 Гц, 0,4H), 5,37 (tt, *J*=10,6, 3,9 Гц, 0,6H), 4,81 (dd, *J*=14,6, 6,0 Гц, 1H), 4,68 (d, *J*=13,3 Гц, 1H), 4,56-4,48 (m, 0,4H), 4,48-4,36 (m, 0,6H), 4,28-4,16 (m, 0,6H), 3,97 (dd, *J*=14,3, 4,4 Гц, 0,6H), 3,71 (dd, *J*=14,9, 3,9 Гц, 0,4H), 3,67-3,54 (m, 1H), 3,53-3,32 (m, 2H), 3,27-3,19 (m, 0,4H), 3,08 (dd, *J*=14,1, 10,9 Гц, 0,6H), 2,53 (d, *J*=13,5 Гц, 0,6H), 2,46 (d, *J*=13,7 Гц, 0,4H), 2,27 (d, *J*=13,7 Гц, 0,41H), 2,12 (s, 6H), 2,03 (d, *J*=13,5 Гц, 0,6H), 1,98 (s, 1H), 1,90-1,76 (m, 5H), 1,75-1,59 (m, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 655,28284, эксперимент 656,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,76 минуты; способ ЖХ А.

Пример 31: Получение соединения 80

Стадия 1: (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-(2,2-диметилпропаноил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (соединение 80)

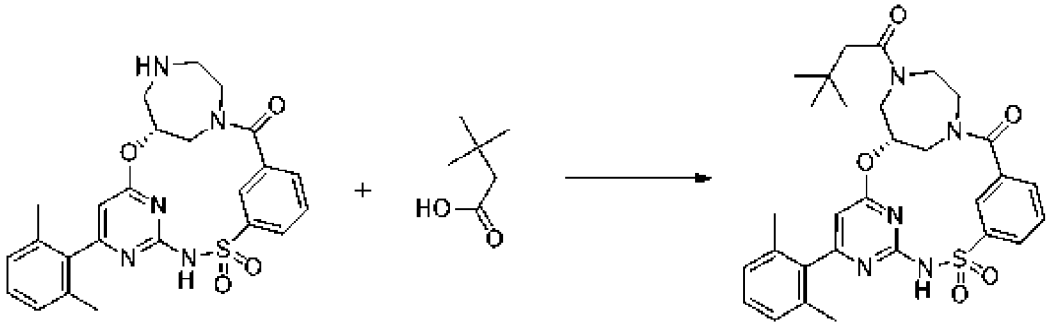


[00260] В перемешиваемый раствор (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (12 мг, 0,02326 ммоль) и триэтиламина (15 мкл, 0,1076 ммоль) в безводном дихлорметане (0,6 мл) добавляли пивалоилхлорид (4 мг, 0,03317 ммоль) при 0-5°C (баня лед-вода) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 3 часов, затем концентрировали при пониженном давлении и помещали неочищенное вещество в ДМСО (1,0 мл), фильтровали на микрофильтре и очищали путем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ, элюируя 1-

99% смесями ацетонитрила в воде в течение 15 минут (HCl в качестве модификатора). Получали целевой продукт (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-(2,2-диметилпропаноил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (10,9 мг, 83%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,48-8,36 (m, 1H), 8,01 (ddd, *J*=5,9, 2,8, 1,7 Гц, 1H), 7,72-7,63 (m, 2H), 7,26 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,14 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,25 (ушир.s, 1H), 5,57 (ушир.s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,53 (d, *J*=13,8 Гц, 1H), 4,41 (dt, *J*=14,3, 7,4 Гц, 1H), 3,80 (d, *J*=14,1 Гц, 1H), 3,64-3,49 (m, 2H), 3,38-3,32 (m, 1H), 3,27-3,14 (m, 1H), 2,11 (s, 6H), 1,35 (s, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 563,2202, эксперимент 564,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,35 минуты; способ ЖХ А.

Пример 32: Получение соединения 81

Стадия 1: (16*R*)-18-(3,3-диметилбутаноил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (соединение 81)

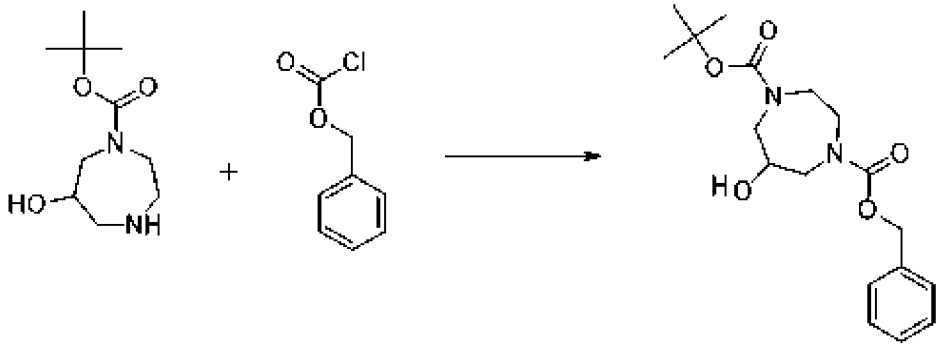


[00261] В перемешиваемый раствор (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (12 мг, 0,02326 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (15 мкл, 0,08612 ммоль) в безводном дихлорметане (0,6 мл) добавляли 3,3-диметилмасляную кислоту (4 мг, 0,03444 ммоль) при 0-5°C (баня лед-вода) в атмосфере азота, затем добавляли гексафторфосфат 3-оксида 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния (11 мг, 0,02893 ммоль) (HATU). Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 3 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Помещали остаток в ДМСО (1,0 мл), фильтровали на микрофильтре и очищали путем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ, элюируя 1-99% смесями ацетонитрила в воде в течение 15 минут (HCl в качестве модификатора). Получали целевой продукт (16*R*)-18-(3,3-диметилбутаноил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (8,6 мг, 64%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,47 (dt, *J*=16,0, 1,5 Гц, 1H), 8,01 (ddt, *J*=7,6, 3,4, 1,8 Гц, 1H), 7,74-7,63 (m, 2H), 7,27 (td, *J*=7,7, 3,4 Гц, 1H), 7,22-7,06 (m, 2H), 6,24 (d, *J*=15,8 Гц, 1H), 5,72 (tt, *J*=9,6, 4,6 Гц, 0,5H), 5,45 (td, *J*=10,3, 5,1 Гц, 0,5H), 4,75 (ddd, *J*=14,6, 6,4, 3,5 Гц, 0,5H), 4,63 (d, *J*=12,8 Гц, 0,5H), 4,56-4,40 (m, 1H), 4,32 (dt, *J*=14,5, 5,1 Гц, 0,5H), 4,17 (ddd, *J*=13,9, 9,7, 6,4 Гц, 0,5H), 3,86 (dd, *J*=14,2, 4,3 Гц,

0,5H), 3,76-3,69 (m, 0,5H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,59-3,41 (m, 1,5H), 3,41-3,32 (m, 0,5H), 3,23 (dt, *J*=13,9, 4,5 Гц, 0,5H), 3,12 (dd, *J*=14,2, 10,9 Гц, 0,5H), 2,52 (d, *J*=14,3 Гц, 0,5H), 2,51 (s, 1H), 2,30 (d, *J*=14,3 Гц, 0,5H), 2,12 (s, 6H), 1,11 (s, 4H), 1,09 (s, 5H). (ротамеры в отношении примерно 5:4) ИЭР-МС *m/z* расчет 577,2359, эксперимент 578,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,46 минуты; способ ЖХ А.

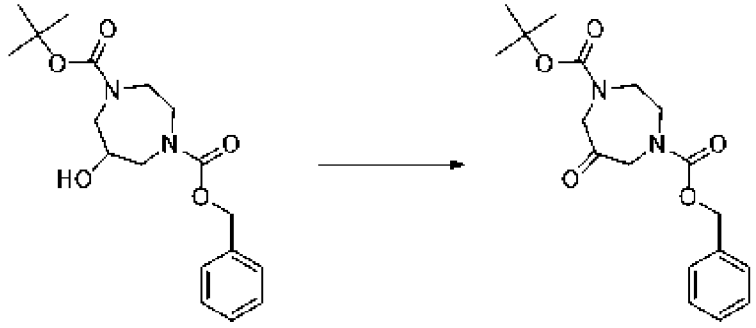
Пример 33: Получение соединения 82

Стадия 1: О4-бензил-О1-*трет*-бутил-6-гидрокси-1,4-диазепан-1,4-дикарбоксилат



[00262] В раствор *трет*-бутил-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилата (1,87 г, 8,6463 ммоль) в безводном дихлорметане (80 мл), охлажденный до 0°С, добавляли триэтиламин (2,0110 г, 2,77 мл, 19,874 ммоль), затем бензилхлорформиат (1,6252 г, 1,36 мл, 9,5268 ммоль). Перемешивали смесь при 0°С в течение 30 минут, затем при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительную порцию бензилхлорформиата (179,25 мг, 150 мкл, 1,0507 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 3 часов. Добавляли этилацетат (250 мл), затем промывали органическую фазу 5% водным бикарбонатом натрия (4х 15 мл) и солевым раствором (1х 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии, нанося его в систему с использованием ДХМ (80 г силикагеля, ДХМ/EtOAc от 100:0 до 25:75), с получением О4-бензил-О1-*трет*-бутил-6-гидрокси-1,4-диазепан-1,4-дикарбоксилата (2,15 г, 71%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 350,1842, эксперимент 373,2 $(M+Na)^+$; время удерживания: 1,875 минуты (способ ЖХ N). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,45-1,47 (m, 9H), 3,02-4,06 (m, 10H), 5,08-5,17 (m, 2H), 7,35-7,36 (m, 5H).

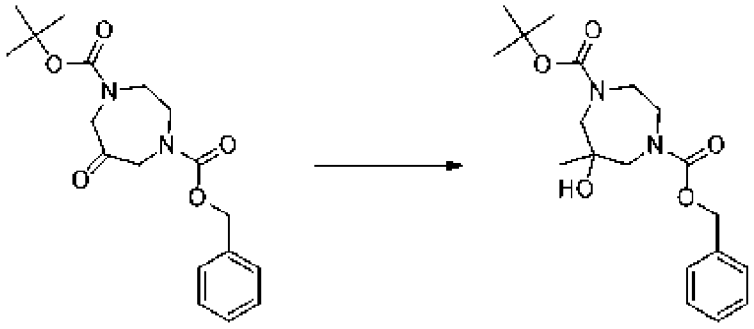
Стадия 2: О4-бензил-О1-*трет*-бутил-6-оксо-1,4-диазепан-1,4-дикарбоксилат



[00263] В раствор О4-бензил-О1-*трет*-бутил-6-гидрокси-1,4-диазепан-1,4-

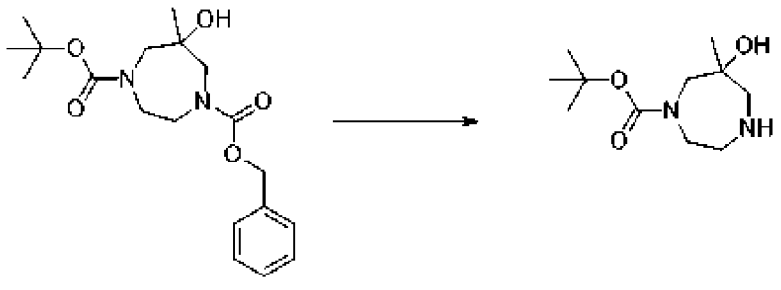
дикарбоксилата (2,03 г, 5,7932 ммоль) в безводном дихлорметане (65 мл), охлажденный до 0°C, добавляли периодинан Десса-Мартина (3,669 г, 8,6504 ммоль). Перемешивали смесь при температуре от 0°C до комнатной в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом (250 мл). Промывали органическую фазу 5% водным бикарбонатом натрия (4×100 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии (наносили в ДХМ) (80 г силикагеля), элюируя смесями 0-20% этилацетата в дихлорметане, с получением О4-бензил-О1-*трет*-бутил-6-оксо-1,4-диазепан-1,4-дикарбоксилата (1,668 г, 83%) в виде желтого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 348,1685, эксперимент 371,2 $(M+Na)^+$; время удерживания: 2,062 минуты (способ ЖХ N).

Стадия 3: О4-бензил-О1-*трет*-бутил-6-гидрокси-6-метил-1,4-диазепан-1,4-дикарбоксилат



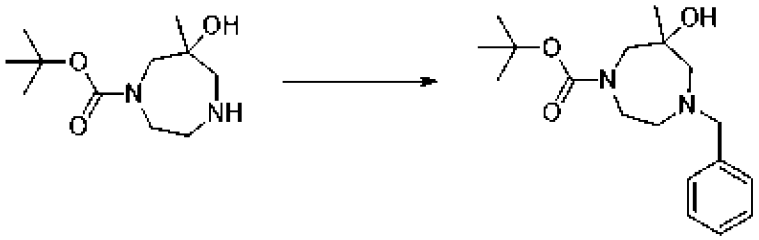
[00264] В раствор О4-бензил-О1-*трет*-бутил-6-оксо-1,4-диазепан-1,4-дикарбоксилата (647 мг, 1,8571 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) при -20°C по каплям добавляли раствор бромида метилмагния (0,760 мл, 3 М в диэтиловом эфире, 2,2800 ммоль). Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры на 2 часа, затем гасили реакцию насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл), разделяли в воде (150 мл) и EtOAc (200 мл). Экстрагировали водный слой EtOAc (2x 100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии (наносили с использованием ДХМ, 40 г силикагеля, ДХМ/EtOAc от 100:0 до 75:25) с получением О4-бензил-О1-*трет*-бутил-6-гидрокси-6-метил-1,4-диазепан-1,4-дикарбоксилата (511 мг, 75%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 364,1998, эксперимент 387,2 $(M+Na)^+$; время удерживания: 2,8 минуты (способ ЖХ H). ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,96-1,07 (m, 3H), 1,26-1,47 (m, 9H), 2,89-3,28 (m, 4H), 3,50-3,78 (m, 4H), 4,81 (d, *J*=3,2 Гц, 1H), 4,98-5,20 (m, 2H), 7,20-7,46 (m, 5H).

Стадия 4: *трет*-бутил-6-гидрокси-6-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



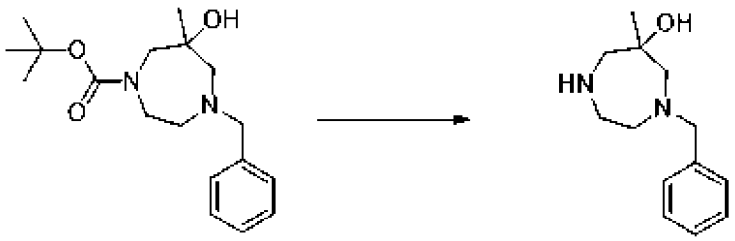
[00265] В раствор O4-бензил-O1-*трет*-бутил-6-гидрокси-6-метил-1,4-диазепан-1,4-дикарбоксилата (100 мг, 0,2744 ммоль) в метаноле (7 мл) добавляли палладий на углеродной подложке (10 мг, 10% (масс./масс.), 0,0094 ммоль) и перемешивали смесь под давлением 1 атм водорода в течение ночи. Затем фильтровали ее через Целит и упаривали фильтрат с получением неочищенного *трет*-бутил-6-гидрокси-6-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (59,4 мг, 89%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 230,16304, эксперимент 231,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,51 минуты; способ ЖХ T.

Стадия 5: *трет*-бутил-4-бензил-6-гидрокси-6-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00266] В раствор *трет*-бутил-6-гидрокси-6-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (62,4 мг, 0,2709 ммоль) и бензальдегида (30,276 мг, 0,029 мл, 0,2853 ммоль) в безводном ДХМ (2 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (65,4 мг, 0,3086 ммоль). Перемешивали полученный раствор при температуре окружающей среды в течение 2 часов, затем добавляли дополнительную порцию триацетоксиборгидрида натрия (33,6 мг, 0,1585 ммоль) и перемешивали еще 2 часа. Разделяли реакционный раствор в насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (15 мл) и дихлорметане (80 мл). Отделяли органический слой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии (наносили в ДХМ) (25 г силикагеля, элюировали 0-30% смесями EtOAc/гексаны) с получением *трет*-бутил-4-бензил-6-гидрокси-6-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (72,3 мг, 81%) в виде бледно-желтой жидкости. ИЭР-МС *m/z* расчет 320,21, эксперимент 321,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,04 минуты; способ ЖХ S.

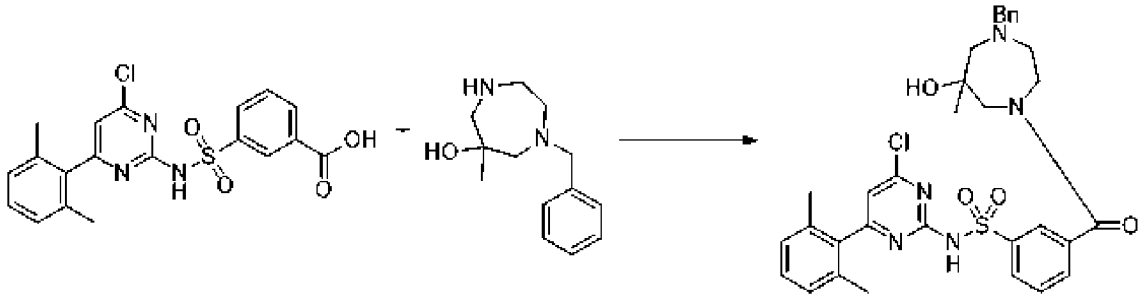
Стадия 6: 1-бензил-6-метил-1,4-диазепан-6-ол



[00267] В раствор *трет*-бутил-4-бензил-6-гидрокси-6-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (72,3 мг, 0,2193 ммоль) в диоксане (1,5 мл) добавляли HCl (0,5 мл, 4 М в диоксане, 2,0000 ммоль). Перемешивали полученный раствор при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Удаляли все растворители при пониженном давлении. Сушили остаток в вакууме в течение 4 часов с получением 1-бензил-6-метил-1,4-

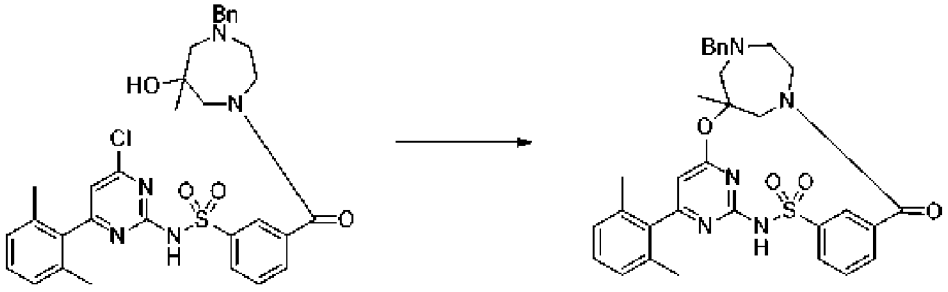
диазепан-6-ола (дигидрохлоридная соль) (64,3 мг, 95%) в виде липкого твердого вещества. Использовали полученный продукт непосредственно на следующей стадии без какой-либо очистки. ИЭР-МС *m/z* расчет 220,15756, эксперимент 221,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,58 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 7: 3-(4-бензил-6-гидрокси-6-метил-1,4-диазепан-1-карбонил)-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамид



[00268] В суспензионный раствор 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (91,8 мг, 0,2197 ммоль) в безводном ДХМ (2 мл) добавляли $SOCl_2$ (1,6310 г, 1 мл, 13,709 ммоль). Грели полученный раствор при 35°C в течение 2 дней. Удаляли все растворители при пониженном давлении. В суспензию 1-бензил-6-метил-1,4-диазепан-6-ола (дигидрохлоридная соль) (64,3 мг, 0,2083 ммоль) в безводном ДХМ (1 мл) при 0°C добавляли полученный выше раствор бензоилхлорида в безводном ДХМ (1 мл). Перемешивали полученный раствор при указанной температуре в течение 30 минут, затем разбавляли реакционный раствор дихлорметаном (100 мл) и добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (15 мл). Отделяли органический слой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии (наносили в ДХМ) (40 г силикагеля, элюировали 0-100% смесями ацетон/гексаны) с получением 3-(4-бензил-6-гидрокси-6-метил-1,4-диазепан-1-карбонил)-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамида (136 мг, 98%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 619,202, эксперимент 620,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,63 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 8: 18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-16-метил-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (соединение 82)

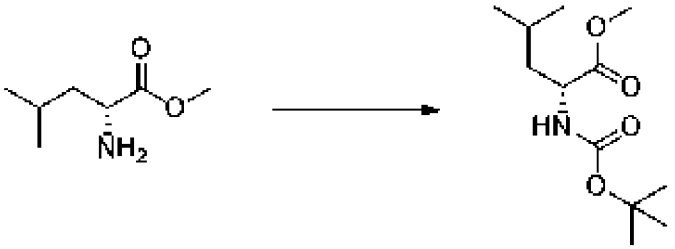


[00269] В раствор 3-(4-бензил-6-гидрокси-6-метил-1,4-диазепан-1-карбонил)-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамида (67 мг, 0,1037 ммоль) в

безводном ТГФ (10 мл) добавляли NaH (47 мг, 1,1751 ммоль). Перемешивали полученный раствор при температуре окружающей среды в течение 8 часов и при 50°C в течение 16 часов. Объединяли полученную реакционную смесь с другой неочищенной смесью, полученной при проведении взаимодействия с использованием такой же навески, и обрабатывали водным раствором бикарбоната натрия (20 мл), затем этилацетатом (100 мл). Отделяли органический слой, промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии (наносили в ДХМ) (40 г силикагеля, элюировали 0-70% смесями ацетон/гексаны) и путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 35% до 65% B, подвижная фаза A=вода (0,1% CF_3CO_2H), подвижная фаза B=ацетонитрил (0,1% CF_3CO_2H)). Объединяли чистые фракции и лиофилизировали с получением соли ТФУК, которую растворяли в воде (5 мл HCl) и снова лиофилизировали с получением 18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-16-метил-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (13 мг, суммарный выход 9%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,49 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (d, *J*=4,6 Гц, 2H), 7,59-7,30 (m, 5H), 7,30-7,17 (m, 1H), 7,11 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,23 (s, 1H), 4,54 (d, *J*=15,0 Гц, 2H), 4,0-3,71 (m, 4H, перекрывается с сигналом воды), 3,52 (d, *J*=15,2 Гц, 2H), 3,35-2,92 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,04 (s, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 583,22534, эксперимент 584,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,96 минуты; способ ЖХ T.

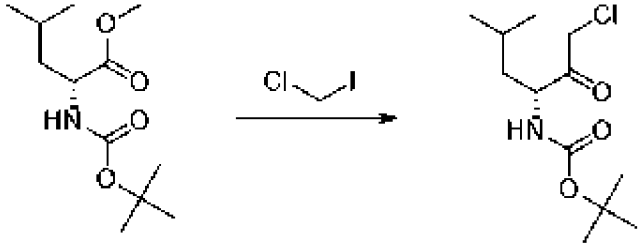
Пример 34: Получение соединения 83 и соединения 84

Стадия 1: метил-(2*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-метилпентаноат



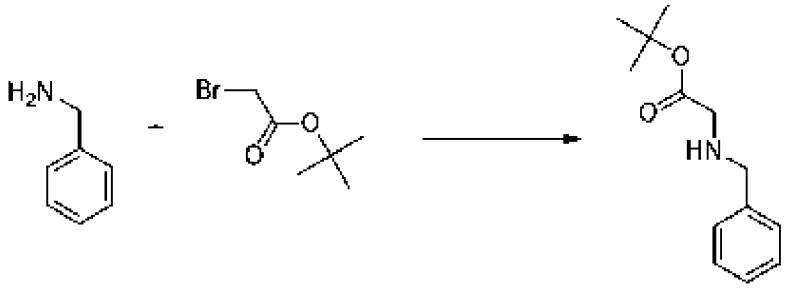
[00270] В раствор метил-(2*R*)-2-амино-4-метилпентаноата (гидрохлоридная соль) (50 г, 269,74 ммоль) в смеси диоксана (313 мл) и водного бикарбоната натрия (1250 мл) при 0°C добавляли Boc-ангидрид (61,814 г, 283,23 ммоль). Перемешивали полученный раствор в течение 20 часов, за это время он нагревался до температуры окружающей среды. Экстрагировали реакционный раствор этилацетатом (3×500 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-(2*R*)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метилпентаноата (64,13 г, 92%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 4,88 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,79-3,67 (m, 3H), 1,76-1,58 (m, 2H), 1,58-1,40 (m, 10H), 0,95 (d, *J*=2,3 Гц, 3H), 0,93 (d, *J*=2,3 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 245,1627, эксперимент 246,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,97 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 2: *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-(2-хлорацетил)-3-метилбутил]карбамат



[00271] В раствор диизопропиламина (52,313 г, 72,456 мл, 516,98 ммоль) в безводном ТГФ (350 мл) при -50°С медленно добавляли *n*-BuLi (207,03 мл, 2,5 М, 517,57 ммоль), затем нагревали реакционную смесь до 0°С и перемешивали еще 30 минут, после чего охлаждали до -78°С. По каплям добавляли полученный раствор LDA через канюлю в предварительно охлажденный раствор метил-(2*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-метилпентаноата (25 г, 96,814 ммоль) и хлор(йод)метана (69,9 г, 388,37 ммоль) в безводном ТГФ (650 мл) при -78°С в течение 35 минут. После завершения добавления дополнительно перемешивали полученный раствор при указанной температуре в течение 1 часа. Медленно добавляли смесь уксусной кислоты (82 мл) и ТГФ (82 мл) для гашения реакции. Нагревали реакционный раствор до 0°С, затем добавляли воду (500 мл) и отделяли органический слой. Экстрагировали водный слой этилацетатом (2×300 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии (наносили в ДХМ) (330 г силикагеля, элюировали 0-15% смесями EtOAc/гексаны) с получением *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-(2-хлорацетил)-3-метилбутил]карбамата (19,19 г, 75%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 5,16-4,75 (m, 1H), 4,64-4,41 (m, 1H), 4,29 (d, *J*=3,0 Гц, 2H), 1,91-1,48 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 0,97 (d, *J*=4,2 Гц, 3H), 0,93 (d, *J*=4,2 Гц, 3H).

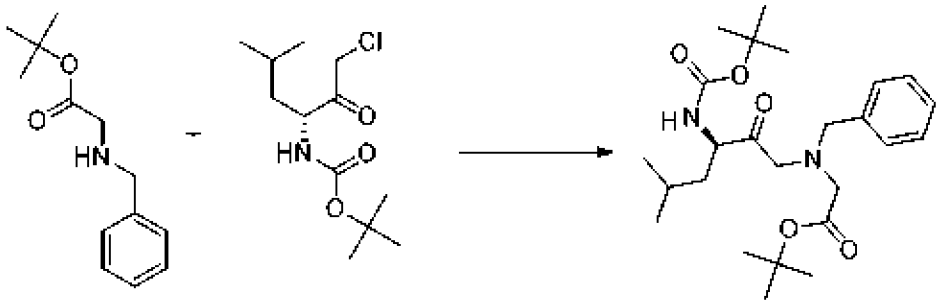
Стадия 3: *трет*-бутил-2-(бензиламино)ацетат



[00272] В раствор фенилметанамина (85 мл, 770,42 ммоль) в толуоле (150 мл) по каплям добавляли *трет*-бутил-2-бромацетат (30 мл, 194,98 ммоль), затем грели смесь при 72°С в течение 1 часа. Выливали смесь в 1 н. раствор гидроксида натрия (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединяли органические фазы, промывали водой (200 мл) и солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 330 г колонки, элюируя 0%-40% смесями этилацетата в гексанах, с получением *трет*-бутил-2-(бензиламино)ацетата (39,9 г, 90%).

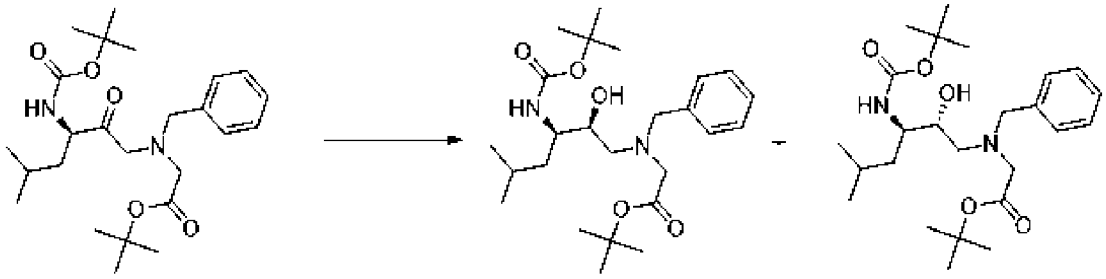
ИЭР-МС *m/z* расчет 221,14159, эксперимент 222,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,93 минуты; способ ЖХ T.

Стадия 4: *трет*-бутил-2-[бензил-[(3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-2-оксогексил]амино]ацетат



[00273] В раствор *трет*-бутил-2-(бензиламино)ацетата (12,04 г, 51,687 ммоль) и *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-(2-хлорацетил)-3-метилбутил]карбамата (15,725 г, 56,637 ммоль) в безводном ДМФА (110 мл) добавляли бикарбонат натрия (11,6 г, 138,08 ммоль), затем йодид натрия (5,08 г, 33,891 ммоль). Перемешивали полученный раствор при температуре окружающей среды в течение 17 часов, после чего добавляли воду (400 мл). Экстрагировали раствор диэтиловым эфиром (2×400 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии (наносили в ДХМ) (330 г силикагеля, элюировали 0-15% смесями EtOAc/гексаны) с получением *трет*-бутил-2-[бензил-[(3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-2-оксогексил]амино]ацетата (22,85 г, 85%) в виде бледно-желтой жидкости. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,66-6,79 (m, 5H), 5,12-4,85 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,96-3,76 (m, 2H), 3,76-3,54 (m, 2H), 3,36 (d, *J*=1,5 Гц, 2H), 1,91-1,52 (m, 2H), 1,52-1,33 (m, 18H), 1,31-1,23 (m, 1H), 0,94 (d, *J*=6,5 Гц, 3H), 0,88 (d, *J*=6,5 Гц, 3H). ИЭР-МС $_{m/z}$ расчет 448,29373, эксперимент 449,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 5,04 минуты; способ ЖХ S.

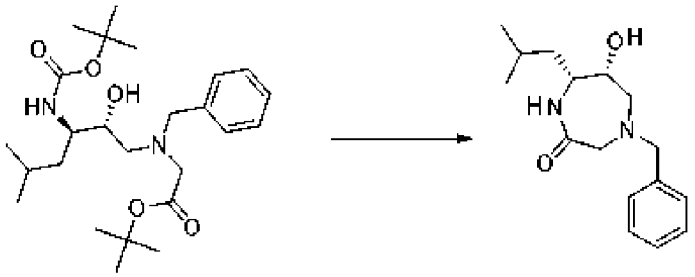
Стадия 5: *трет*-бутил-2-[бензил-[(2*S*,3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-гидрокси-5-метилгексил]амино]ацетат и *трет*-бутил-2-[бензил-[(2*R*,3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-гидрокси-5-метилгексил]амино]ацетат



[00274] В раствор *трет*-бутил-2-[бензил-[(3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-2-оксогексил]амино]ацетата (21,93 г, 48,886 ммоль) в MeOH (220 мл) при 0°C добавляли боргидрид натрия (3,745 г, 98,989 ммоль) (внутренняя температура <24°C). Перемешивали реакционный раствор при 0°C в течение 20 минут. Добавляли воду (250 мл). Экстрагировали раствор этилацетатом (2×400 мл). Сушили объединенные органические

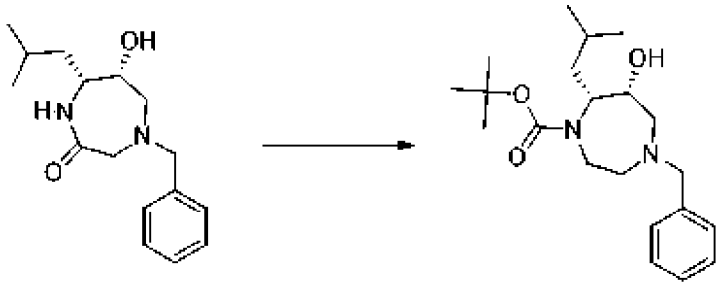
слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Добавляли бензол (2×100 мл) и концентрировали в вакууме для удаления воды. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии (наносили в ДХМ) (330 г силикагеля, элюировали 0-20% смесями EtOAc/гексаны) с получением *трет*-бутил-2-[бензил-[(2*S*,3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-гидрокси-5-метилгексил]амино]ацетата (15,13 г, 65%) (более полярный изомер) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 450,3094, эксперимент 451,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,74 минуты (способ ЖХ S); ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,51-7,06 (m, 5H), 4,63 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 3,87 (d, *J*=13,5 Гц, 1H), 3,69 (d, *J*=13,5 Гц, 1H), 3,64-3,46 (m, 2H), 3,19 (d, *J*=1,8 Гц, 2H), 2,84 (d, *J*=13,1 Гц, 1H), 2,54 (dd, *J*=13,0, 9,8 Гц, 1H), 1,78-1,54 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,42-1,27 (m, 2H), 0,91 (d, *J*=4,3 Гц, 3H), 0,89 (d, *J*=4,3 Гц, 3H); и *трет*-бутил-2-[бензил-[(2*R*,3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-гидрокси-5-метилгексил]амино]ацетата (4,36 г, 19%) (менее полярный изомер) в виде бледно-желтого маслянистого вещества, ИЭР-МС *m/z* расчет 450,3094, эксперимент 451,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,73 минуты (способ ЖХ S); ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,48-7,04 (m, 5H), 4,76 (d, *J*=9,9 Гц, 1H), 3,89 (d, *J*=13,5 Гц, 1H), 3,77-3,32 (m, 4H), 3,19 (d, *J*=5,2 Гц, 2H), 2,73 (dd, *J*=13,1, 3,2 Гц, 1H), 2,52 (dd, *J*=13,1, 10,7 Гц, 1H), 1,78-1,49 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,40 (s, 9H), 1,07-0,69 (m, 6H).

Стадия 6: (6*R*,7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-2-он



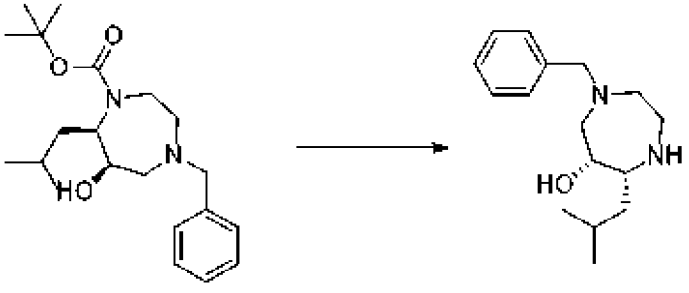
[00275] К *трет*-бутил-2-[бензил-[(2*R*,3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-гидрокси-5-метилгексил]амино]ацетату (4,36 г, 9,6758 ммоль) добавляли HCl (100 мл, 4 М в диоксане, 400,00 ммоль). Перемешивали полученный раствор при температуре окружающей среды в течение 24 часов. Затем удаляли растворители при пониженном давлении. Растворяли остаток в безводном EtOH (200 мл). Перемешивали полученный раствор при 50°C в течение 6 часов. Затем добавляли ТЭА (9,8010 г, 13,5 мл, 96,857 ммоль) и продолжали взаимодействие в течение 15 часов при 50°C. Удаляли все растворители при пониженном давлении. Растворяли остаток в этилацетате (500 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой этилацетатом (100 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии (наносили в ДХМ) (120 г силикагеля, элюировали 0-100% смесями EtOAc/гексаны) с получением (6*R*,7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-2-она (2,19 г, 81%) в виде белой твердой пены. ИЭР-МС *m/z* расчет 276,18378, эксперимент 277,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,08 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 7: *трет*-бутил-(6*R*,7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00276] В раствор (6*R*,7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-2-она (2,19 г, 7,5595 ммоль) в безводном ТГФ (76 мл) очень медленно добавляли LAH (1,72 г, 45,318 ммоль). Грели суспензионный раствор при 40°C в атмосфере аргона в течение 16 часов. Охлаждали реакционный раствор до 0°C, затем по каплям добавляли воду (1,7 мл), после чего добавляли 15% водный раствор NaOH (1,7 мл) и воду (5,1 мл). Добавляли ТГФ (80 мл) и перемешивали суспензию при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Фильтровали суспензию через Целит и промывали ТГФ (100 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного аминоспирта в виде бесцветной жидкости, которую растворяли в смеси диоксана (40 мл) и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (40 мл). Добавляли Boc-ангидрид (2,09 г, 9,5763 ммоль) и перемешивали полученный раствор при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Затем добавляли дополнительную порцию Boc-ангидрида (0,43 г, 1,9702 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 8 часов. Добавляли воду (50 мл) и этилацетат (100 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой этилацетатом (2×100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии (наносили в гексане) (120 г силикагеля, элюировали 0-15% смесями EtOAc/гексаны) с получением *трет*-бутил-(6*R*,7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (1,9399 г, 65%) в виде бесцветной жидкости. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,48-7,09 (m, 5H), 4,35 (s, 1H), 4,13-3,74 (m, 2H), 3,65 (t, *J*=2,6 Гц, 2H), 3,52 (d, *J*=15,1 Гц, 1H), 3,14-2,75 (m, 2H), 2,68 (d, *J*=12,3 Гц, 1H), 2,46-2,10 (m, 2H), 1,69-1,44 (m, 2H), 1,43-1,21 (m, 10H), 0,95-0,77 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 362,25696, эксперимент 363,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,86 минуты; способ ЖХ Т.

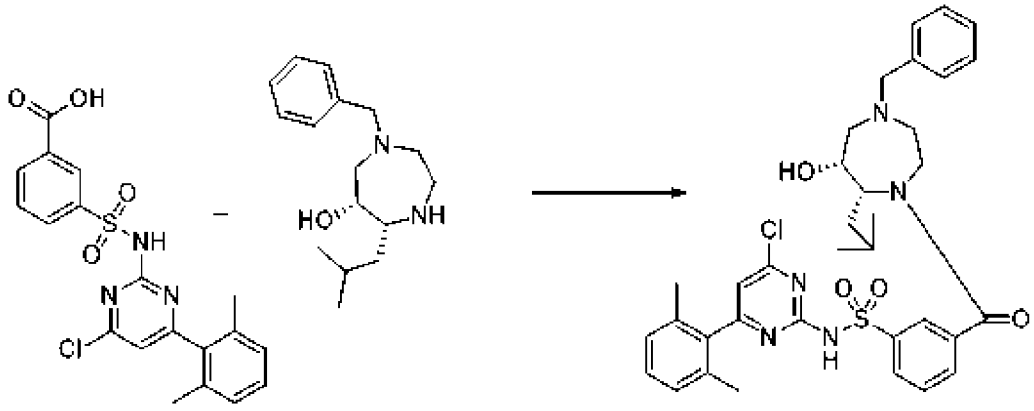
Стадия 8: (5*R*,6*R*)-1-бензил-5-изобутил-1,4-диазепан-6-ол



[00277] В 100 мл круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-(6*R*,7*R*)-4-бензил-6-

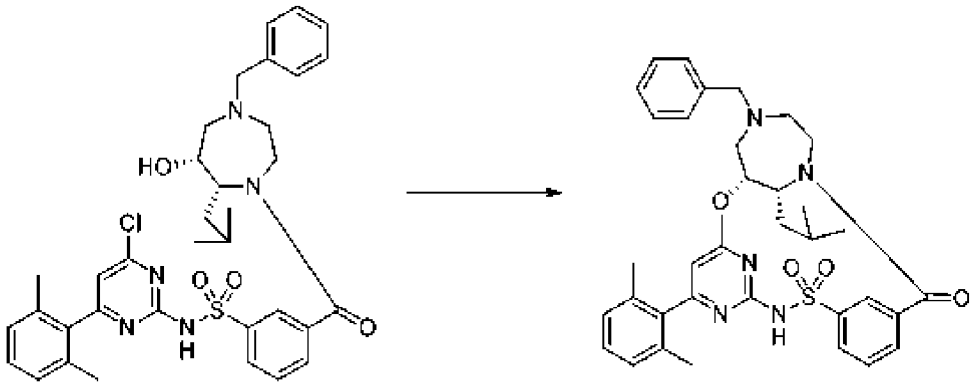
гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (465 мг, 1,283 ммоль), диоксан (4 мл) и HCl (4 мл, 4 М, 16,00 ммоль) (4М раствор в диоксане). Перемешивали смесь при к.т. в течение 2 часов (конверсия согласно ЖХМС составляла примерно 30%). Добавляли дополнительную порцию HCl (4 мл, 4 М, 16,00 ммоль) и перемешивали раствор при к.т. в течение 3 часов. Удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Обрабатывали остаток диэтиловым эфиром, ДХМ и гексанами и выпаривали растворители. Повторяли указанную процедуру до получения твердого вещества. Сушка в вакууме приводила к получению (5*R*,6*R*)-1-бензил-5-изобутил-1,4-диазепан-6-ола (дигидрохлоридная соль) (492 мг, 100%) в виде серого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 +10% D_2O) δ 7,59-7,46 (m, 5H), 4,47-4,29 (m, 2H), 3,75-3,46 (m, 6H), 1,69-1,51 (m, 2H), 1,51-1,34 (m, 1H), 0,97-0,82 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 262,2045, эксперимент 263,26 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,48 минуты, способ ЖХ А.

Стадия 9: 3-[(6*R*,7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбонил]-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамид



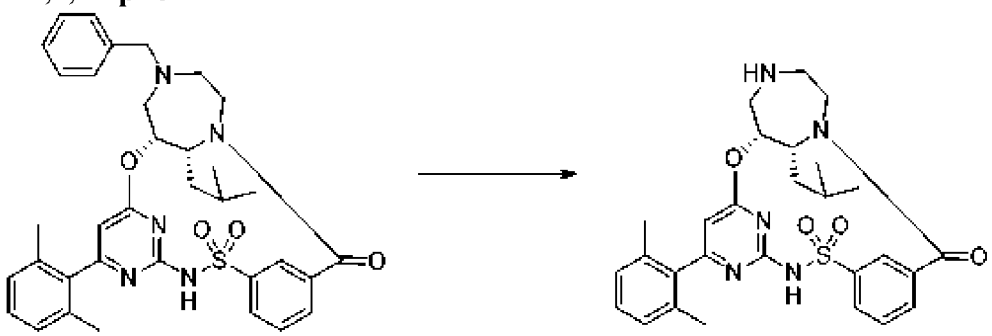
[00278] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали (5*R*,6*S*)-1-бензил-5-изобутил-1,4-диазепан-6-ол (дигидрохлоридная соль) (492 мг, 1,282 ммоль), безводный ДМФА (9 мл) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (535 мг, 1,280 ммоль). После растворения реагентов охлаждали смесь на ледяной бане. Добавляли DIEA (1,5 мл, 8,612 ммоль) и HATU (590 мг, 1,552 ммоль) и перемешивали смесь при 0°C в течение 2 часов. Выливали реакционную смесь в лимонную кислоту (50 мл, 10% (масс./об.), 26,02 ммоль) (10% водная), охлажденную во льду. Отфильтровывали полученное белое твердое вещество и промывали водой. Очищали твердое вещество (1,03 г) путем флэш-хроматографии на силикагеле (80 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 2% метанола, получали 3-[(6*R*,7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбонил]-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамид (275 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 661,24896, эксперимент 662,43 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,45 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 10: (16*R*,21*R*)-18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (соединение 84)



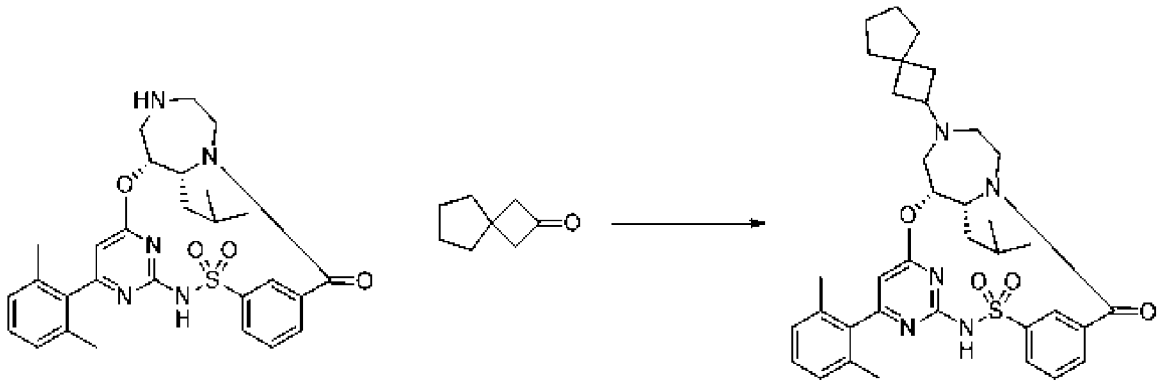
[00279] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали 3-[(6*S*,7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбонил]-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамид (275 мг, 0,4153 ммоль) и безводный ДМФА (25 мл). В раствор добавляли NaH (133 мг, 60% (масс./масс.), 3,325 ммоль) и перемешивали смесь в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 3 дней. Охлаждали 10% водный раствор лимонной кислоты (100 мл, 10% (масс./об.), 52,05 ммоль) во льду и выливали реакционную смесь в ДМФА в холодный раствор лимонной кислоты при перемешивании. Добавляли небольшую порцию солевого раствора и экстрагировали полученную суспензию твердого вещества EtOAc (3×30 мл). Первая экстракция приводила к получению эмульсии, вызванному наличием очень мелкодисперсного твердого вещества, которое удаляли фильтрованием. После сушки над сульфатом натрия выпаривание растворителей приводило к получению остатка, который растворяли в ДХМ, содержащем небольшое количество метанола, и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (24 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 10% за 50 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 3-5% метанола в виде нескольких широких пиков. Объединяли все фракции, содержащие продукт, и выпаривали растворители с получением остатка, который превращался в беловатое твердое вещество после нескольких циклов растирания/выпаривания с использованием смесей ДХМ/гексаны. (16*R*,21*R*)-18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (93 мг, 35%). ИЭР-МС *m/z* расчет 625,2723, эксперимент 626,53 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,34 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 11: (16*R*,21*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион



[00280] В 100 мл колбу помещали (21*R*)-18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (85 мг, 0,1331 ммоль) и MeOH (20 мл). Барботировали раствор азотом. Добавляли $Pd(OH)_2$ (45 мг, 20% (масс./масс.), 0,06409 ммоль) и перемешивали раствор в атмосфере водорода (из баллона) в течение 17 часов. Продували раствор азотом. Удаляли катализатор, фильтруя через Целит, и концентрировали фильтрат. Растворяли остаток в смеси ДХМ/MeOH и фильтровали раствор. Выпаривание растворителя приводило к получению (16*R*,21*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (70 мг, 98%) в виде беловатого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 535,22534, эксперимент 536,49 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,07 минуты; способ ЖХ А.

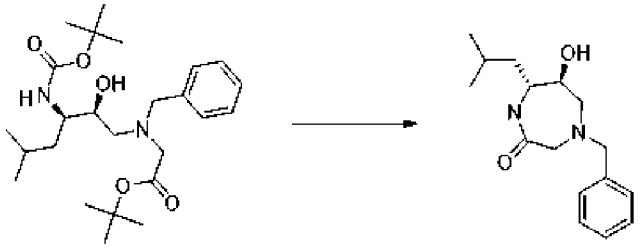
Стадия 12: (16*R*,21*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-18-{спиро[3,4]октан-2-ил}-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 83)



[00281] В 4 мл пробирку помещали (21*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (15 мг, 0,02800 ммоль), безводный ДХМ (400 мкл), спиро[3,4]октан-2-он (20 мг, 0,1611 ммоль) и уксусную кислоту (12 мкл, 0,2110 ммоль). Недолго продували пробирку азотом, закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение порядка 10 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (20 мг, 0,09437 ммоль). Продували пробирку азотом, закрывали и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 14 часов. Добавляли метанол (25 мкл). Упаривали фазу в ДХМ и помещали остаток в ДМСО (1 мл). Проводили микрофильтрование раствора и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора с получением (16*R*,21*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-18-{спиро[3,4]октан-2-ил}-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (9,7 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 643,3192, эксперимент 644,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,4 минуты; способ ЖХ А.

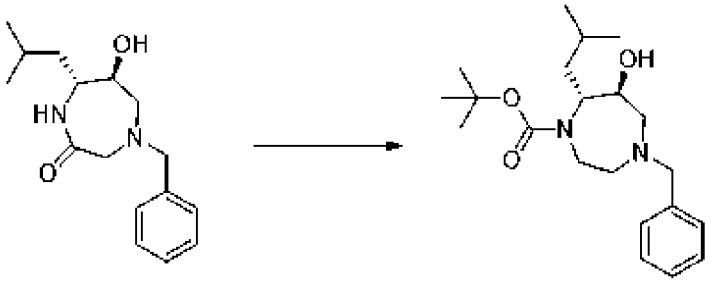
Пример 35: Получение соединения 85 и соединения 86

Стадия 1: (6*S*,7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-2-он



[00282] К *трет*-бутил-2-[бензил-[(2*S*,3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-гидрокси-5-метилгексил]амино]ацетату (15,13 г, 33,577 ммоль) добавляли HCl (335 мл, 4 М, 1,3400 моль). Перемешивали полученный раствор при температуре окружающей среды в течение 24 часов. Затем удаляли все растворители при пониженном давлении. Растворяли остаток в безводном EtOH (700 мл). Перемешивали полученный раствор при 50°C в течение 21 часа. Затем добавляли ТЭА (33,977 г, 46,800 мл, 335,77 ммоль) и продолжали перемешивать реакционную смесь в течение 7,5 часа при 50°C. Удаляли все растворители при пониженном давлении. Растворяли остаток в этилацетате (800 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (200 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой этилацетатом (200 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии (наносили в ДХМ) (220 г силикагеля, элюировали 0-100% смесями EtOAc/гексаны) с получением (6*S*,7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-2-она (7,33 г, 77%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 276,18378, эксперимент 277,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,17 минуты; способ ЖХ S.

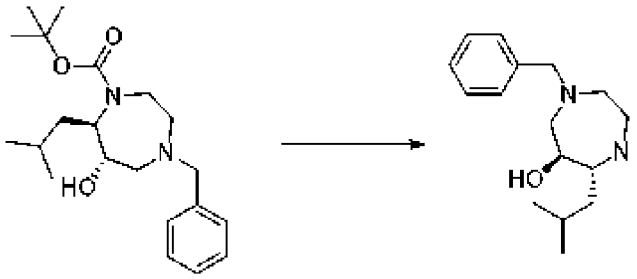
Стадия 2: *трет*-бутил-(6*S*,7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00283] В раствор (6*S*,7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-2-она (7,33 г, 25,673 ммоль) в безводном ТГФ (260 мл) очень медленно добавляли LAH (5,86 г, 154,40 ммоль). Грели суспензионный раствор при 40°C в атмосфере аргона в течение 16 часов. Охлаждали реакционный раствор до 0°C, затем по каплям добавляли воду (5,9 мл), после чего добавляли 15% водный раствор NaOH (5,9 мл) и воду (17,7 мл). Добавляли ТГФ (200 мл) и перемешивали суспензионный раствор при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Фильтровали суспензию через Целит и промывали ТГФ (100 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного

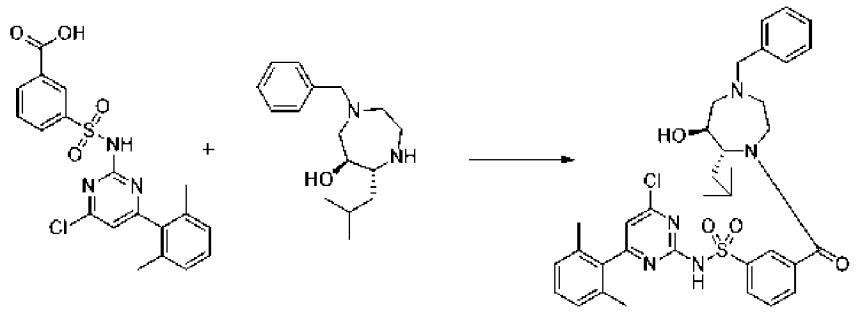
аминоспирта в виде бесцветной жидкости, которую растворяли в смеси диоксана (130 мл) и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (130 мл). Добавляли Boc-ангидрид (5,6 г, 25,659 ммоль). Перемешивали полученный раствор при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Добавляли воду (100 мл) и этилацетат (200 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой этилацетатом (2×200 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии (наносили в гексане) (330 г силикагеля, элюировали 0-30% EtOAc) с получением *трет*-бутил-(6*S*,7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (6,5889 г, 68%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ 7,48-7,05 (m, 5H), 5,00 (dd, *J*=16,2, 6,3 Гц, 1H), 3,99-3,35 (m, 5H), 2,91-2,53 (m, 3H), 2,23 (dt, *J*=12,3, 8,4 Гц, 2H), 1,61-1,17 (m, 12H), 1,00-0,71 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 362,25696, эксперимент 363,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,86 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 3: (5*R*,6*S*)-1-бензил-5-изобутил-1,4-диазепан-6-ол



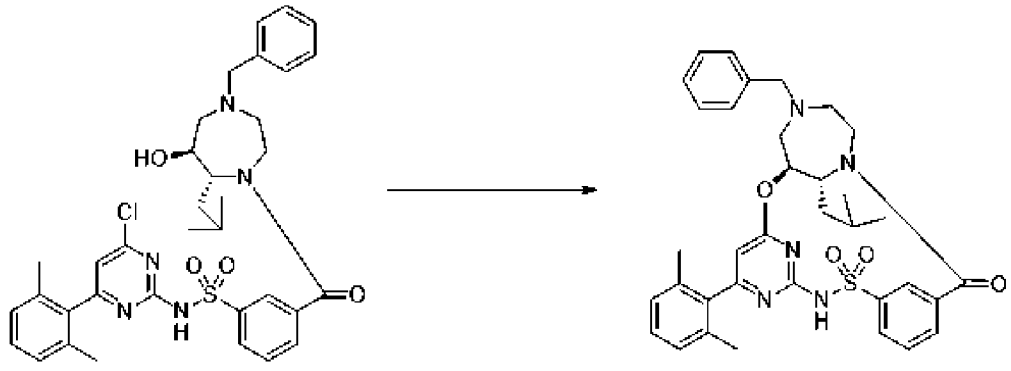
[00284] В 100 мл круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-(6*S*,7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (456 мг, 1,258 ммоль), диоксан (4 мл) и HCl (4 мл, 4 М, 16,00 ммоль) (4М раствор в диоксане). Перемешивали смесь при к.т. в течение 3 часов. Добавляли дополнительную порцию HCl (4 мл, 4 М, 16,00 ммоль) и перемешивали раствор при к.т. в течение 3 часов. Удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Обрабатывали твердое вещество ДХМ и гексанами и выпаривали гексаны и растворители. Повторяли указанную процедуру 3 раза. Сушка в вакууме приводила к получению (5*R*,6*S*)-1-бензил-5-изобутил-1,4-диазепан-6-ола (дигидрохлоридная соль) (425 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+10% D_2O) δ 7,64-7,44 (m, 5H), 4,46 (d, *J*=13,1 Гц, 1H), 4,32 (d, *J*=13,1 Гц, 1H), 4,07 (dd, *J*=6,8, 2,7 Гц, 1H), 3,68 (d, *J*=13,9 Гц, 1H), 3,62-3,35 (m, 5H), 3,29 (d, *J*=14,1 Гц, 1H), 1,63 (p, *J*=6,6 Гц, 1H), 1,44 (qt, *J*=14,2, 7,1 Гц, 2H), 0,90 (2 перекрывающихся дублета, *J*=5,9 Гц, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 262,2045, эксперимент 263,26 (M+1)+; время удерживания: 0,5 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 4: 3-[(6*S*,7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбонил]-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамид



[00285] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали (5*R*,6*R*)-1-бензил-5-изобутил-1,4-диазепан-6-ол (дигидрохлоридная соль) (425 мг, 1,255 ммоль), безводный ДМФА (9 мл) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (527 мг, 1,261 ммоль). Охлаждали суспензию на ледяной бане. Добавляли DIEA (1,5 мл, 8,612 ммоль) (все твердые вещества растворялись за 1-2 минуты), затем HATU (591 мг, 1,554 ммоль) и перемешивали смесь при 0°C в течение 20 минут. Выливали реакционную смесь в лимонную кислоту (50 мл, 10% (масс./об.), 26,02 ммоль) (10% водная), охлажденную во льду. Отфильтровывали полученное белое твердое вещество и промывали водой. Растворяли влажное твердое вещество в ДХМ, сушили над сульфатом натрия и выпаривали растворитель. Очищали полученное твердое вещество (903 мг) путем флэш-хроматографии на силикагеле (80 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 2% метанола, получали 3-[(6*S*,7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбонил]-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамид (546 мг, 65%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 661,24896, эксперимент 662,46 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,47 минуты; способ ЖХМС А.

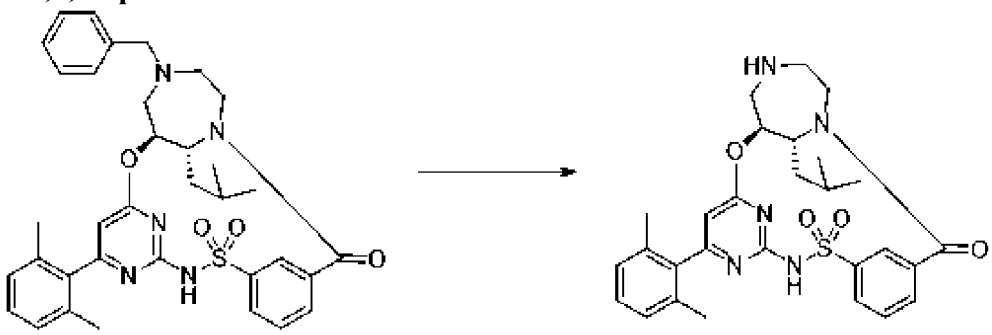
Стадия 5: (16*S*,21*R*)-18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 86)



[00286] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали 3-[(6*R*,7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбонил]-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамид (546 мг, 0,8245 ммоль) и безводный ДМФА (50 мл). В раствор за один раз добавляли NaH (278 мг, 60% (масс./масс.), 6,951 ммоль) (60% масляная суспензия) и перемешивали смесь в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 17 часов. Охлаждали 10% водный раствор лимонной кислоты (200

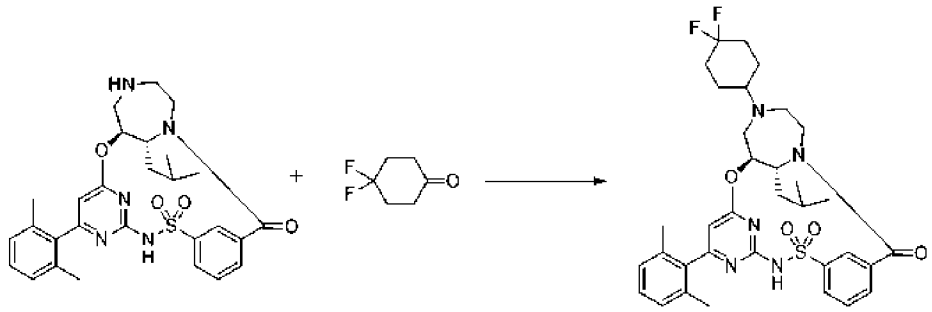
мл, 10% (масс./об.), 104,1 ммоль) во льду и выливали реакционную смесь в ДМФА в холодный раствор лимонной кислоты при перемешивании. Отфильтровывали полученное твердое вещество (продолжительное фильтрование). Обрабатывали фильтрат, содержащий смесь 40:60 продукта и димерных примесей, 50 мл солевого раствора и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). После сушки над сульфатом натрия выпаривание растворителей приводило к получению остатка, который растворяли в ДХМ, содержащем небольшое количество метанола, и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (40 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 10% за 60 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 3% метанола. Выпаривание растворителей приводило к получению (16*S*,21*R*)-18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (25 мг, 5%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 625,2723, эксперимент 626,53 (M+1)$^+$; время удерживания: 1,29 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 6: (16*S*,21*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион



[00287] В 100 мл колбу помещали (21*R*)-18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (21 мг, 0,03255 ммоль) и MeOH (10 мл). Барботировали раствор азотом. Добавляли $Pd(OH)_2$ (30 мг, 20% (масс./масс.), 0,04273 ммоль) и перемешивали раствор в атмосфере водорода (из баллона) в течение 17 часов. Продували раствор азотом. Удаляли катализатор, фильтруя через Целит, и концентрировали фильтрат. Растворяли остаток в смеси ДХМ/MeOH и фильтровали раствор через шприцевой фильтр. Выпаривание растворителя приводило к получению (16*S*,21*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (18 мг, 103%) в виде беловатого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 535,22534, эксперимент 536,45 (M+1)$^+$; время удерживания: 1,07 минуты; способ ЖХ А.

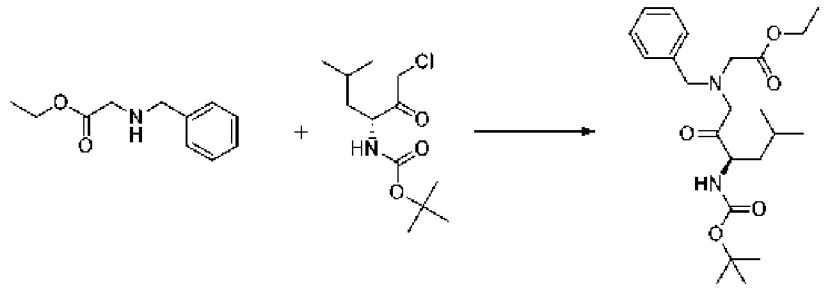
Стадия 7: (16*S*,21*R*)-18-(4,4-дифторциклогексил)-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 85)



[00288] В 4 мл пробирку помещали (21*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (9 мг, 0,01680 ммоль), безводный ДХМ (200 мкл), 4,4-дифторциклогексанон (18 мг, 0,1342 ммоль) и уксусную кислоту (10 мкл, 0,1758 ммоль). Недолго продували пробирку азотом, закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение порядка 15 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (10 мг, 0,04718 ммоль). Продували пробирку азотом, закрывали и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 15 часов. Добавляли немного метанола. Выпаривали ДХМ и помещали остаток в ДМСО (1 мл). Проводили микрофильтрование раствора и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора с получением (16*S*,21*R*)-18-(4,4-дифторциклогексил)-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (0,6 мг, 5%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 653,2847, эксперимент 654,51 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,27 минуты; способ ЖХ А.

Пример 36: Получение соединения 87, соединения 84, соединения 88 и соединения 89

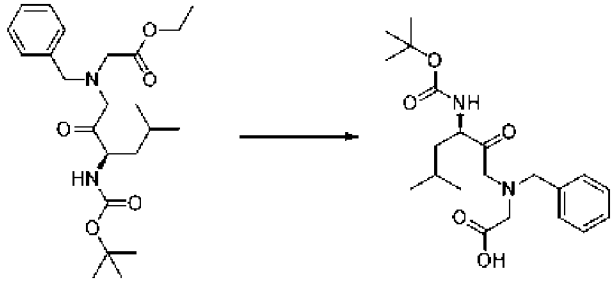
Стадия 1: этил-2-[бензил-[(3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-2-оксогексил]амино]ацетат



[00289] Растворяли *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-(2-хлорацетил)-3-метилбутил]карбамат (4 г, 15,165 ммоль) в ДМФА (25 мл) при КТ. Добавляли этил-2-(бензиламино)ацетат (гидрохлоридная соль) (2,93 г, 12,756 ммоль), затем бикарбонат натрия (3,83 г, 45,592 ммоль) и йодид натрия (1,13 г, 0,3082 мл, 7,5387 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 5 часов. Затем разделяли ее в EtOAc (~ 60 мл) и воде (50 мл). Еще раз экстрагировали водный слой EtOAc. Промывали объединенные органические слои водой, солевым раствором и сушили над сульфатом натрия, а затем фильтровали и

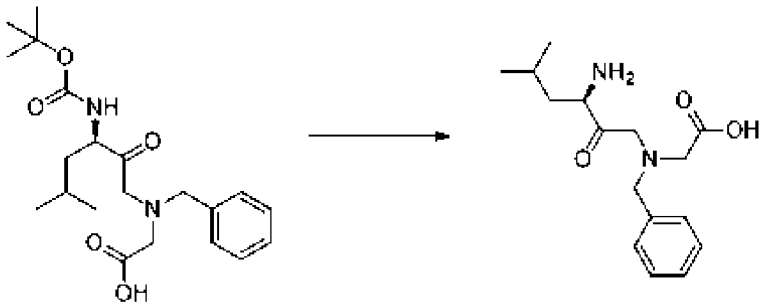
концентрировали. Очищали остаток на колонке с силикагелем (0-15% EtOAc/гексаны, визуализировали соединение при помощи йода) с получением этил-2-[бензил-[(3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-2-оксогексил]амино]ацетата (5 г, 74%) в виде светло-желтоватого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 420,26242, эксперимент 421,7 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,02 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 2: 2-[бензил-[(3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-2-оксогексил]амино]уксусная кислота



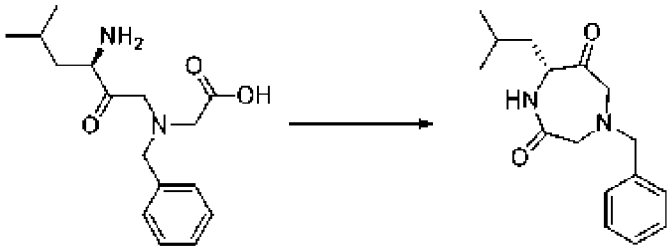
[00290] Растворяли этил-2-[бензил-[(3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-2-оксогексил]амино]ацетат (5 г, 11,889 ммоль) в ТГФ (50 мл) и MeOH (15 мл). Охлаждали смесь на бане с ледяной водой. При помощи пипетки добавляли гидрат LiOH (711,79 мг, 29,722 ммоль) в воде (25 мл). Удаляли охлаждающую баню. Перемешивали смесь в течение 30 минут. Добавляли воду (100 мл), затем EtOAc (50 мл). Добавляли 3 н. HCl, доводя pH до 2. Разделяли слои. Промывали слой в этилацетате солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Обрабатывали остаток толуолом (30 мл x 2) и дважды концентрировали с получением желтого остатка 2-[бензил-[(3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-2-оксогексил]амино]уксусной кислоты (5 г, 107%). ИЭР-МС *m/z* расчет 392,2311, эксперимент 393,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,68 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 3: 2-[[(3*R*)-3-амино-5-метил-2-оксогексил]бензиламино]уксусная кислота



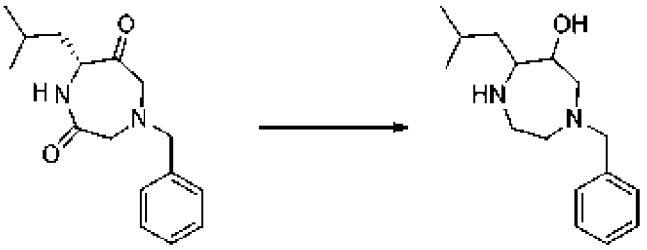
[00291] Суспендировали 2-[бензил-[(3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-2-оксогексил]амино]уксусную кислоту (5 г, 12,739 ммоль) в ДХМ (10 мл). Добавляли HCl (20 мл, 4 М раствор в диоксане, 80,000 ммоль). Перемешивали смесь при КТ в течение 2,5 часа. Затем ее концентрировали для удаления большинства летучих веществ. Помещали остаток в глубокий вакуум на 2 часа с получением 2-[[(3*R*)-3-амино-5-метил-2-оксогексил]бензиламино]уксусной кислоты (4,5 г, 121%). ИЭР-МС *m/z* расчет 292,17868, эксперимент 293,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,52 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 4: (7*R*)-4-бензил-7-изобутил-1,4-диазепан-2,6-дион



[00292] Растворяли 2-[[(3*R*)-3-амино-5-метил-2-оксогексил]бензиламино]уксусную кислоту (дигидрохлоридная соль) (4,5 г, 12,319 ммоль) в ДМФА (300 мл) при КТ. Добавляли HOAt (1,98 г, 14,547 ммоль), затем HATU (5,62 г, 14,781 ммоль). Перемешивали смесь при КТ в течение 1 часа. По каплям добавляли DIEA (4,8230 г, 6,5 мл, 37,317 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в атмосфере азота в течение 13 часов. Добавляли воду (200 мл). Экстрагировали смесь EtOAc (150 мл X 3). Концентрировали объединенные органические слои. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 5-90% с получением (7*S*)-4-бензил-7-изобутил-1,4-диазепан-2,6-диона (1,6 г, 42%) в виде желтоватого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,42-7,16 (m, 5H), 7,01 (s, 1H), 5,05-4,77 (m, 1H), 3,87-3,50 (m, 3H), 3,50-3,07 (m, 3H), 1,82-1,53 (m, 2H), 1,51-1,29 (m, 1H), 0,91 (d, *J*=6,2 Гц, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 274,16812, эксперимент 275,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,89 минуты; способ ЖХ T.

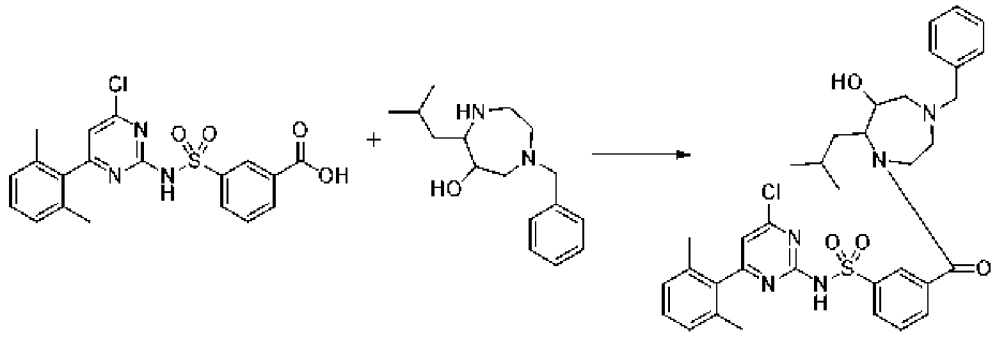
Стадия 5: 1-бензил-5-(2-метилпропил)-1,4-диазепан-6-ол



[00293] Растворяли (7*R*)-4-бензил-7-изобутил-1,4-диазепан-2,6-дион (1,45 г, 5,2851 ммоль) в ТГФ (35 мл) и охлаждали раствор на бане с ледяной водой в течение 5 минут. Небольшими порциями добавляли LAH (501,49 мг, 0,5469 мл, 13,213 ммоль) в течение 10 минут. Перемешивали смесь при КТ в течение 30 минут, затем помещали на масляную баню при 50°C и перемешивали еще 3 часа. Затем охлаждали смесь во льду. Медленно добавляли насыщенный раствор Рошелля (20 мл). Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой ТГФ (30 мл x 2). Концентрировали объединенные растворы в ТГФ и разделяли остаток в хлороформе (30 мл) и солевом растворе (30 мл). Разделяли слои и экстрагировали водный слой еще раз $CHCl_3$ (~ 30 мл). Концентрировали объединенные органические слои и очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-5% MeOH в ДХМ. Выделяли продукт 1-бензил-5-(2-метилпропил)-1,4-диазепан-6-ол в виде светло-желтой смолы (1,07 г, 78%). ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ 7,68-6,89 (m, 5H), 3,63 (s, 2H), 3,51-3,41 (m, 1H), 2,94-2,67 (m, 3H), 2,66-2,53 (m, 3H), 1,84-1,60 (m, 1H), 1,37-1,06 (m, 2H), 0,86 (dd, *J*=6,6, 4,7 Гц, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 262,2045, эксперимент 264,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,83 минуты; способ ЖХ W. Определенные впоследствии химические

свойства указывали на частичную рацемизацию хирального центра, содержащего изобутил.

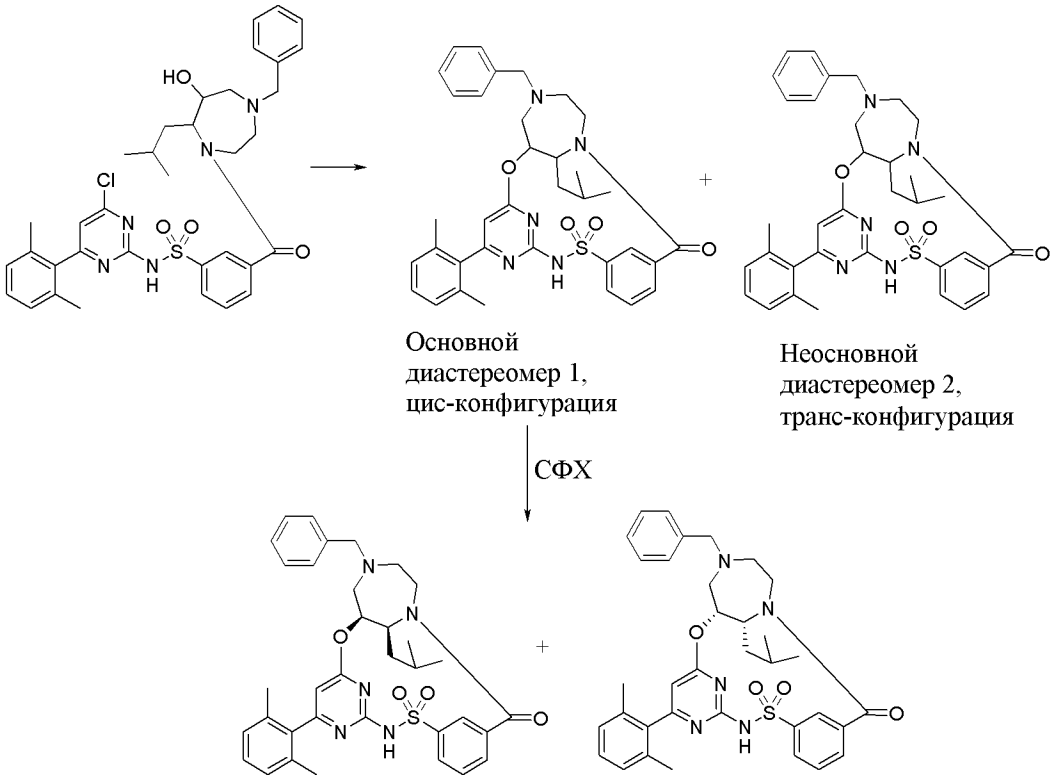
Стадия 6: 3-(4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбонил)-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамид



[00294] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали 1-бензил-5-(2-метилпропил)-1,4-диазепан-6-ол (566 мг, 2,157 ммоль), 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (760 мг, 1,819 ммоль), карбонат калия (840 мг, 6,078 ммоль) (325 меш) и безводный ДХМ (15 мл). Добавляли DIC (0,34 мл, 2,171 ммоль) и интенсивно перемешивали гетерогенную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Разбавляли реакционную смесь ДХМ (40 мл) и гасили реакцию смесью 10% водного раствора лимонной кислоты и солевого раствора (40 мл). Разделяли два слоя. Экстрагировали водный слой дихлорметаном (2×30 мл, в водной фазе при pH=4 продукт не обнаруживали) и промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Растворяли остаток в MeOH и очищали путем обращенно-фазовой хроматографии (100 г колонка HP C_{18}) с использованием градиента смесей ацетонитрила в воде, содержащих 5 мМ HCl (от 10 до 100% за 25 минут). Ожидаемый продукт элюировался примерно при 45-50% MeCN. Объединяли чистые фракции и концентрировали. Добавляли солевой раствор и экстрагировали продукт ДХМ (3×30 мл). Послу сушки над сульфатом натрия выпаривали растворители с получением 3-(4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбонил)-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамида (358 мг, 30%) в виде аморфного желтого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 661,24896, эксперимент 662,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,48 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 7: 18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион, основной диастереомер 1, цис-конфигурация (соединение 88), и (16*R*,21*R*)-18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (соединение 84), и (16*S*,21*S*)-18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 87), и 18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион, неосновной диастереомер 2, транс-

конфигурация (соединение 89)



[00295] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали 3-(4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбонил)-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамид (358 мг, 0,5406 ммоль) и безводный ДМФА (35 мл). В раствор добавляли NaH (173 мг, 60% (масс./масс.), 4,325 ммоль) и перемешивали смесь в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 21 часа. Охлаждали смесь 10% раствора лимонной кислоты (25 мл) и солевого раствора (75 мл) во льду и при помощи пипетки переносили реакционную смесь в полученный раствор при перемешивании. Отфильтровывали полученный белый осадок и сушили (321 мг). Нейтрализовали водную фазу до pH 7-8 насыщенным карбонатом натрия и экстрагировали продукт EtOAc (2×40 мл). После сушки над сульфатом натрия и выпаривания растворителей получали 146 мг твердого вещества. Растворяли отфильтрованное твердое вещество в ДХМ и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (24 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 10% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 3-4% MeOH, получали 17 мг относительно чистого вещества. Объединяли его с экстрагированными фракциями и очищали второй раз с использованием сокращенного градиента (от 0 до 10% за 60 минут). Разделяли два диастереомера:

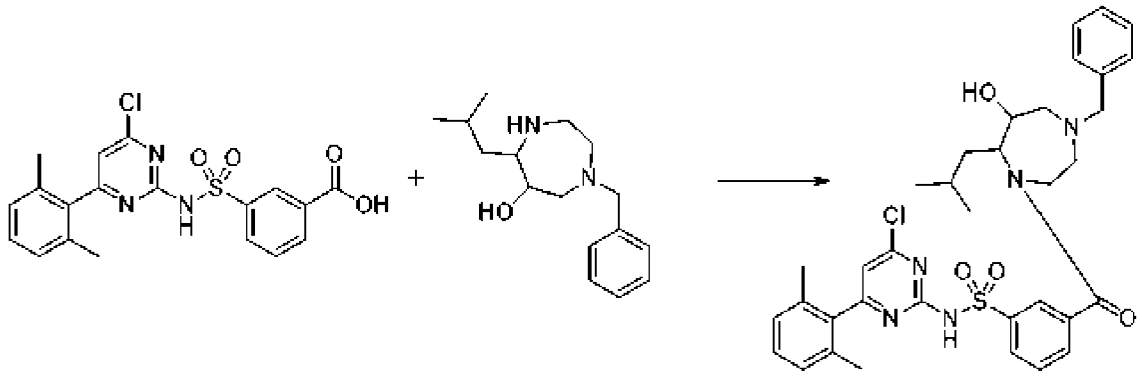
[00296] Выделяли основной диастереомер (менее полярный), 18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (81 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 625,2723, эксперимент 626,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,35 минуты (способ ЖХ А). Проводили разделение

указанного продукта путем хиральной СФХ (колонка Phenomenex LUX-1 (250×21,2 мм), подвижная фаза: 24% MeOH (20 мМ NH_3), 76% CO_2, расход: 70 мл/мин, 32 мг/мл в MeOH +20 мМ NH_3:ДМСО (90:10), объем пробы 500 мкл, давление: 100 бар (10 МПа), длина волны: 210 нм) с получением в качестве пика 1: (16*R*,21*R*)-18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-триона (23 мг, 13%). ИЭР-МС *m/z* расчет 625,2723, эксперимент 626,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,36 минуты (способ ЖХ А), и в качестве пика 2 (16*S*,21*S*)-18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (23 мг, 13%). ИЭР-МС *m/z* расчет 625,2723, эксперимент 626,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,35 минуты (способ ЖХ А).

[00297] Дополнительно очищали неосновной диастереомер (более полярный) путем препаративной ВЭЖХ и флэш-хроматографии на силикагеле (4 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 5% за 60 минут) в дихлорметане. Выпаривание растворителей приводило к получению 18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (6 мг, 2%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 625,2723, эксперимент 626,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,31 минуты, (способ ЖХ А).

Пример 37: Получение соединения 90, соединения 91 и соединения 92

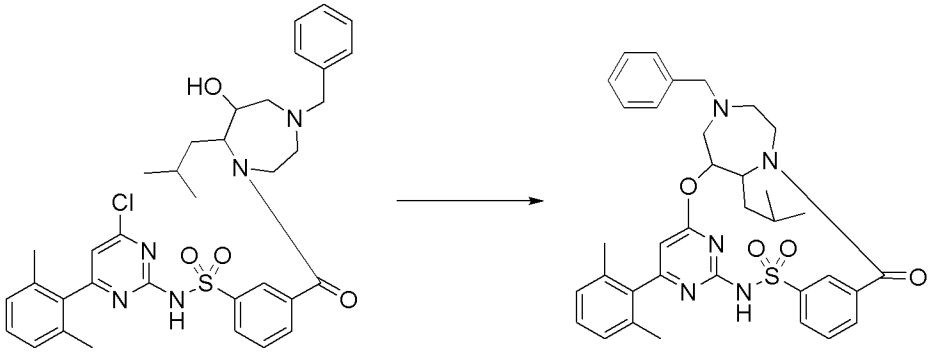
Стадия 1: 3-(4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбонил)-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамид



[00298] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали 1-бензил-5-(2-метилпропил)-1,4-диазепан-6-ол (420 мг, 1,601 ммоль), 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (560 мг, 1,340 ммоль), карбонат калия (589 мг, 4,262 ммоль) (325 меш) и безводный ДХМ (10 мл). Добавляли DIC (0,25 мл, 1,597 ммоль) и интенсивно перемешивали гетерогенную смесь при комнатной температуре в течение 24 часов. Разбавляли реакционную смесь ДХМ (40 мл) и гасили реакцию смесью 10% водного раствора лимонной кислоты и солевого раствора (40 мл). Разделяли два слоя. Экстрагировали водный слой дихлорметаном (2×30 мл) и промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и

концентрировали. Растворяли остаток в MeOH и очищали путем обращенно-фазовой хроматографии (100 г колонка C_{18}) с использованием градиента смесей ацетонитрила в воде (от 10 до 100% за 25 минут), при этом оба растворителя содержали 0,1% муравьиной кислоты. Ожидаемый продукт элюировался примерно при 50-60% MeCN. Объединяли чистые фракции и концентрировали. Добавляли солевой раствор и экстрагировали продукт ДХМ (3×30 мл). Послу сушки над сульфатом натрия выпаривали растворители с получением 3-(4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбонил)-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамида (350 мг, 39%) в виде аморфного бежевого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 661,24896, эксперимент 662,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,49 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 2: 18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион, смесь диастереомера 1 и диастереомера 2 (87:13) (соединение 90)

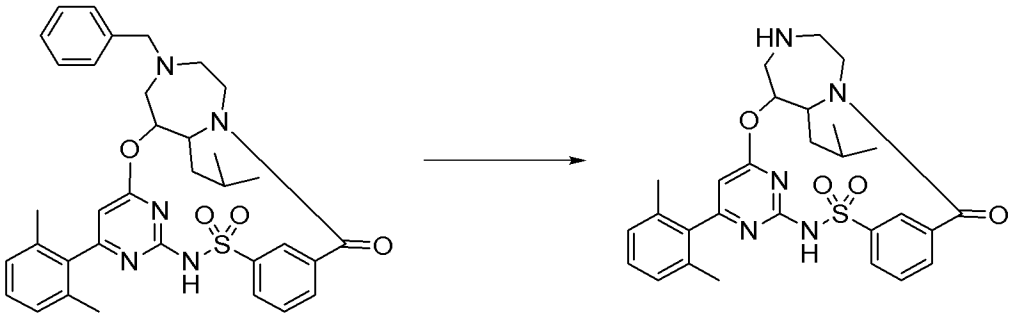


Диастереомеры 1 и 2, смесь 87:13

[00299] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали 3-(4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбонил)-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамид (353 мг, 0,5330 ммоль) и безводный ДМФА (35 мл). В раствор добавляли NaH (240 мг, 60% (масс./масс.), 6,001 ммоль) и перемешивали смесь в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 24 часов. Охлаждали смесь до 0°C и гасили реакцию, добавляя 10% лимонную кислоту. Разбавляли смесь водой и солевым раствором (всего 60 мл - конечный pH=5-6)). Отфильтровывали образовавшийся белый осадок и сушили (442 мг). Растворяли продукт в ДХМ и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (24 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 10% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 3-4% MeOH, получали 75 мг относительно чистого вещества (которое представляло собой 85:15 изомерную смесь). Растворяли продукт в метаноле и очищали путем обращено-фазовой хроматографии (15,5 г колонка C_{18}) с использованием градиента смесей ацетонитрила в воде, содержащих 5 мМ HCl (от 10 до 100% за 15 минут). Продукт элюировался примерно при 45-55% MeCN. Собирали чистые фракции и удаляли органические растворители выпариванием. Добавляли солевой раствор и экстрагировали продукт ДХМ (3×30 мл). Послу сушки над сульфатом натрия выпаривали растворители с получением 60 мг продукта (85:15 изомерная

смесь). Растворяли вещество в MeOH (2 мл), проводили микрофильтрование (0,45 мкм) и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора. Собирали чистые фракции и удаляли органические растворители выпариванием. Добавляли солевой раствор и экстрагировали продукт ДХМ (3×30 мл). Послу сушки над сульфатом натрия выпаривали растворители с получением 18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (38 мг, 11%) в виде белого твердого вещества. Чистота >98%. ИЭР-МС *m/z* расчет 625,2723, эксперимент 626,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,36 минуты. Наблюдали смесь диастереомеров (87:13). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) сложный спектр, который позволяет предположить наличие основного и неосновного изомеров. δ 13,04 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,44-7,34 (m, 3H), 7,31-7,21 (m, 2H), 7,11 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,32-4,16 (m, 1H), 4,00-3,76 (m, 3H), 3,26-3,00 (m, 3H), 2,83-2,69 (m, 1H), 2,22-1,72 (m, 7H), 1,29-1,00 (m, 3H), 0,76-0,61 (m, 3H), 0,18 (d, *J*=6,2 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 625,2723, эксперимент 626,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,36 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 3: 12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион, смесь диастереомера 1 и диастереомера 2 (87:13) (соединение 91)

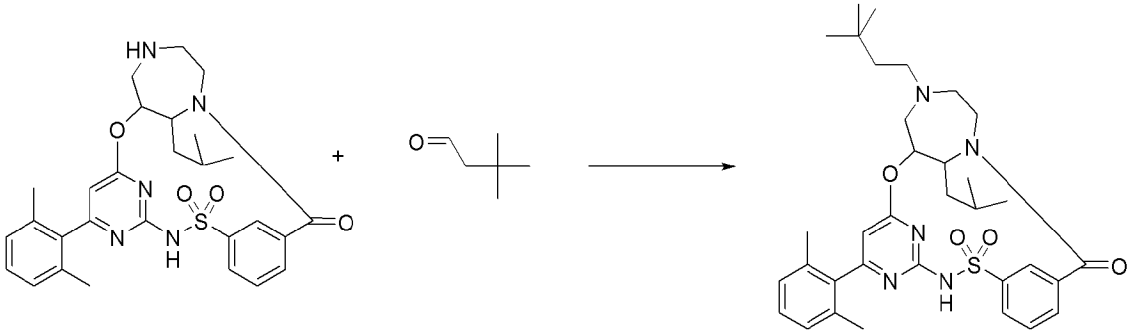


Диастереомеры 1 и 2, смесь 87:13 Диастереомеры 1 и 2, смесь 87:13

[00300] В 100 мл колбу помещали 18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (31 мг, 0,04855 ммоль) (диастереомерная смесь 87:13) и MeOH (10 мл). Барботировали раствор азотом. Добавляли $Pd(OH)_2$ (15 мг, 20% (масс./масс.), 0,02136 ммоль) и перемешивали раствор в атмосфере водорода (из баллона) в течение 15 часов. Продували раствор азотом. Удаляли катализатор, фильтруя через Целит, и концентрировали фильтрат с получением 12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (26 мг, 98%) в виде чистого белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 535,22534, эксперимент 536,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,11 минуты (способ ЖХ А). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) небольшие побочные пики указывают на наличие неосновного диастереомера. δ 8,65-8,37 (m, 1H), 7,86 (d, *J*=7,8 Гц,

1H), 7,68-7,50 (m, 2H), 7,20 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,08 (d, *J*=7,5 Гц, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,56-5,32 (m, 1H), 4,76-3,95 (m, 3H), 3,27-3,07 (m, 4H), 2,94-2,81 (m, 1H), 1,98 (ушир.s, 6H), 1,73 (ddd, *J*=14,0, 10,2, 3,3 Гц, 1H), 1,21-1,08 (m, 1H), 1,02 (ddd, *J*=13,5, 9,8, 3,2 Гц, 1H), 0,68 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 0,27-0,11 (m, 3H).

Стадия 4: 18-(3,3-диметилбутил)-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион, основной диастереомер 1 (соединение 92)



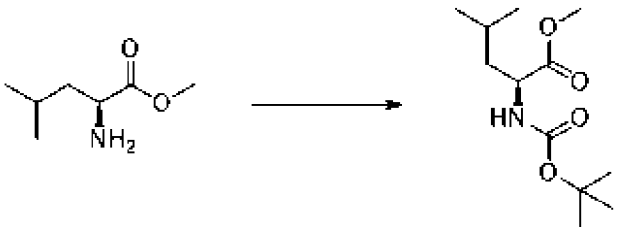
Диастереомеры 1 и 2, смесь 87:13

Основной диастереомер 1

[00301] В 4 мл пробирке смешивали (21*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (22 мг, 0,04025 ммоль) (87:13 смесь диастереомеров) с 3,3-диметилбутаналем (22 мкл, 0,1753 ммоль) и уксусной кислотой (15 мкл, 0,2638 ммоль) в дихлорэтане (0,5 мл) и перемешивали в атмосфере азота (в закрытой пробирке) при комнатной температуре. Через 2 часа добавляли цианоборгидрид натрия (15 мг, 0,2387 ммоль) и продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Затем выливали реакционную смесь в водный хлорид аммония и экстрагировали 3х ДХМ. Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали (27 мг). Растворяли полученное неочищенное вещество в ДМСО, проводили микрофильтрование и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ACN в воде, модификатор HCl, градиент в течение 15 минут). В качестве основного диастереомера получали 18-(3,3-диметилбутил)-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (4,1 мг, 15%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 619,3192, эксперимент 620,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,38 минуты; способ ЖХ А.

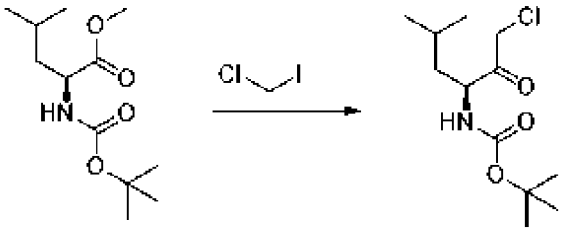
Пример 38: Получение соединения 93 и соединения 94

Стадия 1: метил-(2*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-метилпентаноат



[00302] В раствор метил-(2*S*)-2-амино-4-метилпентаноата (гидрохлоридная соль) (50 г, 269,74 ммоль) в диоксане (313 мл) и водном бикарбонате натрия (1250 мл) при 0°C добавляли Boc-ангидрид (62,4 г, 285,91 ммоль). Перемешивали полученный раствор в течение 20 часов, оставляя его нагреваться до температуры окружающей среды. Экстрагировали реакционный раствор этилацетатом (3×500 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-(2*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-метилпентаноата (50 г, 72%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 5,00-4,70 (m, 1H), 4,44-4,17 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,85-1,54 (m, 2H), 1,50-1,12 (m, 10H), 0,95 (d, *J*=2,3 Гц, 3H), 0,92 (d, *J*=2,3 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 245,1627, эксперимент 246,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,53 минуты; способ ЖХ S.

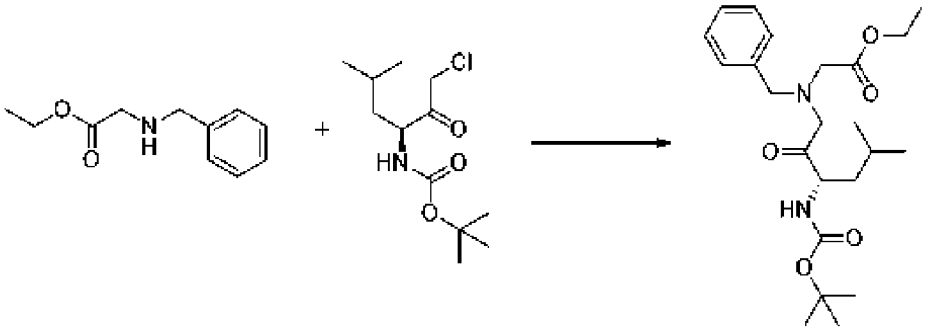
Стадия 2: *трет*-бутил-*N*-[(1*S*)-1-(2-хлорацетил)-3-метилбутил]карбамат



[00303] В раствор диизопропиламина (104,4 г, 144,60 мл, 1,0317 моль) в безводном ТГФ (700 мл) при -50°C медленно добавляли *n*-BuLi (412,68 мл, 2,5 М, 1,0317 моль), затем нагревали реакционную смесь до 0°C и перемешивали еще 30 минут, после чего охлаждали до -78°C. Добавляли раствор LDA (который выдерживали при -78°C) через канюлю в предварительно охлажденный раствор метил-(2*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-метилпентаноата (50 г, 193,63 ммоль) и хлор(йод)метана (139,80 г, 57,721 мл, 776,74 ммоль) в безводном ТГФ (1300 мл) при -78°C в течение 30 минут. Перемешивали полученный раствор при указанной температуре в течение 1,5 часа. Медленно добавляли смесь уксусной кислоты (164 мл) и ТГФ (164 мл) для гашения реакции. Нагревали реакционный раствор примерно до 0°C, затем добавляли воду (1000 мл) и отделяли органический слой. Экстрагировали водный слой этилацетатом (2×600 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (400 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт (который разделяли на две навески) путем флэш-хроматографии (наносили в ДХМ) (330 г силикагеля, элюировали 0-15% смесями EtOAc/гексаны) с получением *трет*-бутил-*N*-[(1*S*)-1-(2-хлорацетил)-3-метилбутил]карбамата (42,59 г, 79%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 5,06-4,75 (m, 1H), 4,53 (q, *J*=7,7, 5,9 Гц, 1H),

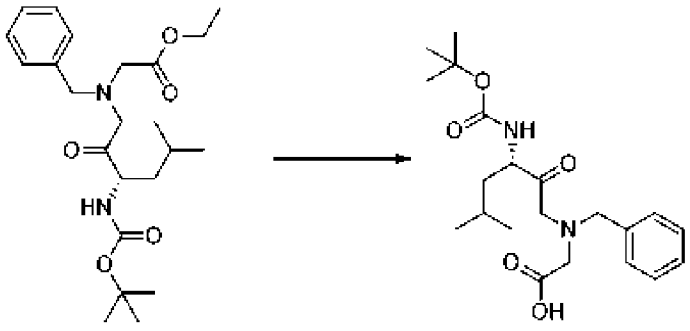
4,29 (d, *J*=2,9 Гц, 2H), 1,87-1,52 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 0,98 (d, *J*=4,7 Гц, 3H), 0,95 (d, *J*=4,7 Гц, 3H).

Стадия 3: этил-2-[бензил-[(3*S*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-2-оксогексил]амино]ацетат



[00304] В раствор этил-2-(бензиламино)ацетата (28,476 г, 139,99 ммоль) и *трет*-бутил-*N*-[(1*S*)-1-(2-хлорацетил)-3-метилбутил]карбамата (42,59 г, 153,40 ммоль) в безводном ДМФА (280 мл) добавляли бикарбонат натрия (31,541 г, 375,46 ммоль), затем йодид натрия (13,801 г, 92,072 ммоль). Перемешивали полученный раствор при температуре окружающей среды в течение 48 часов, после чего добавляли воду (1000 мл). Экстрагировали раствор диэтиловым эфиром (2×1000 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (500 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт (который разделяли на две навески) путем флэш-хроматографии (наносили в ДХМ) (330 г силикагеля, элюировали 0-15% смесями EtOAc/гексаны) с получением этил-2-[бензил-[(3*S*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-2-оксогексил]амино]ацетата (54,69 г, 85%) в виде бледно-желтой жидкости. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,57-7,05 (m, 5H), 4,97 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 4,40 (td, *J*=9,1, 4,0 Гц, 1H), 4,16 (q, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,97-3,75 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,47 (d, *J*=2,3 Гц, 2H), 1,85-1,49 (m, 1H), 1,49-1,31 (m, 10H), 1,31-1,22 (m, 4H), 0,93 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 0,88 (d, *J*=6,6 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 420,26242, эксперимент 421,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,61 минуты; способ ЖХ S.

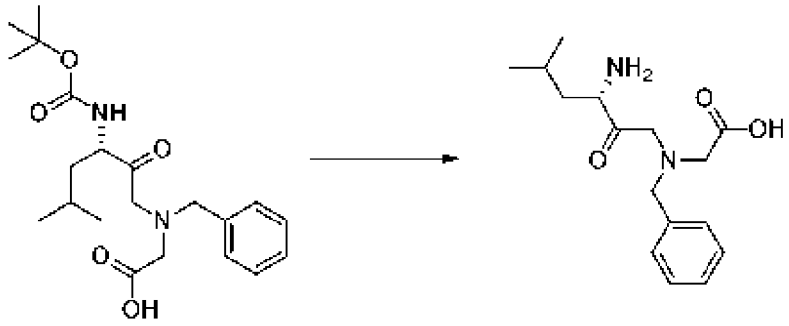
Стадия 4: 2-[бензил-[(3*S*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-2-оксогексил]амино]уксусная кислота



[00305] Растворяли этил-2-[бензил-[(3*S*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-2-оксогексил]амино]ацетат (5 г, 11,889 ммоль) в ТГФ (50 мл), добавляли MeOH (15 мл). Охлаждали смесь на бане с ледяной водой. При помощи пипетки добавляли смесь гидрата

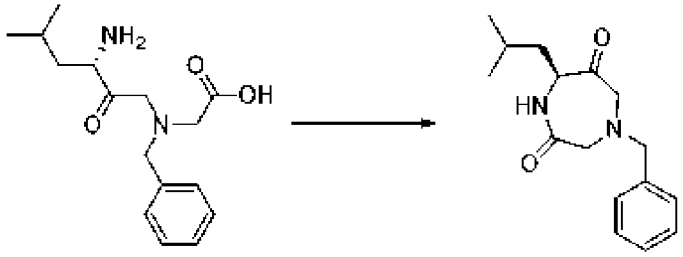
LiOH (1,4967 г, 35,667 ммоль) с водой (25 мл). Удаляли охлаждающую баню. Перемешивали смесь еще 30 минут. Добавляли воду (100 мл), затем EtOAc (50 мл). Добавляли 3 н. HCl, доводя pH до 2. Разделяли слои. Промывали слой в этилацетате солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Обрабатывали остаток толуолом (30 мл x2) и концентрировали с получением 2-[бензил-[(3*S*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-2-оксогексил]-амино]уксусной кислоты (5 г, 107%) в виде бледно-желтого остатка. ИЭР-МС *m/z* расчет 392,2311, эксперимент 393,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,65 минуты.

Стадия 5: 2-[[(3*S*)-3-амино-5-метил-2-оксогексил]бензиламино]уксусная кислота



[00306] Суспендировали 2-[бензил-[(3*S*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-2-оксогексил]амино]уксусную кислоту (5 г, 12,739 ммоль) в ДХМ (10 мл). Добавляли HCl (20 мл, 4 М раствор в диоксане, 80,000 ммоль). Перемешивали смесь при КТ в течение 2,5 часа. Затем ее концентрировали для удаления большинства летучих веществ. Помещали остаток в глубокий вакуум на 2 часа с получением 2-[[(3*S*)-3-амино-5-метил-2-оксогексил]бензиламино]уксусной кислоты (дигидрохлоридная соль) (5,1 г, 99%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 292,17868, эксперимент 293,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,52 минуты; способ ЖХ Т.

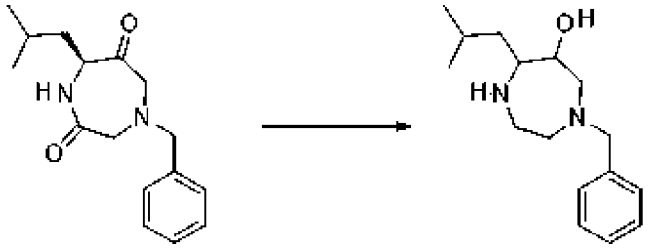
Стадия 6: (7*S*)-4-бензил-7-изобутил-1,4-диазепан-2,6-дион



[00307] Растворяли 2-[[(3*S*)-3-амино-5-метил-2-оксогексил]бензиламино]уксусную кислоту (дигидрохлоридная соль) (5,1 г, 13,961 ммоль) в ДМФА (250 мл) при КТ. Добавляли HOAt (2,2803 г, 16,753 ммоль), затем HATU (6,3700 г, 16,753 ммоль). Перемешивали смесь при КТ в течение 1 часа. По каплям добавляли DIEA (5,4131 г, 7,2953 мл, 41,883 ммоль). Оставляли реакционную смесь перемешиваться в атмосфере азота из баллона на 13 часов. Добавляли воду (200 мл). Экстрагировали смесь EtOAc (150 мл X 3). Концентрировали объединенные органические слои. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 5-90% с получением (7*S*)-4-

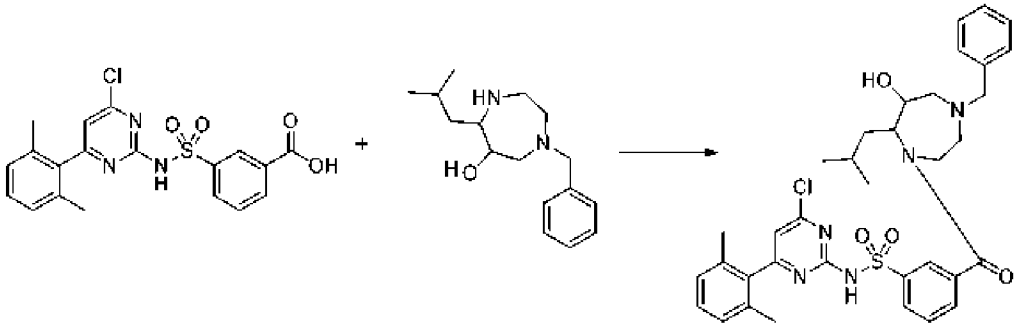
бензил-7-изобутил-1,4-диазепан-2,6-диона (1,6 г, 42%) в виде желтоватого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 274,16812, эксперимент 275,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,89 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 7: 1-бензил-5-(2-метилпропил)-1,4-диазепан-6-ол



[00308] Растворяли (7*S*)-4-бензил-7-изобутил-1,4-диазепан-2,6-дион (1,2 г, 4,3738 ммоль) в ТГФ (30 мл) и охлаждали раствор на бане с ледяной водой в течение 5 минут. Небольшими порциями добавляли LAH (415,03 мг, 0,4526 мл, 10,935 ммоль) в течение 10 минут. Перемешивали смесь при КТ в течение 30 минут, затем помещали на масляную баню при 50°C и перемешивали в течение 3 часов. Затем охлаждали смесь во льду. Медленно добавляли насыщенный раствор соли Рошелля (20 мл). Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой ТГФ (30 мл x 2). Концентрировали объединенные растворы в ТГФ и разделяли остаток в хлороформе (30 мл) и солевом растворе (30 мл). Разделяли слои и экстрагировали водный слой еще раз $CHCl_3$ (~ 30 мл). Концентрировали объединенные органические слои и очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-5% MeOH в ДХМ. Выделяли продукт 1-бензил-5-(2-метилпропил)-1,4-диазепан-6-ол в виде светло-желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,67-6,86 (m, 5H), 3,64 (s, 2H), 3,47 (s, 1H), 2,93-2,80 (m, 1H), 2,74 (dd, *J*=12,9, 4,2 Гц, 2H), 2,68-2,53 (m, 3H), 1,71 (dp, *J*=13,3, 6,4 Гц, 1H), 1,43-1,04 (m, 2H), 0,98-0,68 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 262,2045, эксперимент 263,4 (M+1)+; время удерживания: 0,87 минуты; способ ЖХ W. Последующая обработка позволяет предположить образование 70:30 диастереомерной смеси, полученной в результате частичной рацемизации хирального центра, содержащего изобутил, во время взаимодействия.

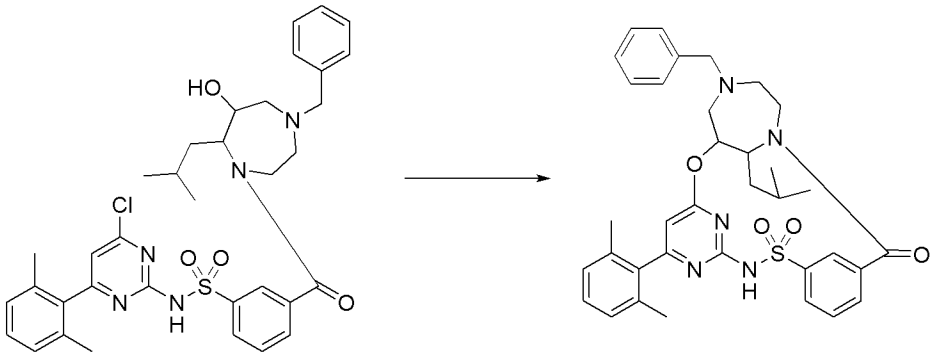
Стадия 8: 3-(4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбонил)-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамид



[00309] В 20 мл пробирку в атмосфере азота помещали 1-бензил-5-(2-метилпропил)-1,4-диазепан-6-ол (261 мг, 0,9947 ммоль), 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (351 мг, 0,8400 ммоль), карбонат калия (342 мг, 2,475

ммоль) и безводный ДХМ (6 мл). Добавляли DIC (155 мкл, 0,9899 ммоль) и интенсивно перемешивали гетерогенную смесь при комнатной температуре в течение 17 часов. Разбавляли реакционную смесь ДХМ (40 мл) и гасили реакцию смесью 10% водного раствора лимонной кислоты и солевого раствора (40 мл). Разделяли два слоя. Экстрагировали водный слой дихлорметаном (3×25 мл) и промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Растворяли остаток в MeOH и очищали путем обращенно-фазовой хроматографии (30 г колонка C_{18}) с использованием градиента смесей ацетонитрила в воде (от 5 до 100% за 20 минут). Объединяли смешанные фракции и очищали второй раз с использованием того же элюента и 0,1% муравьиной кислоты в качестве модификатора. Ожидаемый продукт элюировался примерно при 50-60% MeCN. Объединяли чистые фракции и концентрировали. Добавляли солевой раствор и экстрагировали продукт ДХМ (3×30 мл). Послу сушки над сульфатом натрия выпаривали растворители с получением 3-(4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбонил)-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамида (210 мг, 38%) в виде аморфного твердого вещества. ^{1}H ЯМР спектр продукта позволяет предположить получение смеси диастереомеров с отношением 70:30. Использовали вещество на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. ИЭР-МС *m/z* расчет 661,24896, эксперимент 662,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,47 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 9: 18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион, смесь диастереомера 1 и диастереомера 2 (92:8) (соединение 94)

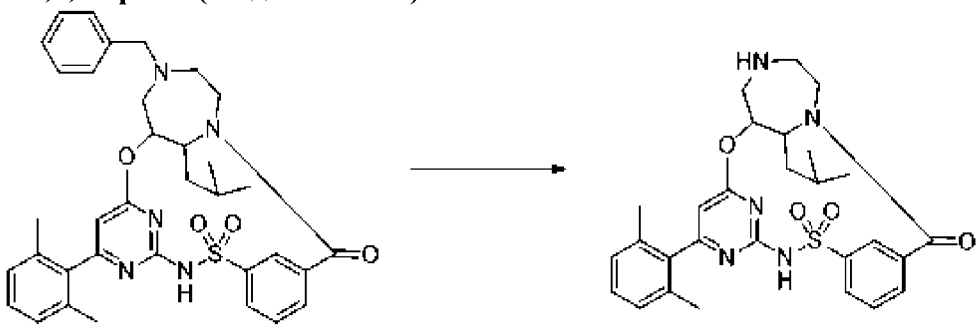


Смесь диастереомеров 1 и 2 (92:8)

[00310] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали 3-(4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбонил)-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамид (207 мг, 0,3126 ммоль) и безводный ДМФА (20 мл). В раствор добавляли NaH (143 мг, 60% (масс./масс.), 3,575 ммоль) и перемешивали смесь в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 23 часов. Охлаждали смесь до 0°C и гасили реакцию, добавляя 10% лимонную кислоту. Разбавляли смесь водой и солевым раствором (всего 60 мл). Отфильтровывали образовавшийся белый осадок и сушили (241 мг неочищенного вещества). Растворяли продукт в ДХМ и очищали путем флэш-

хроматографии на силикагеле (24 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 10% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 3-4% MeOH, получали 52 мг относительно чистого вещества (которое представляло собой 93:7 изомерную смесь). Растворяли продукт в метаноле и очищали путем обращено-фазовой хроматографии (15,5 г колонка C_{18}) с использованием градиента смесей ацетонитрила в воде, содержащих 5 мМ HCl (от 10 до 100% за 15 минут). Продукт элюировался примерно при 50-55% MeCN. Собирали чистые фракции и удаляли органические растворители выпариванием. Добавляли солевой раствор и экстрагировали продукт ДХМ (3×30 мл). Послу сушки над сульфатом натрия выпаривали растворители с получением 18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (42 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. Смесь 2 диастереомеров (92:8). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) сложный спектр, который позволяет предположить наличие основного и неосновного изомеров. δ 13,03 (ушир.s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,45-7,34 (m, 3H), 7,26 (q, *J*=7,8 Гц, 2H), 7,11 (d, *J*=7,5 Гц, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,34-4,10 (m, 1H), 4,01-3,69 (m, 3H), 3,27-2,95 (m, 4H), 2,87-2,70 (m, 1H), 2,28-1,70 (m, 7H), 1,35-1,00 (m, 3H), 0,73-0,60 (m, 3H), 0,18 (d, *J*=6,2 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 625,2723, эксперимент 626,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,37 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 10: 12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 93)

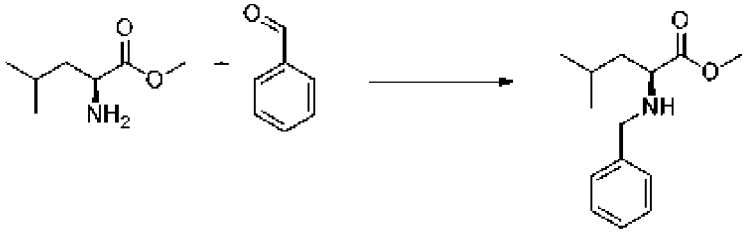


[00311] В 100 мл колбу помещали 18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (12 мг, 0,01812 ммоль) (диастереомерная смесь 80:20) и MeOH (5 мл). Барботировали раствор азотом. Добавляли $Pd(OH)_2$ (14 мг, 20% (масс./масс.), 0,01994 ммоль) и перемешивали раствор в атмосфере водорода (из баллона) в течение 23 часов. Продували раствор азотом. Удаляли катализатор, фильтруя через Целит, и концентрировали фильтрат с получением 9 мг остатка. Растворяли продукт в ДМСО (1 мл), проводили микрофильтрование и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора. Выпаривание растворителей на Genevac приводило к получению 12-(2,6-диметилфенил)-21-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-

гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (4,8 мг, 44%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 535,22534, эксперимент 536,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,1 минуты; способ ЖХ А.

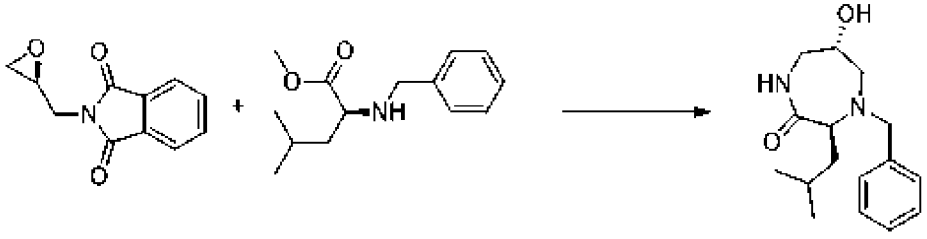
Пример 39: Получение соединения 95 и соединения 96

Стадия 1: метил-(2*S*)-2-(бензиламино)-4-метилпентаноат



[00312] Перемешивали раствор метил-(2*S*)-2-амино-4-метилпентаноата (18,537 мг, 0,1 ммоль), триэтиламина (10,119 г, 13,938 мл, 100,00 ммоль) и безводного сульфата магния (20 г, 166,16 ммоль) в метаноле (200 мл) примерно 10 минут при комнатной температуре. Добавляли бензальдегид (10,612 г, 10,204 мл, 100,00 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем фильтровали реакционную смесь через подложку с Целитом для удаления сульфата магния, затем охлаждали на ледяной бане. В реакционную смесь медленно добавляли боргидрид натрия (7,5665 г, 200,00 ммоль). Во время добавления выделялся газ. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Гасили реакцию насыщенным хлоридом аммония (100 мл), доводя pH до 7. Удаляли летучие вещества в вакууме. Экстрагировали водный остаток диэтиловым эфиром (3×200 мл). Промывали объединенные слои в эфире водой (200 мл) и солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-20% смесей гексан-этилацетат с получением метил-(2*S*)-2-(бензиламино)-4-метилпентаноата (10,851 г, 46%) в виде прозрачной жидкости. ИЭР-МС *m/z* расчет 235,15723, эксперимент 236,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,87 минуты; способ ЖХ S.

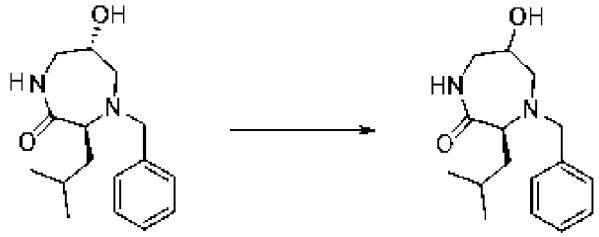
Стадия 2: (3*S*,6*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-2-он



[00313] В раствор метил-(2*S*)-2-(бензиламино)-4-метилпентаноата (18,83 г, 80,018 ммоль) и 2-[[(2*S*)-оксиран-2-ил]метил]изоиндолин-1,3-диона (16,259 г, 80,018 ммоль) в ACN (112,98 мл) добавляли перхлорат магния (26,791 г, 120,03 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 24 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (500 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×500 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (500 мл), сушили над

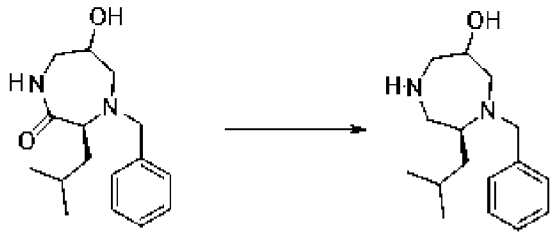
безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Разбавляли остаток метанолом (377 мл). В реакционную смесь добавляли гидрат гидразина (10,975 г, 160,04 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 65°C в течение 2 дней. Отфильтровывали белый осадок и концентрировали фильтрат в вакууме. Разбавляли остаток 1н. NaOH (водный) (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 50-100% смесей гексан-этилацетат с получением (3*S*,6*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-2-она (10,34 г, 44%) в виде беловатого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38-7,27 (m, 5H), 6,02 (t, *J*=6,8 Гц, 1H), 3,90-3,78 (m, 2H), 3,72 (dd, *J*=8,6, 6,1 Гц, 1H), 3,52 (d, *J*=13,9 Гц, 1H), 3,36 (t, *J*=6,6 Гц, 2H), 3,19 (dd, *J*=14,3, 3,7 Гц, 1H), 2,67 (dd, *J*=14,3, 9,5 Гц, 1H), 1,94-1,80 (m, 1H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,62-1,46 (m, 1H), 0,95 (dd, *J*=6,6, 5,6 Гц, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 276,18378, эксперимент 277,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,25 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 3: (3*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-2-он



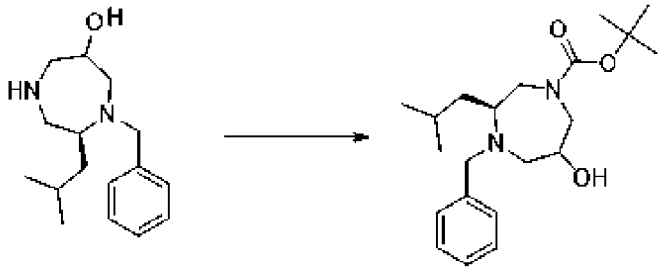
[00314] В раствор (3*S*,6*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-2-она (5,63 г, 20,371 ммоль) в ДХМ (112 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (12,960 г, 30,556 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Гасили реакцию смесью 1:1 насыщенного $Na_2S_2O_3$ и бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Растворяли остаток в метаноле (281 мл). В реакционную смесь добавляли боргидрид натрия (2,3121 г, 2,4467 мл, 61,113 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 часа. Гасили реакцию водой (100 мл). Экстрагировали продукт этилацетатом (3×200 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 50-100% смесей гексан-этилацетат с получением (3_S)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-2-она (1,793 г, 32%).^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,52-6,96 (m, 5H), 6,12 (s, 1H), 3,99-2,51 (m, 8H), 1,94-1,63 (m, 2H), 1,63-1,37 (m, 1H), 1,05-0,68 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 276,18378, эксперимент 276,9 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,22 минуты; способ ЖХ S. Смесь диастереомеров.

Стадия 4: (2*S*)-1-бензил-2-изобутил-1,4-диазепан-6-ол



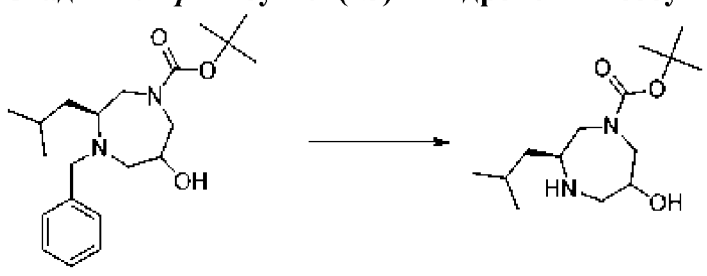
[00315] В раствор (3*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-2-она (1,793 г, 6,4227 ммоль) в безводном ТГФ (40 мл) добавляли LAH (1,4626 г, 1,5950 мл, 38,536 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 2 дней. Последовательно гасили реакцию водой (1,5 мл), 15% NaOH (водный) (1,5 мл) и водой (4,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа удаляли белый осадок, фильтруя через подложку с Целитом. Сушили фильтрат над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением (2*S*)-1-бензил-2-изобутил-1,4-диазепан-6-ола (1,598 г, 95%) в виде смеси диастереомеров. ИЭР-МС *m/z* расчет 262,2045, эксперимент 263,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,96 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 5: *трет*-бутил-(3*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



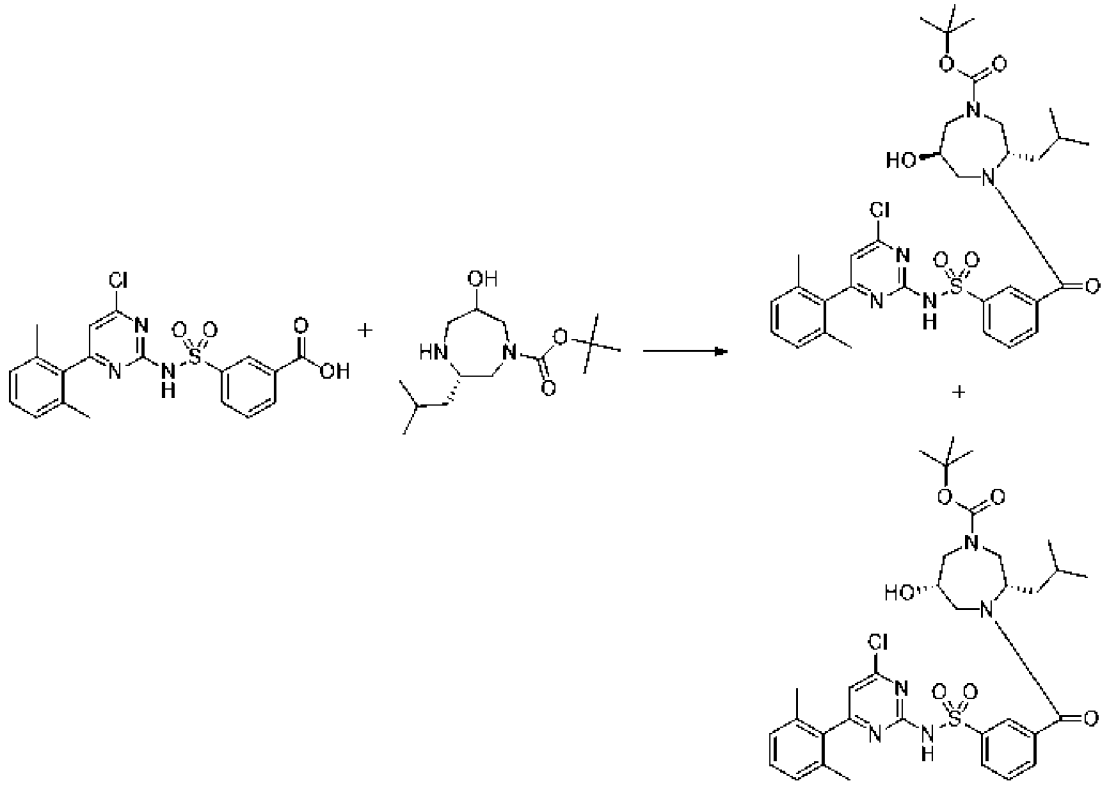
[00316] В раствор (2*S*)-1-бензил-2-изобутил-1,4-диазепан-6-ола (1,598 г, 6,0902 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли Boc-ангидрид (1,9938 г, 9,1353 ммоль) и триэтиламин (0,924 г, 9,1353 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Гасили реакцию солевым раствором (50 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2×50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-100% смесей гексан-диэтиловый эфир с получением *трет*-бутил-(3*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (1,359 г, 61%) в виде прозрачного геля в качестве смеси диастереомеров. ИЭР-МС *m/z* расчет 362,25696, эксперимент 363,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,88 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 6: *трет*-бутил-(3*S*)-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00317] В раствор *трет*-бутил-(3*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (647 мг, 1,7848 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли 10% палладий на углеродной подложке (190 мг) и формиат аммония (337,63 мг, 5,3544 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 65°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры удаляли катализатор, фильтруя через подложку с Целитом. Концентрировали фильтрат в вакууме. Разбавляли остаток дихлорметаном (50 мл) и промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-20% смесей дихлорметана в метаноле (забуференных 0,5% гидроксидом аммония) с получением *трет*-бутил-(3*S*)-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (382,4 мг, 78%) в виде прозрачного маслянистого вещества в качестве смеси диастереомеров. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,64 (m, 1H), 3,96-3,43 (m, 3H), 3,05-2,61 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,98 (s, 1H), 1,79-1,54 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,24-0,96 (m, 2H), 0,85 (t, *J*=6,8 Гц, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 272,21, эксперимент 273,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,95 минуты; способ ЖХ S.

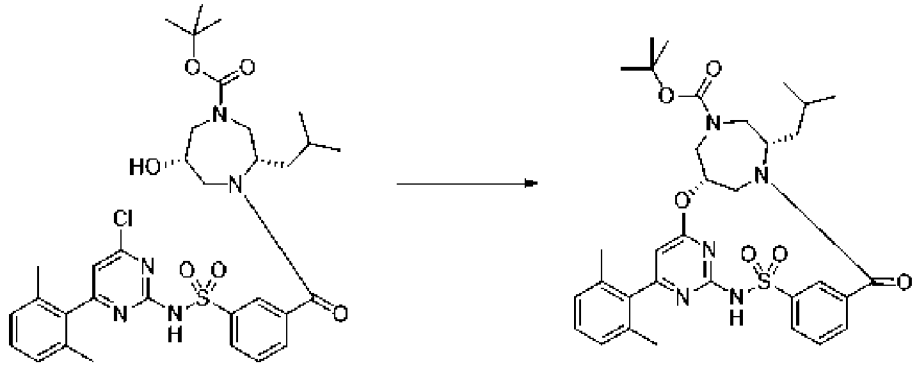
Стадия 7: *трет*-бутил-(3*S*,6*R*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат и *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00318] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали *трет*-бутил-(3*S*)-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (371 мг, 1,362 ммоль) (смесь 1:1 диастереомеров), безводный ДМФА (8 мл) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойную кислоту (474 мг, 1,134 ммоль). После растворения реагентов охлаждали смесь

на ледяной бане. Добавляли DIEA (1,3 мл, 7,463 ммоль) и HATU (525 мг, 1,381 ммоль) и перемешивали смесь при 0°C в течение 4 часов. Согласно ЖХМС обнаруживали 2 изомера (в отношении 1:1). Гасили реакцию, выливая смесь в лимонную кислоту (50 мл, 10% (масс./об.), 26,02 ммоль) (10% водная) при интенсивном перемешивании, и охлаждали во льду. Отфильтровывали полученное белое твердое вещество и сушили. Растворяли твердое вещество в ДХМ и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (80 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Выделяли два изомера: менее полярный диастереомер, который элюировался первым, *трет*-бутил-(3*S*,6*R*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензоил]-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (240 мг, 63%). ИЭР-МС *m/z* расчет 671,25446, эксперимент 672,36 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,98 минуты (способ ЖХ А); и более полярный элюируемый вторым диастереомер, *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (294 мг, 77%). ИЭР-МС *m/z* расчет 671,25446, эксперимент 672,36 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,94 минуты (способ ЖХ А).

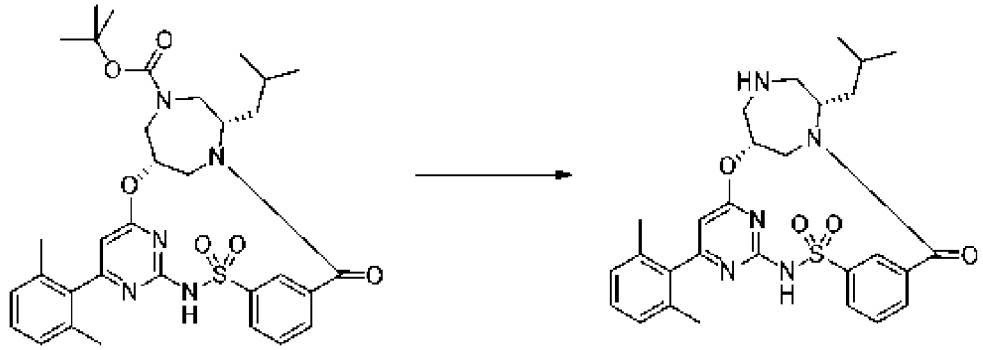
Стадия 8: *трет*-бутил-(16*S*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилат (соединение 96)



[00319] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (294 мг, 0,4373 ммоль) и безводный ДМФА (15 мл). Охлаждали смесь во льду. За один раз добавляли NaH (155 мг, 60% (масс./масс.), 3,875 ммоль) (60% дисперсия в минеральном масле). Перемешивали смесь в атмосфере азота при 0°C в течение 5 минут. Удаляли ледяную баню и интенсивно перемешивали реакционную смесь в атмосфере азота в течение 5 часов. Медленно выливали реакционную смесь в ледяной 10% водный раствор лимонной кислоты (60 мл, 10% (масс./об.), 31,23 ммоль) при перемешивании. Экстрагировали полученную суспензию твердого вещества EtOAc (3×50 мл). После сушки над сульфатом натрия выпаривание растворителей приводило к получению остатка, который растворяли в ДХМ и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (40 г колонка) с использованием градиента смесей MeOH (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Выпаривание растворителей и несколько циклов

растирания/выпаривания в смесях ДХМ/гексаны приводили к получению *трет*-бутил-(16*S*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилата (186 мг, 66%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 635,2778, эксперимент 636,4 (M+1)$^+$; время удерживания: 1,91 минуты (способ ЖХ А). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+10% D_2O) два ротамера в отношении 1:2. δ 8,32 (s, 0,35H), 8,18 (s, 0,65H), 7,91-7,83 (m, 1H), 7,67 (td, *J*=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,55 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,29 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,14 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,18 (s, 1H), 5,74-5,51 (m, 1H), 5,12-4,94 (m, 1H), 4,25-3,98 (m, 2H), 3,44 (q, *J*=14,4 Гц, 1H), 3,22-2,97 (m, 3H), 2,05 (ушир.s, 6H), 1,69-1,53 (m, 1H), 1,46 (s, 11H), 1,04-0,81 (m, 6H). Наблюдали протон NH сульфонамида при 13,02 ppm в отсутствие D_2O.

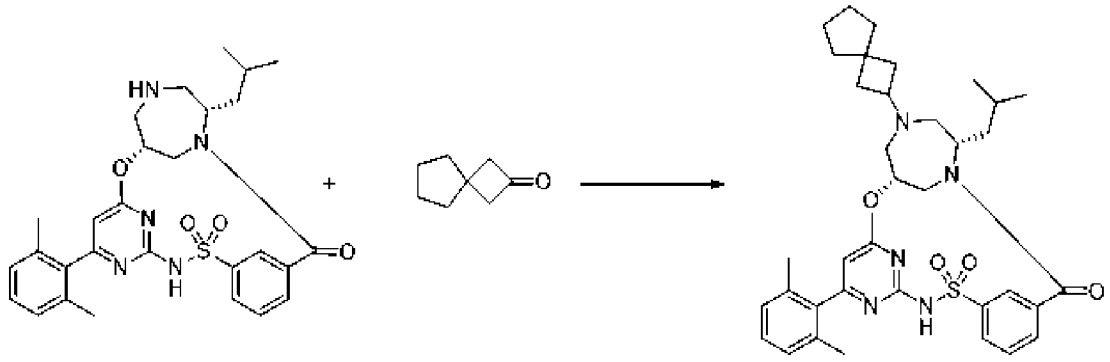
Стадия 9: (16*R*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 95)



[00320] В 100 мл колбу, содержащую *трет*-бутил-(20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилат (170 мг, 0,2620 ммоль), в атмосфере азота помещали ДХМ (2 мл). Добавляли HCl (1 мл, 4 М, 4,000 ммоль) (4 М раствор в диоксане) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2,5 часа. Добавляли дополнительное количество HCl (0,5 мл, 4 М, 2,000 ммоль) и перемешивали смесь еще 2,5 часа. Удаляли летучие вещества путем выпаривания и растирали остаток в смеси ДХМ/гексаны, и выпаривали растворители. Повторяли указанную процедуру до получения твердого вещества. Сушка в вакууме приводила к получению (16*R*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (157 мг, 103%). ИЭР-МС *m/z* расчет 535,22534, эксперимент 536,45 (M+1)$^+$; время удерживания: 1,05 минуты (способ ЖХ А).

Пример 40: Получение соединения 97

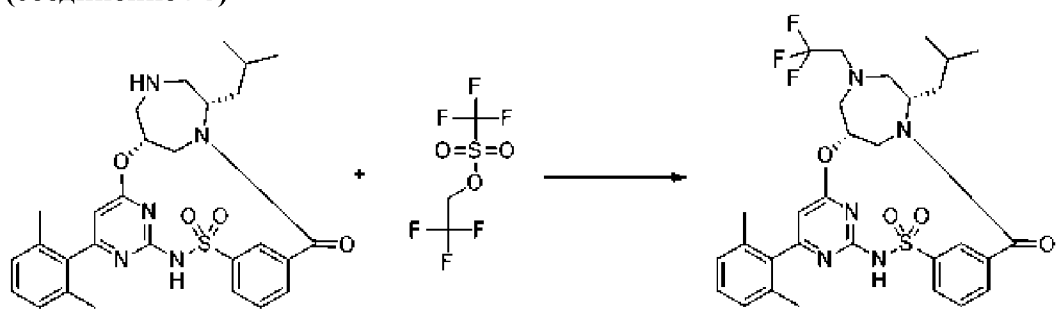
Стадия 1: (16*R*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-18-{спиро[3,4]октан-2-ил}-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 97)



[00321] В 4 мл пробирку помещали (20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (20 мг, 0,03426 ммоль), спиро[3,4]октан-2-он (34 мг, 0,2738 ммоль), безводный ДХМ (400 мкл), DIEA (10 мкл, 0,05741 ммоль) и уксусную кислоту (13 мкл, 0,2286 ммоль). Закрывали пробирку и перемешивали при комнатной температуре примерно 10 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (25 мг, 0,1180 ммоль). Продували пробирку азотом, закрывали и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4,5 часа. Добавляли метанол (100 мкл). Выпаривали ДХМ и помещали остаток в ДМСО (1 мл). Проводили микрофильтрование раствора (0,45 мкм) и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора с получением (16*R*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-18-{спиро[3,4]октан-2-ил}-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (15,3 мг, 64%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 643,3192, эксперимент 644,76 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,42 минуты (способ ЖХ А).

Пример 41: Получение соединения 98

Стадия 1: (16*R*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-18-(2,2,2-трифторэтил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 98)

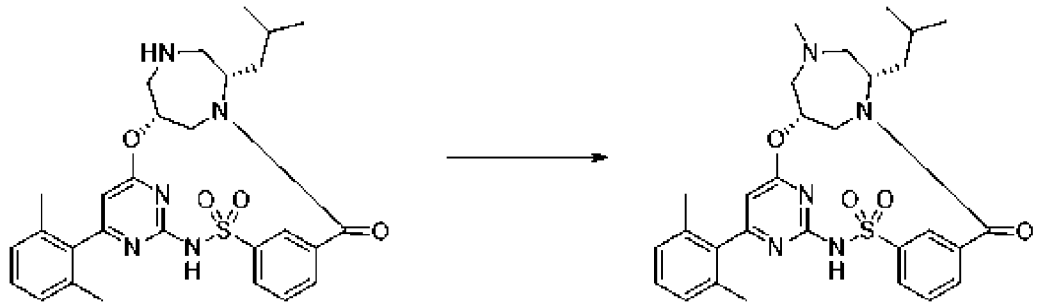


[00322] В 4 мл пробирку помещали (20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (21 мг, 0,03597 ммоль),

безводный ДМФА (500 мкл), DIEA (19 мкл, 0,1091 ммоль) и 2,2,2-трифторэтил-трифторметансульфонат (7 мкл, 0,04859 ммоль). Продували пробирку азотом, закрывали и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2,5 часа. Добавляли вторую порцию реагента 2,2,2-трифторэтил-трифторметансульфоната (7 мкл, 0,04859 ммоль) и перемешивали смесь в течение 1,5 часа. Добавляли метанол (500 мкл). Проводили микрофильтрование раствора и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора. Собирали фракции, содержащие пик, соответствующий основному продукту реакционной смеси (Rt=0,62 мин, использовали способ ЖХМС с 1-минутным циклом). Выпаривание растворителей приводило к получению (16*R*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-18-(2,2,2-трифторэтил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (8,8 мг, 37%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 617,22833, эксперимент 618,44 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,52 минуты; способ ЖХ А.

Пример 42: Получение соединения 99

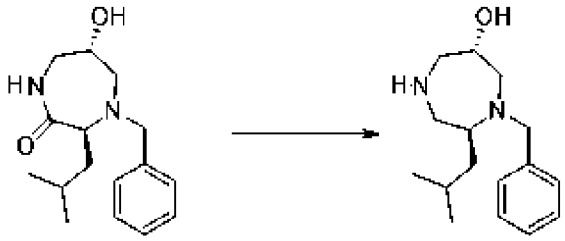
Стадия 1: (16*R*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-метил-20-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 99)



[00323] Растворяли (16*R*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (20 мг, 0,03426 ммоль) в муравьиной кислоте (250 мкл) (88% водная) и смешивали с водным формальдегидом (900 мкл, 32,67 ммоль) (37% водный), и нагревали до 90°C в течение 5 часов в пробирке с завинчивающейся крышкой. Затем частично концентрировали реакционную смесь, продувая азот, разбавляли метанолом. Проводили микрофильтрование раствора и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора с получением (16*R*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-метил-20-(2-метилпропил)-15-окса-8λ6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (13,7 мг, 67%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 549,24097, эксперимент 550,43 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,13 минуты; способ ЖХ А.

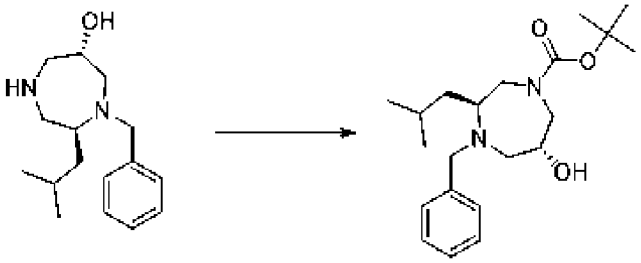
Пример 43: Получение соединения 100

Стадия 1: (2*S*,6*S*)-1-бензил-2-изобутил-1,4-диазепан-6-ол



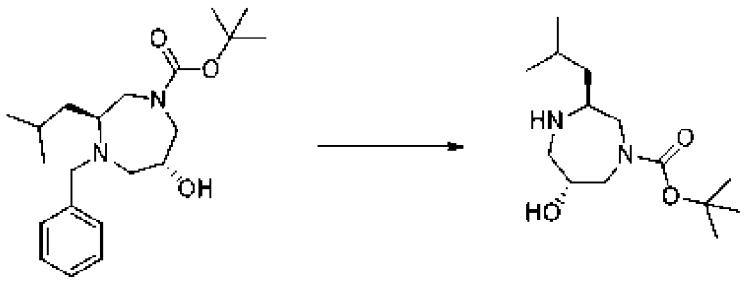
[00324] В раствор (3*S*,6*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-2-она (4,713 г, 17,053 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) медленно добавляли LAH (3,8835 г, 102,32 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 2 дней. В реакционную смесь добавляли воду (3,9 мл), 15% NaOH (водный) (3,9 мл) и снова воду (11,7 мл) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь еще 30 минут, затем фильтровали через подложку с Целитом. Промывали осадок на фильтре ТГФ (3×20 мл). Концентрировали объединенные фильтраты в вакууме с получением (2*S*,6*S*)-1-бензил-2-изобутил-1,4-диазепан-6-ола (4,785 г, 98%) в виде прозрачной жидкости. Использовали неочищенный продукт непосредственно для проведения взаимодействия на следующей стадии без очистки ИЭР-МС *m/z* расчет 262,2045, эксперимент 263,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,95 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 2: *трет*-бутил-(3*S*,6*R*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



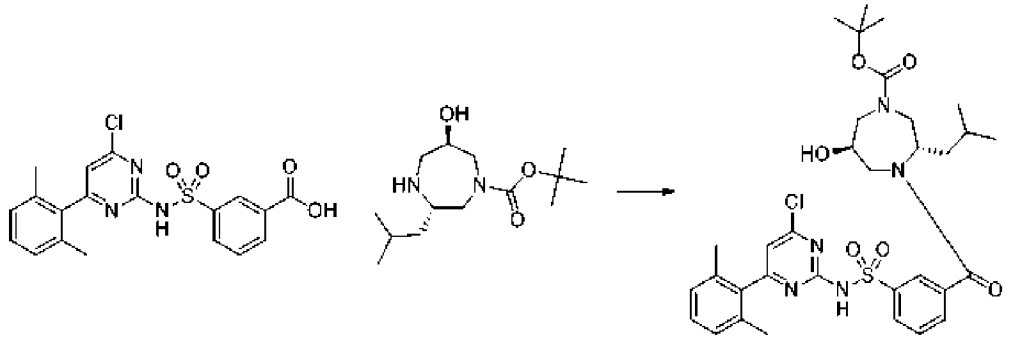
[00325] В раствор (2*S*,6*S*)-1-бензил-2-изобутил-1,4-диазепан-6-ола (4,785 г, 18,236 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли Boc-ангидрид (5,9699 г, 27,354 ммоль) и триэтиламин (2,5465 г, 3,5076 мл, 25,166 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Гасили реакцию солевым раствором (50 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2×50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-60% смесей гексан-диэтиловый эфир с получением *трет*-бутил-(3*S*,6*R*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (3,692 г, 56%) в виде прозрачного геля. ИЭР-МС *m/z* расчет 362,25696, эксперимент 363,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,84 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 3: *трет*-бутил-(3*S*,6*R*)-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00326] В раствор *трет*-бутил-(3*S*,6*R*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (1,919 г, 5,2937 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли 10% палладий на углеродной подложке (563 мг). В реакционную смесь добавляли формиат аммония (1,0014 г, 15,881 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 65°C в течение 2 часов. Удаляли катализатор фильтрованием и концентрировали раствор в вакууме. Разбавляли остаток дихлорметаном (100 мл) и промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-(3*S*,6*R*)-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (1,432 г, 94%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,62 (s, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,42 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 3,26 (dt, *J*=13,1, 5,6 Гц, 2H), 3,07-2,92 (m, 1H), 2,85-2,58 (m, 2H), 2,30 (dt, *J*=14,7, 7,6 Гц, 1H), 1,88 (s, 1H), 1,69 (dq, *J*=13,6, 6,5 Гц, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,10 (dq, *J*=22,6, 6,5, 6,1 Гц, 2H), 0,86 (t, *J*=6,7 Гц, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 272,21, эксперимент 273,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,86 минуты; способ ЖХ S.

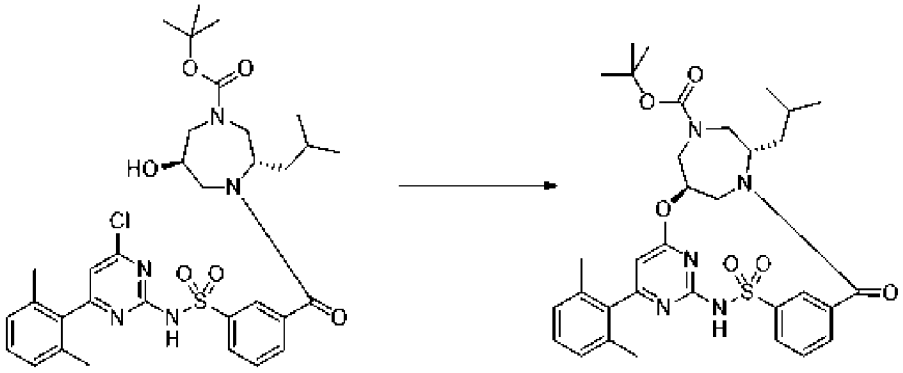
Стадия 4: *трет*-бутил-(3*S*,6*R*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00327] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали *трет*-бутил-(3*S*,6*R*)-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (680 мг, 2,496 ммоль), безводный ДМФА (15 мл) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (870 мг, 2,082 ммоль). После растворения реагентов охлаждали смесь на ледяной бане. Добавляли DIEA (2,4 мл, 13,78 ммоль) и HATU (958 мг, 2,520 ммоль) и перемешивали смесь при 0°C в течение 2,5 часа. Гасили реакцию, выливая смесь в лимонную кислоту (75 мл, 10% (масс./об.), 39,04 ммоль) (10% водная) при интенсивном перемешивании, и охлаждали во льду. Отфильтровывали полученное белое твердое вещество. Растворяли твердое вещество в ДХМ и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (120 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 2-3% метанола. Выпаривание

растворителей приводило к получению *трет*-бутил-(3*S*,6*R*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (1,277 г, 91%) в виде белой твердой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+10% D_2O) сложная смесь ротамеров. δ 8,06-7,95 (m, 1,5H), 7,77 (s, 0,5H), 7,68-7,54 (m, 2H), 7,32-7,21 (m, 2H), 7,14 (dd, *J*=7,6, 3,0 Гц, 2H), 4,75 (ушир.s, 0,5H), 4,47 (d, *J*=13,5 Гц, 0,5H), 3,95 (ушир.d, *J*=19,9 Гц, 1H), 3,85-3,56 (m, 2H), 3,30 (ушир.s, 1H), 3,27-2,96 (m, 3H), 1,93 (2 синглета, 6H), 1,57 (dt, *J*=13,3, 6,6 Гц, 1H), 1,44-1,35 (m, 9H), 1,31-1,15 (m, 2H), 1,02-0,91 (m, 3H), 0,62-0,18 (m, 3H). Сигнал доступного для обмена протона NH сульфонамида наблюдается при 12,34 ppm в отсутствие D_2O. ИЭР-МС *m/z* расчет 671,25446, эксперимент 672,44 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,98 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 5: *трет*-бутил-(16*R*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилат (соединение 100)



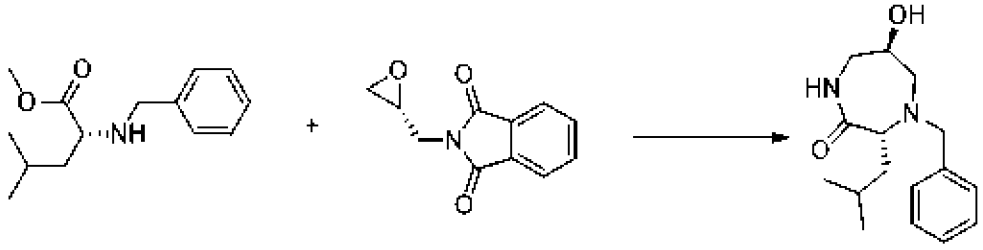
[00328] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали *трет*-бутил-(3*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (1,258 г, 1,871 ммоль) и безводный ДМФА (60 мл). Охлаждали смесь во льду. Добавляли две равные порции NaH (665 мг, 60% (масс./масс.), 16,63 ммоль) (60% дисперсия в минеральном масле). Перемешивали смесь в атмосфере азота при 0°C в течение 5 минут. Удаляли ледяную баню и интенсивно перемешивали реакционную смесь в атмосфере азота в течение 3 часов. Медленно выливали реакционную смесь в ледяной водный раствор лимонной кислоты (250 мл, 10% (масс./об.), 130,1 ммоль) при перемешивании. Экстрагировали полученную суспензию твердого вещества EtOAc (3×70 мл). После сушки над сульфатом натрия выпаривание растворителей приводило к получению остатка, который растворяли в ДХМ и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (120 г колонка) с использованием градиента смесей MeOH (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 3-4% MeOH. Выпаривание растворителей и несколько циклов растирания/выпаривания в смесях ДХМ/гексаны приводили к получению *трет*-бутил-(16*R*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилата (420 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 635,2778,

эксперимент 636,36 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,88 минуты (способ ЖХ А). Использовали полученное вещество на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

[00329] Растворяли небольшое количество вещества (24 мг) в ДМСО (1 мл) и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора. Выпаривали органический растворитель и экстрагировали твердое вещество, которое осаждалось из воды, ДХМ (2×20 мл). После сушки над сульфатом натрия и выпаривания выделяли *трет*-бутил-(16*R*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбокислат (17 мг, 69%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+10% D_2O) наблюдали 2 конформера, отношение 1:1 δ 8,19 (d, *J*=14,2 Гц, 1H), 7,88 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,68 (td, *J*=7,8, 4,0 Гц, 1H), 7,46 (t, *J*=7,1 Гц, 1H), 7,28 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,14 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,52-5,32 (m, 1H), 4,29 (t, *J*=12,4 Гц, 1H), 3,95 (сигнал перекрывался с сигналом воды, предположительно 1H), 3,80-3,56 (m, 2H), 3,33-3,22 (m, 1H), 3,19-2,86 (m, 2H), 2,51-2,39 (m, 1H), 2,04 (ушир.s, 6H), 1,82-1,66 (m, 1H), 1,48 и 1,43 (два d, 9H), 1,36-1,29 (m, 1H), 0,94 (dd, *J*=18,0, 6,6 Гц, 6H). Сигнал протона NH сульфонамида наблюдали примерно при 13,0 ppm в отсутствие D_2O. ИЭР-МС *m/z* расчет 635,2778, эксперимент 636,43 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,88 минуты; способ ЖХ А.

Пример 44: Получение соединения 101 и соединения 102

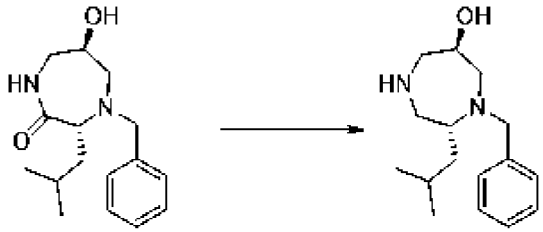
Стадия 1: (3*R*,6*R*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-2-он



[00330] В раствор 2-[[(2*R*)-оксиран-2-ил]метил]изоиндолин-1,3-диона (10,422 г, 51,291 ммоль) в ACN (72,420 мл) добавляли метил-(2*R*)-2-(бензиламино)-4-метилпентаноат (12,07 г, 51,291 ммоль) и перхлорат магния (17,173 г, 76,936 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи, после чего разбавляли водой (70 мл) и экстрагировали ДХМ (3×75 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (70 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Растворяли органический остаток в метаноле (241,40 мл) и в реакционную смесь добавляли гидрат гидразина (7,0345 г, 6,8362 мл, 102,58 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 65°C в течение 24 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и отфильтровывали белое твердое вещество. Концентрировали фильтрат, а затем разбавляли 1н. NaOH (200 мл), после чего экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Промывали объединенные органические слои

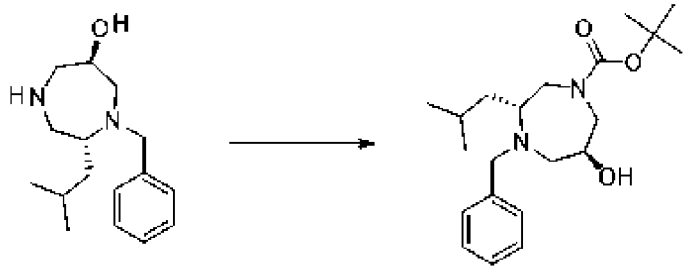
солевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали, после чего очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0-5% смесями ДХМ-MeOH, с получением (3*R*,6*R*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-2-она (6,81 г, 45%). ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,30 (s, 5H), 5,98 (s, 1H), 3,86 (d, *J*=14,0 Гц, 2H), 3,72 (dd, *J*=8,6, 6,2 Гц, 1H), 3,52 (d, *J*=14,1 Гц, 1H), 3,45-3,32 (m, 2H), 3,19 (dd, *J*=14,3, 3,8 Гц, 1H), 2,67 (dd, *J*=14,2, 9,4 Гц, 1H), 1,94-1,77 (m, 1H), 1,77-1,62 (m, 1H), 1,62-1,49 (m, 1H), 0,95 (dd, *J*=6,6, 5,5 Гц, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 276,18378, эксперимент 277,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,73 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 2: (2*R*,6*R*)-1-бензил-2-изобутил-1,4-диазепан-6-ол



[00331] В раствор (3*R*,6*R*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-2-она (6,81 г, 24,641 ммоль) в ТГФ (120 мл) добавляли LAH (5,6115 г, 147,85 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение ночи, после чего охлаждали до комнатной температуры. Последовательно гасили реакцию водой (5,6 мл), 15% NaOH (водный) (5,6 мл) и водой (16,8 мл) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь еще 30 минут, затем фильтровали через подложку с Целитом. Промывали осадок на фильтре ТГФ (3×50 мл). Концентрировали объединенные фильтраты в вакууме с получением (2*R*,6*R*)-1-бензил-2-изобутил-1,4-диазепан-6-ола (6,53 г, 101%). ИЭР-МС *m/z* расчет 262,2045, эксперимент 263,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,38 минуты; способ ЖХ S.

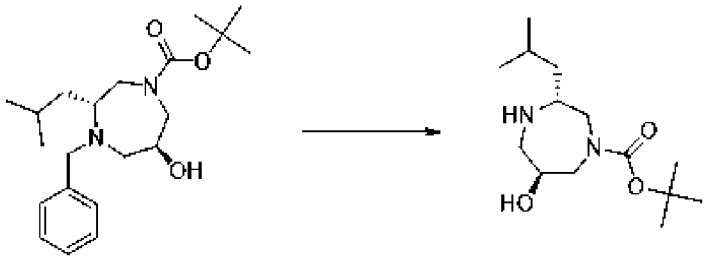
Стадия 3: *трет*-бутил-(3*R*,6*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00332] В раствор (2*R*,6*R*)-1-бензил-2-изобутил-1,4-диазепан-6-ола (6,53 г, 24,887 ммоль) в ДХМ (78,360 мл) добавляли Boc-ангидрид (8,1474 г, 37,331 ммоль) и триэтиламин (3,7775 г, 5,2032 мл, 37,331 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили солевым раствором (100 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой ДХМ (2×100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-5% смесей ДХМ-MeOH с получением *трет*-бутил-(3*R*,6*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (7,02 г, 78%). ИЭР-МС *m/z* расчет 362,25696, эксперимент 363,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,68

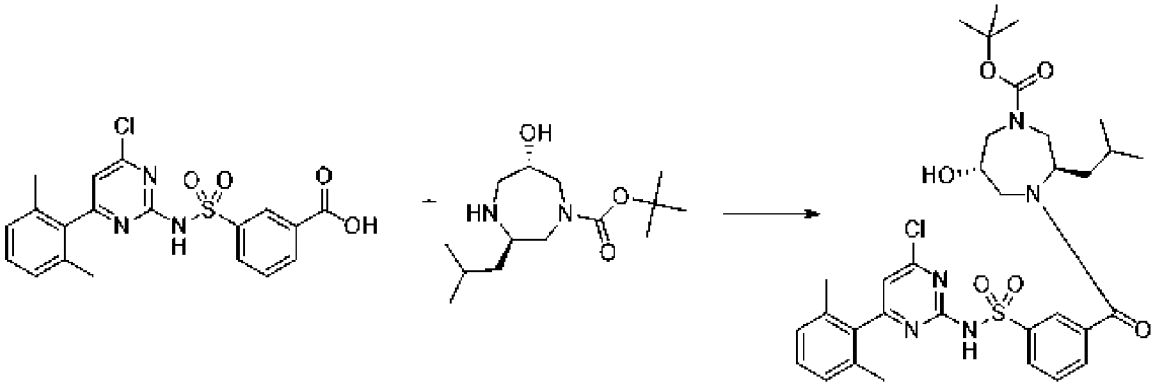
минуты; способ ЖХ S.

Стадия 4: *трет*-бутил-(3*R*,6*S*)-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00333] В раствор *трет*-бутил-(3*R*,6*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (3,51 г, 9,6826 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли палладий (1,0305 г, 0,9683 ммоль) и формиат аммония (1,8316 г, 29,048 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 65°C в течение 2 часов. Удаляли палладий фильтрованием и концентрировали раствор в вакууме. Разбавляли остаток дихлорметаном (100 мл) и промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-(3*R*,6*S*)-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (2,41 г, 91%). ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,61 (s, 1H), 3,63-3,49 (m, 1H), 3,46-3,39 (m, 1H), 3,32-3,20 (m, 2H), 3,07-2,92 (m, 1H), 2,87-2,59 (m, 2H), 2,38-2,22 (m, 1H), 1,77-1,60 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,22-0,97 (m, 2H), 0,86 (t, *J*=6,7 Гц, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 272,21, эксперимент 273,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,77 минуты; способ ЖХ S.

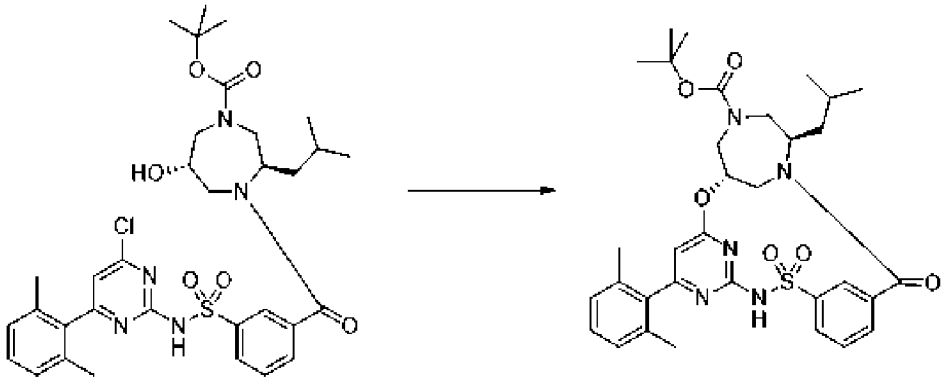
Стадия 5: *трет*-бутил-(3*R*,6*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00334] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали *трет*-бутил-(3*R*,6*S*)-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (998 мг, 3,664 ммоль), безводный ДМФА (20 мл) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (1,279 г, 3,061 ммоль). После растворения реагентов охлаждали смесь на ледяной бане. Добавляли DIEA (3,6 мл, 20,67 ммоль) и HATU (1,43 г, 3,761 ммоль) и перемешивали смесь при 0°C в течение 3,5 часа. Гасили реакцию, выливая смесь в лимонную кислоту (110 мл, 10% (масс./об.), 57,25 ммоль) (10% водная) при интенсивном перемешивании, и охлаждали во льду. Отфильтровывали полученное белое твердое вещество. Растворяли влажное твердое вещество в ДХМ и сушили раствор над сульфатом натрия. После

концентрирования очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (120 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 3-4% метанола. Выпаривание растворителей приводило к получению *трет*-бутил-(3*R*,6*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (1,783 г, 87%) в виде белой твердой пены. ИЭР-МС *m/z* расчет 671,25446, эксперимент 672,33 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,92 минуты; способ ЖХ А.

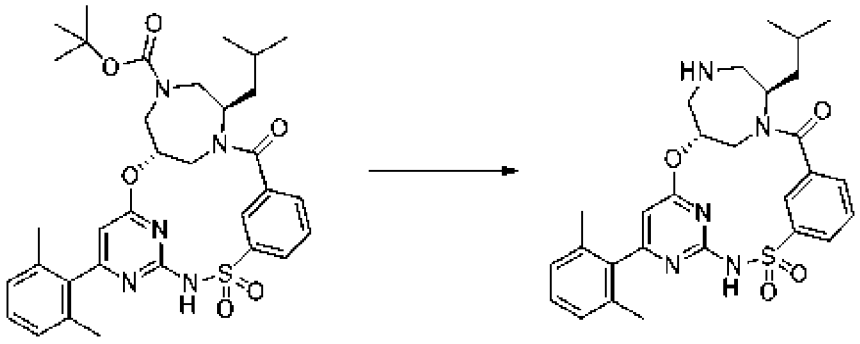
Стадия 6: *трет*-бутил-(16*S*,20*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилат (соединение 102)



[00335] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали *трет*-бутил-(3*R*,6*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (1,45 г, 2,157 ммоль) и безводный ДМФА (70 мл). Охлаждали смесь во льду. Добавляли две равные порции NaH (768 мг, 60% (масс./масс.), 19,20 ммоль) (60% дисперсия в минеральном масле) с интервалом 3 минуты друг относительно друга. Перемешивали смесь в атмосфере азота при 0°C в течение 10 минут. Удаляли ледяную баню и интенсивно перемешивали реакционную смесь в атмосфере азота в течение 4 часов. Медленно выливали реакционную смесь в ледяной водный раствор лимонной кислоты (300 мл, 10% (масс./об.), 156,1 ммоль) при перемешивании. Экстрагировали полученную суспензию твердого вещества EtOAc (3×75 мл). После сушки над сульфатом натрия выпаривание растворителей приводило к получению остатка, который растворяли в ДХМ и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (120 г колонка) с использованием градиента смесей MeOH (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 3-4% MeOH. Выпаривание растворителей и несколько циклов растирания/выпаривания в смесях ДХМ/гексаны приводили к получению *трет*-бутил-(16*S*,20*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилата (481 мг, 34%) в виде беловатого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6+10% D_2O) наблюдали два ротамера в отношении (60:40) δ 8,18 и 8,15 (два s, отношение 60:40, всего 1H), 7,85 (t, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,73-7,59 (m, 1H), 7,49-7,39 (m, 1H), 7,25 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,11 (d, *J*=7,8 Гц, 2H), 6,26 (s, 1H), 5,40 (ушир.s, 1H), 4,26 (t, *J*=12,1 Гц, 1H),

3,97-3,84 (m, 1H), 3,70-3,55 (m, 2H, перекрывается с сигналом воды), 3,24 (ушир.s, 1H), 3,16-2,89 (m, 2H), 2,46-2,34 (m, 1H), 2,01 (ушир.s, 6H), 1,76-1,61 (m, 1H), 1,51-1,23 (m, 10H), 0,92 (dd, *J*=21,8, 6,6 Гц, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 635,2778, эксперимент 636,32 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,93 минуты; способ ЖХ А.

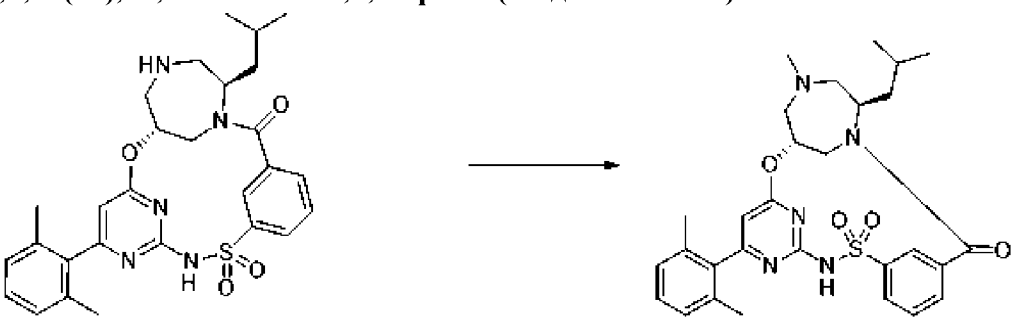
Стадия 7: (16*R*,20*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (соединение 101)



[00336] В 100 мл колбу, содержащую *трет*-бутил-(16*S*,20*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилат (445 мг, 0,6859 ммоль), в атмосфере азота помещали ДХМ (15 мл). Добавляли 4 М хлороводород в диоксане (4,3 мл, 4,0 М, 17,20 ммоль) (4 М раствор в диоксане) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2,5 часа (94% конверсия). Добавляли дополнительную порцию и перемешивали смесь еще 2,5 часа. Удаляли летучие вещества при пониженном давлении и растирали остаток со смесью дихлорметан/гексаны, и выпаривали летучие вещества. Повторяли указанную процедуру до получения твердого вещества. Сушка в вакууме приводила к получению (16*R*,20*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (393 мг, 100%). ИЭР-МС *m/z* расчет 535,22534, эксперимент 536,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,17 минуты; способ ЖХ А.

Пример 45: Получение соединения 103

Стадия 1: (16*R*,20*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-метил-20-(2-метилпропил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 103)

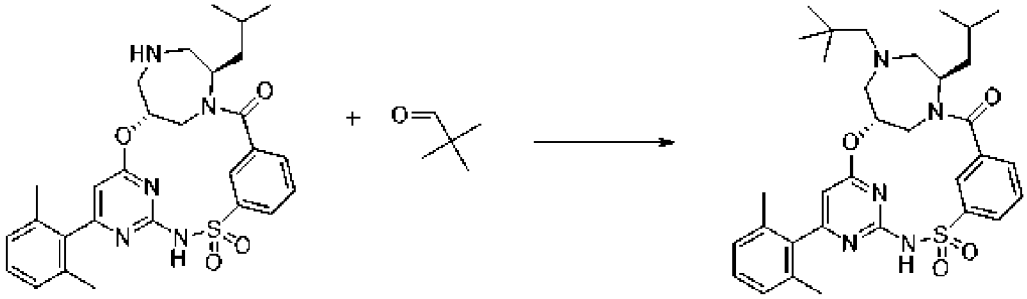


[00337] Растворяли (16*R*,20*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-15-окса-

8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (25 мг, 0,04370 ммоль) в муравьиной кислоте (250 мкл) (88% водная) и смешивали с водным формальдегидом (900 мкл, 32,67 ммоль) (37% водный), и нагревали до 90°C в течение 4 часов в пробирке с завинчивающейся крышкой. Затем частично концентрировали реакционную смесь, продувая азот, разбавляли метанолом. Проводили микрофильтрование раствора и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора с получением (16*R*,20*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-метил-20-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (15,7 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 549,24097, эксперимент 550,68 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,12 минуты; способ ЖХ А.

Пример 46: Получение соединения 104

Стадия 1: (16*R*,20*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-(2,2-диметилпропил)-20-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (соединение 104)

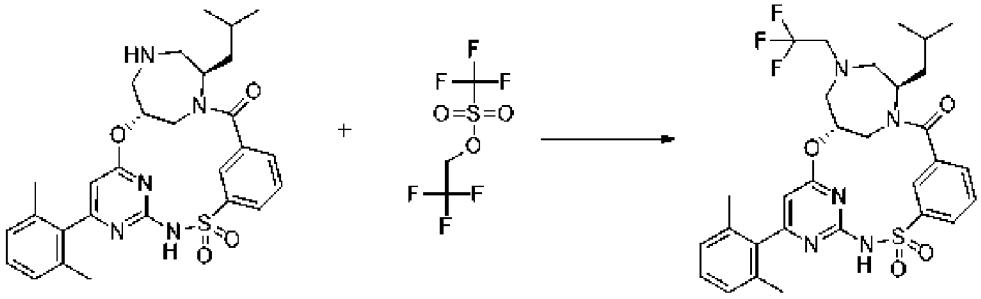


[00338] В 4 мл пробирку помещали (16*R*,20*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (20 мг, 0,03496 ммоль), 2,2-диметилпропаналь (30 мг, 0,3483 ммоль), безводный дихлорметан (1 мл), *N, N*-диизопропилэтиламин (10 мкл, 0,05741 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (10 мкл, 0,1758 ммоль) в указанном порядке. Закрывали пробирку в атмосфере азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем за один раз добавляли триацетоксиборгидрид натрия (40 мг, 0,1887 ммоль). Продували пробирку азотом, закрывали и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 13 часов. Добавляли метанол (0,2 мл и удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Помещали остаток в ДМСО (1 мл). Проводили микрофильтрование раствора и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора с получением (16*R*,20*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-(2,2-диметилпропил)-20-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (11 мг, 49%) в виде белого твердого вещества.

ИЭР-МС *m/z* расчет 605,3036, эксперимент 606,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,95 минуты; способ ЖХ А.

Пример 47: Получение соединения 105

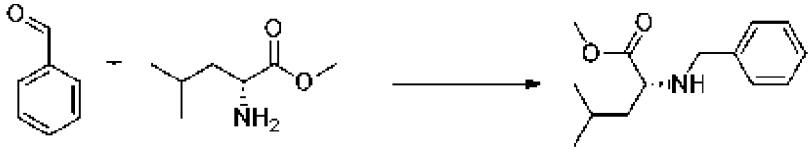
Стадия 1: (16*R*,20*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-18-(2,2,2-трифторэтил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-трион (соединение 105)



[00339] В перемешиваемый раствор 2,2,2-трифторэтил-трифторметансульфоната (7,5 мг, 0,03231 ммоль) и (16*R*,20*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (14 мг, 0,02447 ммоль) в безводном ДМФА (0,6 мл) добавляли DIEA (15 мкл, 0,08612 ммоль) и продували азотом в течение 30 секунд. Перемешивали прозрачную реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Проводили микрофильтрование реакционной смеси и очищали путем обращенно-фазовой колоночной хроматографии (колонка C_{18}), элюируя 1-99% смесями ацетонитрил/вода в течение 15 минут (5 мМ HCl в воде в качестве модификатора). Концентрировали целевые фракции и сушили с получением (16*R*,20*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-18-(2,2,2-трифторэтил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10,12,14(22)-гексаен-2,8,8-триона (8,1 мг, 53%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d6) δ 9,81 (s, 1H), 9,03 (t, *J*=1,7 Гц, 1H), 8,08 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,78 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,69 (dt, *J*=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,22 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,11 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,57-5,43 (m, 1H), 5,20 (dq, *J*=17,5, 8,8 Гц, 1H), 4,99 (dq, *J*=17,1, 8,6 Гц, 1H), 4,01-3,85 (m, 2H), 3,71 (d, *J*=13,1 Гц, 1H), 3,58-3,45 (m, 3H), 3,22 (d, *J*=12,7 Гц, 1H), 3,09 (dd, *J*=14,2, 10,8 Гц, 1H), 1,96 (s, 6H), 1,68 (dq, *J*=13,0, 6,4 Гц, 1H), 1,35 (ddd, *J*=13,7, 9,1, 4,8 Гц, 1H), 0,96 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 0,91 (d, *J*=6,6 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 617,22833, эксперимент 618,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,72 минуты; способ ЖХ А.

Пример 48: Получение соединения 106

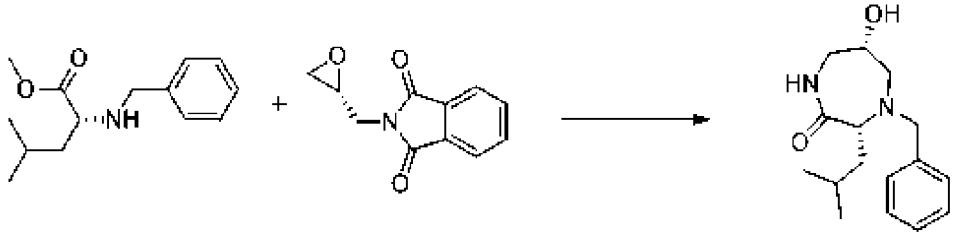
Стадия 1: метил-(2*R*)-2-(бензиламино)-4-метилпентаноат



[00340] В раствор метил-(2*R*)-2-амино-4-метилпентаноата (гидрохлоридная соль)

(30 г, 161,84 ммоль) в метаноле (300,00 мл) добавляли ТЭА (16,377 г, 22,558 мл, 161,84 ммоль) и сульфат магния (32,368 г, 268,91 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 10 минут. В смесь добавляли бензальдегид (17,175 г, 16,357 мл, 161,84 ммоль) и перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Фильтровали раствор через подложку с Целитом и медленно добавляли боргидрид натрия (12,246 г, 12,959 мл, 323,68 ммоль), выдерживая на ледяной бане. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа, после чего гасили реакцию хлоридом аммония (150 мл). Удаляли метанол в вакууме и экстрагировали раствор диэтиловым эфиром (3×300 мл). Промывали органические слои водой (300 мл) и солевым раствором (300 мл), затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали, после чего очищали путем хроматографии на силикагеле элюируя 0-20% смесями гексаны-этилацетат, с получением метил-(2*R*)-2-(бензиламино)-4-метилпентаноата (26,8 г, 70%) в виде прозрачной жидкости. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,47-6,90 (m, 5H), 3,81 (d, *J*=12,9 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,61 (d, *J*=12,9 Гц, 1H), 3,31 (t, *J*=7,2 Гц, 1H), 1,83-1,71 (m, 1H), 1,66 (s, 1H), 1,48 (dd, *J*=7,6, 6,3 Гц, 2H), 0,88 (dd, *J*=16,4, 6,6 Гц, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 235,15723, эксперимент 236,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,66 минуты; способ ЖХ S.

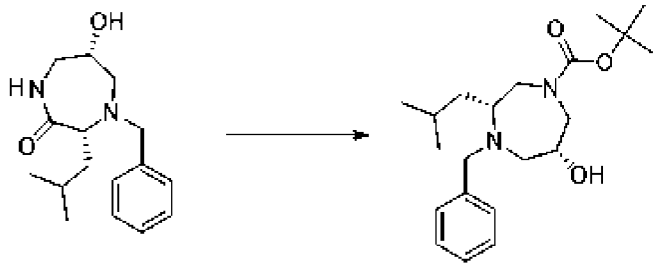
Стадия 2: (3*R*,6*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-2-он



[00341] В перемешиваемый раствор 2-[[(2*R*)-оксиран-2-ил]метил]изоиндолин-1,3-диона (10,880 г, 53,544 ммоль) и метил-(2*R*)-2-(бензиламино)-4-метилпентаноата (12 г, 50,994 ммоль) в ацетонитриле (75 мл) при комнатной температуре по частям добавляли перхлорат магния (17,073 г, 76,491 ммоль). После завершения добавления перемешивали реакционную смесь в течение 24 часов. Гасили реакцию водой (300 мл) и экстрагировали продукт ДХМ (3×200 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Растворяли полученный остаток в метаноле (250 мл) при комнатной температуре и добавляли гидрат гидразина (5,1057 г, 101,99 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 65°C в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры отфильтровывали белый осадок и концентрировали фильтрат в вакууме. Разбавляли полученный остаток 1 М водным NaOH (200 мл) и экстрагировали продукт этилацетатом (3×200 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-5% смесей ДХМ-метанол с получением в виде белой пены (3*R*,6*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-2-она (8,43 г, 57%). ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38-7,14 (m, 5H), 6,08 (s, 1H), 3,96-3,71 (m, 3H), 3,67-3,43 (m, 2H), 3,42-3,23 (m, 1H), 3,21-3,02 (m, 1H), 2,98-2,82 (m, 1H), 1,98-1,66 (m, 3H), 1,62-1,44

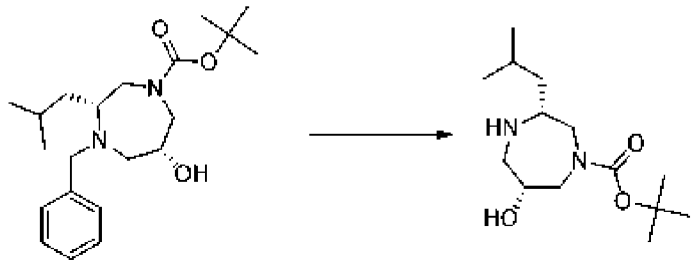
(m, 1H), 1,03-0,79 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 276,18378, эксперимент 277,7 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,64 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 3: *трет*-бутил-(3*R*,6*R*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00342] В перемешиваемый раствор (3*R*,6*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-2-она (8,43 г, 30,502 ммоль) в безводном ТГФ (260 мл) при 0°C в атмосфере азота по частям добавляли LAH (6,9460 г, 183,01 ммоль). После завершения добавления перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 10 минут, а затем нагревали до 45°C в течение 24 часов. Охлаждали реакционную смесь до 0°C, а затем гасили реакцию согласно способу обработки по Физеру. Отфильтровывали соли на подложке с Целитом, промывали осадок на фильтре ТГФ (2×150 мл) и концентрировали объединенные фильтраты в вакууме. Растворяли полученный остаток в ДХМ (90 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли ТЭА (4,6297 г, 6,3770 мл, 45,753 ммоль), затем Boc-ангидрид (9,9855 г, 45,753 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 часа. Гасили реакцию на холоду солевым раствором (200 мл) и разделяли 2 слоя. Экстрагировали водный слой ДХМ (2×150 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-25% смесей гексаны-ацетон с получением *трет*-бутил-(3*R*,6*R*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (11,54 г, 99%) в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,39-7,14 (m, 5H), 3,98-3,60 (m, 3H), 3,57-3,19 (m, 3H), 2,97-2,56 (m, 3H), 1,83-1,57 (m, 1H), 1,56-1,18 (m, 13H), 1,01-0,76 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 362,25696, эксперимент 363,7 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,19 минуты; способ ЖХ S.

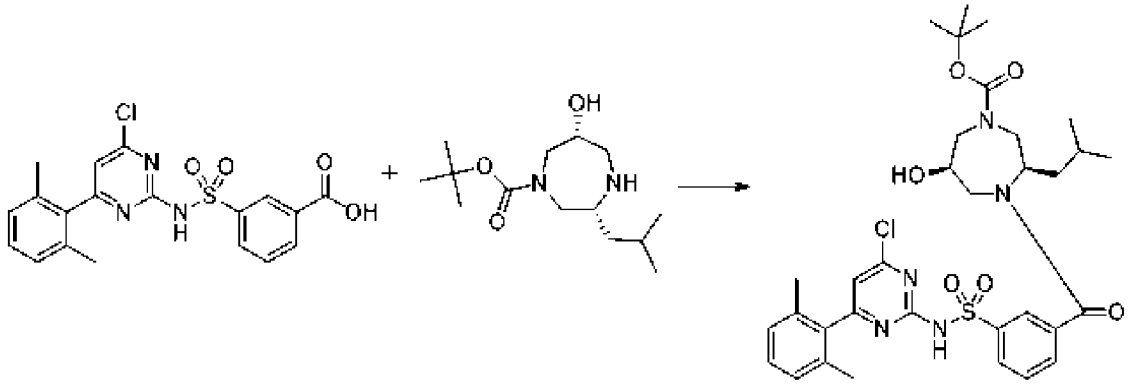
Стадия 4: *трет*-бутил-(3*R*,6*R*)-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00343] В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(3*R*,6*R*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (5,3 г, 14,620 ммоль) в безводном метаноле (140 мл) при комнатной температуре добавляли палладий на углеродной подложке (2,3338 г, 10%

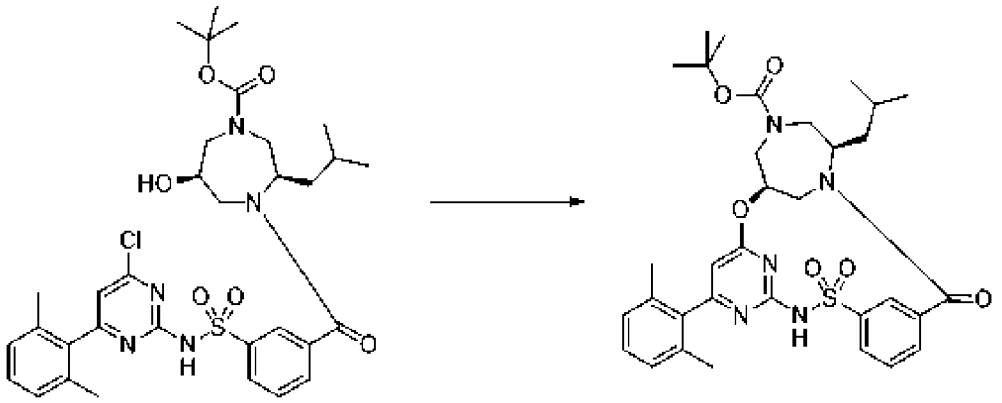
(масс./масс.), 2,1930 ммоль), затем формиат аммония (3,6875 г, 58,480 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 65°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры фильтровали реакционную смесь через подложку с Целитом и промывали осадок на фильтре метанолом (2×80 мл). Концентрировали объединенные фильтраты в вакууме с получением *трет*-бутил-(3*R*,6*R*)-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (3,98 г, 92%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,68 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,93-3,63 (m, 3H), 2,98-2,53 (m, 3H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,05-1,56 (m, 1H), 1,42-1,32 (m, 9H), 1,27-0,95 (m, 3H), 0,94-0,75 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 272,21, эксперимент 273,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,61 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 5: *трет*-бутил-(3*R*,6*R*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00344] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали *трет*-бутил-(3*R*,6*R*)-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (933 мг, 3,425 ммоль), безводный ДМФА (20 мл) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (1,19 г, 2,848 ммоль). После растворения реагентов охлаждали смесь на ледяной бане. Добавляли DIEA (3,3 мл, 18,95 ммоль) и HATU (1,33 г, 3,498 ммоль) и перемешивали смесь при 0°C в течение 5 часов. Гасили реакцию, выливая смесь в лимонную кислоту (100 мл, 10% (масс./об.), 52,05 ммоль) (10% водная) при интенсивном перемешивании, и охлаждали во льду. Отфильтровывали полученное белое твердое вещество и сушили. Растворяли твердое вещество в ДХМ и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (120 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 3-4% метанола. Выпаривание растворителей приводило к получению *трет*-бутил-(3*R*,6*R*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (1,183 г, 62%) в виде беловатой твердой пены. ИЭР-МС *m/z* расчет 671,25446, эксперимент 672,26 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,98 минуты; способ ЖХ А.

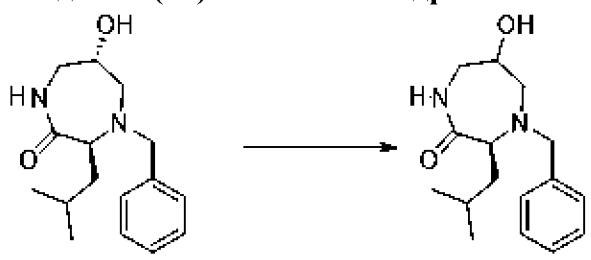
Стадия 6: *трет*-бутил-(16*R*,20*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилат (соединение 106)



[00345] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали *трет*-бутил-(3*R*,6*R*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (1,158 г, 1,723 ммоль) и безводный ДМФА (55 мл). Охлаждали смесь во льду. Добавляли две равные порции NaH (604 мг, 60% (масс./масс.), 15,10 ммоль) (60% дисперсия в минеральном масле) с интервалом 3 минуты друг относительно друга. Перемешивали смесь в атмосфере азота при 0°C в течение 10 минут. Удаляли ледяную баню и интенсивно перемешивали реакционную смесь в атмосфере азота в течение 2 часов. Медленно выливали реакционную смесь в ледяной водный раствор лимонной кислоты (230 мл, 10% (масс./об.), 119,7 ммоль) при перемешивании. Экстрагировали полученную суспензию твердого вещества EtOAc (100 мл и 2×50 мл). После сушки над сульфатом натрия выпаривание растворителей приводило к получению остатка, который растворяли в ДХМ и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (120 г колонка) с использованием градиента смесей MeOH (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 3-4% MeOH. Выпаривание растворителей и несколько циклов растирания/выпаривания в смесях ДХМ/гексаны приводили к получению *трет*-бутил-(16*R*,20*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилата (499 мг, 45%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6+10% D_2O) наблюдали 2 ротамера (70:30) δ 8,34-8,11 (m, 1H), 7,84 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,64 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,52 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,25 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,11 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,70-5,46 (m, 1H), 5,08-4,90 (m, 1H), 4,22-4,05 (m, 1H), 4,03-3,86 (m, 1H), 3,49-3,31 (m, 1H), 3,20-2,91 (m, 3H), 2,02 (ушир.s, 6H), 1,62-1,51 (m, 1H), 1,46-1,36 (m, 11H), 0,97-0,85 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 635,2778, эксперимент 636,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,89 минуты (способ ЖХ А).

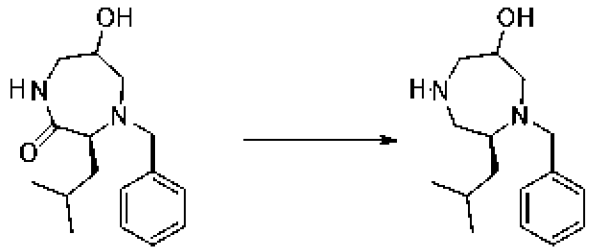
Пример 49: Получение соединения 107

Стадия 1: (3*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-2-он



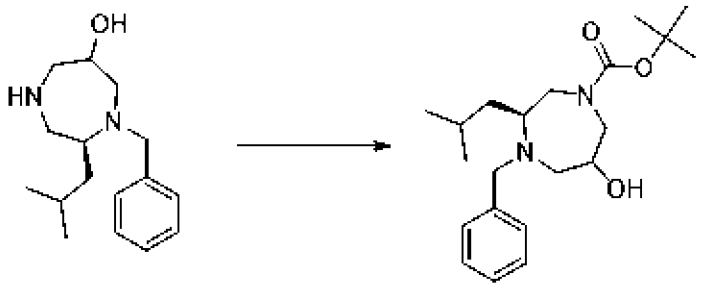
[00346] В раствор (3*S*,6*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-2-она (5,63 г, 20,371 ммоль) в ДХМ (112 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (12,960 г, 30,556 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Гасили реакцию смесью 1:1 насыщенного $Na_2S_2O_3$ и бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Растворяли остаток в метаноле (281 мл). В реакционную смесь добавляли боргидрид натрия (2,3121 г, 2,4467 мл, 61,113 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 часа. Гасили реакцию водой (100 мл). Экстрагировали продукт этилацетатом (3×200 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 50-100% смесей гексан-этилацетат с получением (3*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-2-она (1,793 г, 32%) в виде светло-желтой твердой пены. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,52-6,96 (m, 5H), 6,12 (s, 1H), 3,99-2,51 (m, 8H), 1,94-1,63 (m, 2H), 1,63-1,37 (m, 1H), 1,05-0,68 (m, 6H). Продукт представлял собой смесь диастереомеров. ИЭР-МС *m/z* расчет 276,18378, эксперимент 276,9 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,22 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 2: (2*S*)-1-бензил-2-изобутил-1,4-диазепан-6-ол



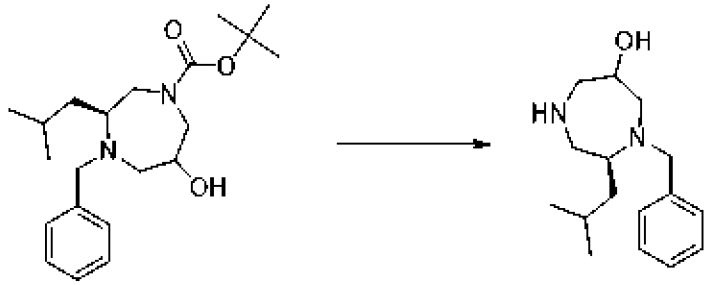
[00347] В раствор (3*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-2-она (1,793 г, 6,4227 ммоль) в безводном ТГФ (40 мл) добавляли LAH (1,4626 г, 1,5950 мл, 38,536 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 2 дней. Последовательно гасили реакцию водой (1,5 мл), 15% NaOH (водный) (1,5 мл) и водой (4,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа удаляли белый осадок, фильтруя через подложку с Целитом. Сушили фильтрат над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением (2*S*)-1-бензил-2-изобутил-1,4-диазепан-6-ола (1,598 г, 95%) в виде желтого маслянистого вещества. Продукт представлял собой смесь диастереомеров. ИЭР-МС *m/z* расчет 262,2045, эксперимент 263,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,96 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 3: *трет*-бутил-(3*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



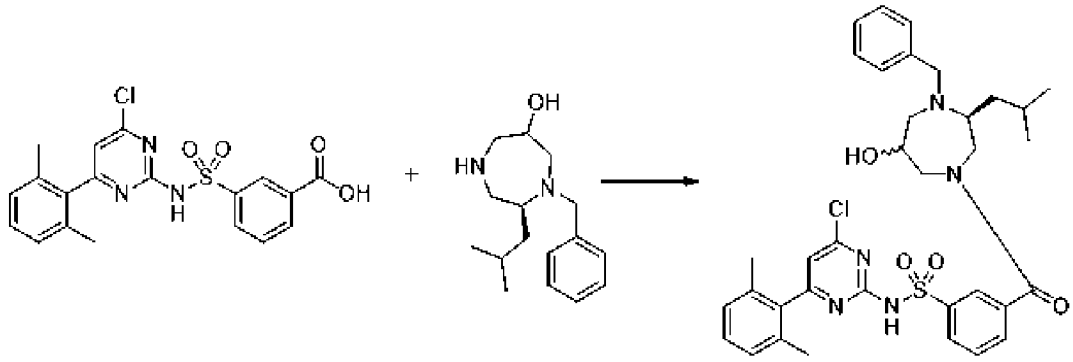
[00348] В раствор (2*S*)-1-бензил-2-изобутил-1,4-диазепан-6-ола (1,598 г, 6,0902 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли Boc-ангидрид (1,9938 г, 9,1353 ммоль) и триэтиламин (0,924 г, 9,1353 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Гасили реакцию солевым раствором (50 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2×50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-100% смесей гексан-диэтиловый эфир с получением *трет*-бутил-(3*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (1,359 г, 61%) в виде прозрачного геля. Соединение представляло собой смесь диастереомеров. ИЭР-МС *m/z* расчет 362,25696, эксперимент 363,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,88 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 4: (2*S*)-1-бензил-2-изобутил-1,4-диазепан-6-ол



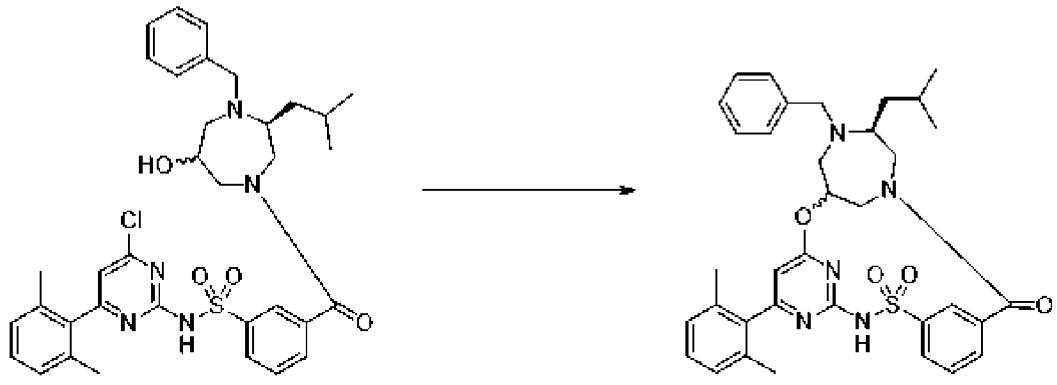
[00349] В раствор *трет*-бутил-(3*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (680 мг, 1,8758 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли HCl (10 мл, 4 М, 40,000 ммоль) в диоксане. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Удаляли растворитель при пониженном давлении. Растворяли остаток в воде и лиофилизировали с получением (2*S*)-1-бензил-2-изобутил-1,4-диазепан-6-ола (дигидрохлоридная соль) (628,4 мг, 96%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, диметилсульфоксид-d_6) δ 11,93-9,24 (m, 2H), 7,99-7,05 (m, 5H), 4,85-3,60 (m, 7H), 3,51-2,80 (m, 5H), 2,04-1,20 (m, 3H), 1,15-0,42 (m, 6H). Продукт представлял собой смесь диастереомеров. ИЭР-МС *m/z* расчет 262,2045, эксперимент 263,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,27 минуты; способ ЖХ W.

Стадия 5: 3-[(3*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбонил]-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамид



[00350] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали (2*S*)-1-бензил-2-изобутил-1,4-диазепан-6-ол (гидрохлоридная соль) (602 мг, 2,014 ммоль), безводный ДМФА (10 мл) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (767 мг, 1,836 ммоль). После растворения реагентов охлаждали смесь на ледяной бане. Добавляли DIEA (2,1 мл, 12,06 ммоль) и HATU (847 мг, 2,228 ммоль) и перемешивали смесь при 0°C в течение 15 минут. Гасили реакцию, выливая смесь в лимонную кислоту (70 мл, 10% (масс./об.), 36,43 ммоль) (10% водная) при интенсивном перемешивании и охлаждали во льду. Отфильтровывали полученное белое твердое вещество и промывали водой. Растворяли влажное твердое вещество в ДХМ и сушили раствор над сульфатом натрия. После выпаривания растворителей очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (80 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 2-4% метанола. Выпаривание растворителей приводило к получению 3-[(3*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбонил]-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамида (493 мг, 41%) в виде стекловидной смолы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,01 (ушир.s, 2H), 7,93 (s, 2H), 7,81-7,52 (m, 2H), 7,45-7,20 (m, 5H), 7,20-7,03 (m, 2H), 4,33-3,29 (m, 4H), 2,08-1,76 (m, 6H), 1,38-0,90 (m, 3H), 0,87-0,63 (m, 3H), 0,50 (d, *J*=6,2 Гц, 1,5H), 0,20 (d, *J*=6,3 Гц, 1,5H). ИЭР-МС *m/z* расчет 661,24896, эксперимент 662,35 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,49 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 6: (19*S*)-18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-19-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 107)

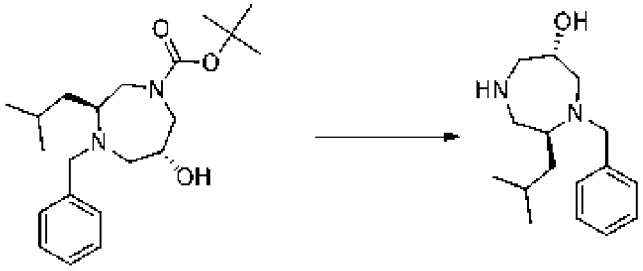


[00351] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали 3-[(3*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбонил]-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-

ил]бензолсульфонамид (482 мг, 0,7278 ммоль) и безводный ДМФА (25 мл). Охлаждали смесь во льду. Быстро добавляли NaH (260 мг, 60% (масс./масс.), 6,501 ммоль) (60% дисперсия в минеральном масле). Перемешивали смесь в атмосфере азота при 0°C в течение 4 часов. Медленно выливали смесь в ледяную лимонную кислоту (100 мл, 10% (масс./об.), 52,05 ммоль) (водный 10% раствор) при перемешивании. Экстрагировали полученную суспензию твердого вещества EtOAc (3×60 мл). После сушки над сульфатом натрия выпаривание растворителей приводило к получению остатка, который растворяли в ДХМ, содержащем небольшое количество метанола (твердое вещество начинало осаждаться, когда использовали только ДХМ), и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (40 г колонка) с использованием градиента смесей MeOH (от 0 до 10% за 30 минут) в дихлорметане. Два продукта элюировались примерно при 4-5% и плохо разделялись. Упаривали фракции, обогащенные неосновным циклизованным продуктом (который элюировался в виде плеча пика после основного продукта) с получением 74 мг смеси. Растворяли ее в ДМСО (2 мл), проводили микрофильтрование и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора (пробы 2×950 мкл). Разделяли и выделяли два продукта. После упаривания выделяли более полярный циклизованный продукт в виде белого твердого вещества. Растворяли продукт в ДМСО (1 мл) и очищали второй раз таким же способом. Выпаривание приводило к получению чистого (19*S*)-18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-19-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (14 мг, 3%). ИЭР-МС *m/z* расчет 625,2723, эксперимент 626,35 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,62 минуты (способ ЖХ А).

Пример 50: Получение соединения 108, соединения 109 и соединения 110

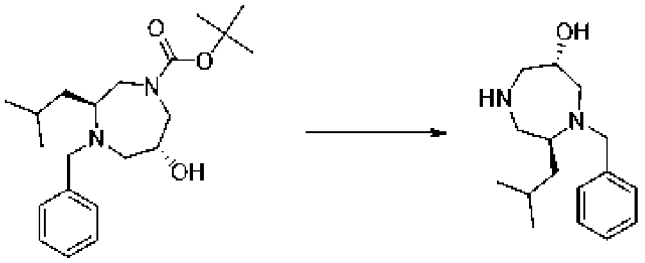
Стадия 1: (2*S*,6*S*)-1-бензил-2-изобутил-1,4-диазепан-6-ол



[00352] В раствор трет-бутил-(3*S*,6*R*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (1,727 г, 4,7641 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли HCl (10 мл, 4 М, 40,000 ммоль) в диоксане. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Удаляли растворитель в вакууме. Растворяли остаток в воде и лиофилизировали с получением (2*S*,6*S*)-1-бензил-2-изобутил-1,4-диазепан-6-ола (гидрохлоридная соль) (1,352 г, 90%) в виде беловатого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,06 (m, 1H), 10,53-9,93 (m, 1H), 9,73 (s, 1H), 7,99-7,22 (m, 5H), 4,75-4,18 (m, 3H), 3,95-3,60 (m, 4H), 3,35-3,12 (m, 3H), 1,96-1,57 (m, 3H), 0,92 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 262,2045, эксперимент 263,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,14 минуты; способ ЖХ

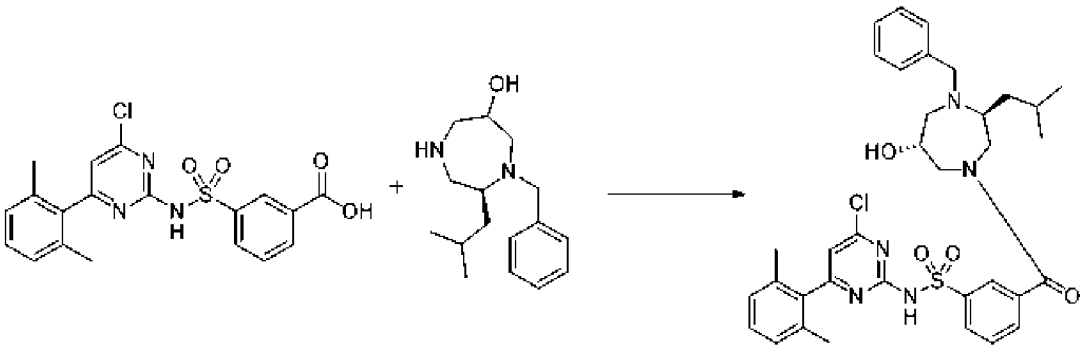
W.

Стадия 2: (2*S*,6*S*)-1-бензил-2-изобутил-1,4-диазепан-6-ол



[00353] В раствор трет-бутил-(3*S*,6*R*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (1,727 г, 4,7641 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли HCl (10 мл, 4 М, 40,000 ммоль) в диоксане. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Удаляли растворитель в вакууме. Растворяли остаток в воде и лиофилизировали с получением (2*S*,6*S*)-1-бензил-2-изобутил-1,4-диазепан-6-ола (гидрохлоридная соль) (1,352 г, 90%) в виде беловатого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,06 (m, 1H), 10,53-9,93 (m, 1H), 9,73 (s, 1H), 7,99-7,22 (m, 5H), 4,75-4,18 (m, 3H), 3,95-3,60 (m, 4H), 3,35-3,12 (m, 3H), 1,96-1,57 (m, 3H), 0,92 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 262,2045, эксперимент 263,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,14 минуты; способ ЖХ W.

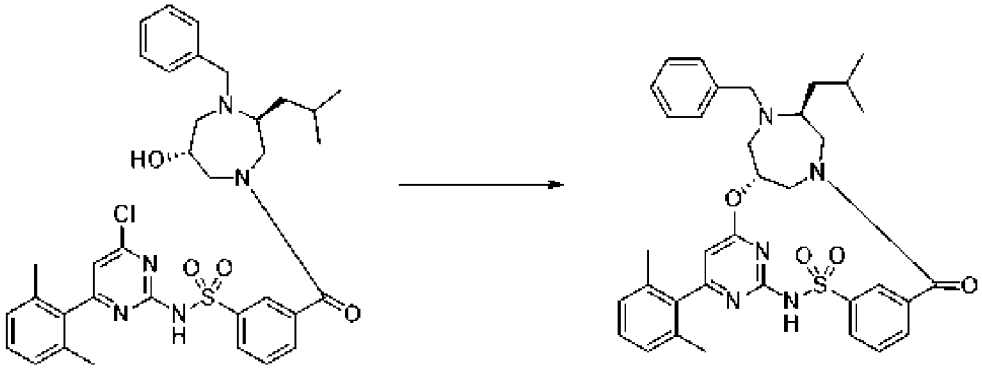
Стадия 3: 3-[(3*S*,6*R*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбонил]-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамид



[00354] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали (2*S*)-1-бензил-2-изобутил-1,4-диазепан-6-ол (гидрохлоридная соль) (589 мг, 1,971 ммоль), безводный ДМФА (10 мл) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (683 мг, 1,634 ммоль). После растворения реагентов охлаждали смесь на ледяной бане. Добавляли DIEA (1,9 мл, 10,91 ммоль) и HATU (750 мг, 1,972 ммоль) и перемешивали смесь при 0°C в течение 13 минут (анализ ЖХМС показывали завершения взаимодействия через 10 минут). Гасили реакцию, выливая смесь в лимонную кислоту (60 мл, 10% (масс./об.), 31,23 ммоль) (10% водная) при интенсивном перемешивании, и охлаждали во льду. Отфильтровывали полученное белое твердое вещество и промывали водой. Растворяли влажное твердое вещество в ДХМ и сушили раствор над сульфатом натрия. После выпаривания растворителей очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (80 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 2-4% метанола. Выпаривание растворителей

приводило к получению 3-[(3*S*,6*R*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбонил]-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамида (698 мг, 65%) в виде белой твердой пены. ИЭР-МС *m/z* расчет 661,24896, эксперимент 1,49 $(M+1)^+$; время удерживания: 662,46 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 4: (16*R*,19*S*)-18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-19-(2-метилпропил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 109)

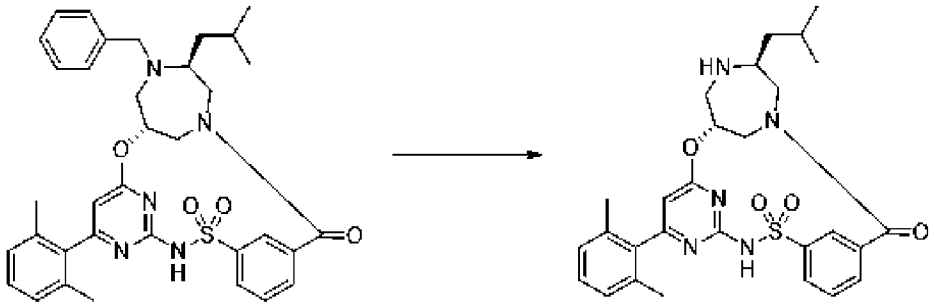


[00355] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали 3-[(3*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбонил]-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамид (695 мг, 1,049 ммоль) и безводный ДМФА (35 мл). Охлаждали смесь во льду. Быстро добавляли NaH (373 мг, 60% (масс./масс.), 9,326 ммоль) (60% дисперсия в минеральном масле). Перемешивали смесь в атмосфере азота при 0°C в течение 7 часов. Медленно выливали смесь в ледяной раствор лимонной кислоты (150 мл, 10% (масс./об.), 78,07 ммоль) (10% водный) при перемешивании. Экстрагировали полученную суспензию твердого вещества EtOAc (3×60 мл). После сушки над сульфатом натрия выпаривание растворителей приводило к получению остатка (1,9 г), который растворяли в ДХМ, содержащем небольшое количество метанола (твердое вещество начинало осаждаться, когда использовали только ДХМ), и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (40 г колонка) с использованием градиента смесей EtOAc (от 0 до 10% за 30 минут, затем 10-100% за 20 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 10-35% EtOAc совместно с димерными примесями. Очищали продукт второй раз с использованием 40 г колонки с диоксидом кремния и градиента смесей MeOH (0-10% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 3-4% MeOH. Выпаривание растворителей и несколько циклов растирания/выпаривания в смесях ДХМ/гексаны приводили к получению (16*R*,19*S*)-18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-19-(2-метилпропил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (182 мг, 28%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 625,2723, эксперимент 626,39 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,62 минуты (способ ЖХ А). Использовали полученное вещество на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

[00356] Растворяли 18 мг вещества в ДМСО (1 мкл) и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента смесей ацетонитрила в

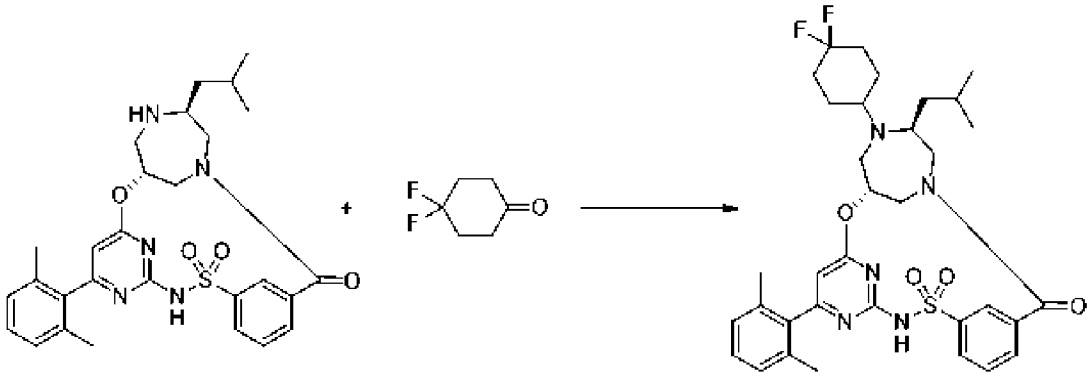
воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора с получением (16*R*,19*S*)-18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-19-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (12 мг, 65%) в виде беловатого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 +10% D_2O) δ 8,53 (s, 1H), 7,98 (ddd, *J*=7,3, 5,4, 3,3 Гц, 1H), 7,79-7,69 (m, 2H), 7,63-7,38 (m, 5H), 7,31 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,15 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,74 (ушир.s, 1H), 4,60-4,20 (ушир.s, 2H, сигнал перекрывался с водой), 3,94-3,17 (ушир.m, 7H), 2,03 (ушир.s, 6H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,54 (ушир.s, 2H), 0,94 (d, *J*=6,5 Гц, 3H), 0,90 (d, *J*=6,5 Гц, 3H). Сигнал одного доступного для обмена протона NH сульфонамида наблюдается при 10,10 ppm в отсутствие D_2O. ИЭР-МС *m/z* расчет 625,2723, эксперимент 626,42 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,62 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 5: (16*R*,19*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-19-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 108)



[00357] В 100 мл колбу помещали (19*S*)-18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-19-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (151 мг, 0,2413 ммоль) и MeOH (35 мл). Барботировали раствор азотом в течение 10 минут. Добавляли $Pd(OH)_2$ (76 мг, 20% (масс./масс.), 0,1082 ммоль) и перемешивали раствор в атмосфере водорода (из баллона) в течение 21 часа. Продували раствор азотом. Удаляли катализатор, фильтруя через Целит, и концентрировали фильтрат. Растворяли остаток в ДХМ и фильтровали раствор. Выпаривание растворителя и растирание остатка в смесях ДХМ/гексаны с последующим выпариванием приводили к получению (16*R*,19*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-19-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (137 мг, 102%) в виде беловатого твердого вещества. Использовали вещество на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. ИЭР-МС *m/z* расчет 535,22534, эксперимент 536,44 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,96 минуты; способ ЖХ А.

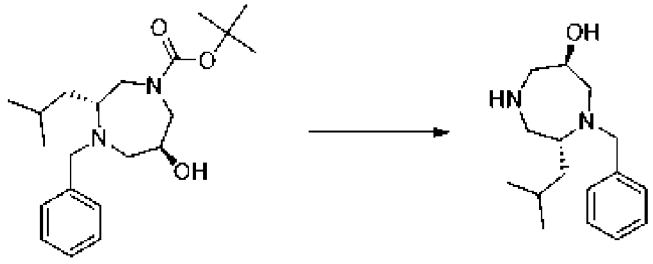
Стадия 6: (16*R*,19*S*)-18-(4,4-дифторциклогексил)-12-(2,6-диметилфенил)-19-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 110)



[00358] В 4 мл пробирку помещали (19*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-19-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (17 мг, 0,03059 ммоль), безводный ДХМ (400 мкл), 4,4-дифторциклогексанон (35 мг, 0,2610 ммоль) и уксусную кислоту (12 мкл, 0,2110 ммоль). Недолго продували пробирку азотом, закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение порядка 10 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (22 мг, 0,1038 ммоль). Продували пробирку азотом, закрывали и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 15 часов. Добавляли вторые порции реагентов, а именно 4,4-дифторциклогексанона (115 мг, 0,8574 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (42 мг, 0,1982 ммоль), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 6 часов (30% конверсия). Добавляли еще одну порцию тех же реагентов и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Через 18 часов добавляли метанол (100 мкл) и выпаривали ДХМ, барботируя через пробирку азот. Помещали остаток в ДМСО (1 мл). Проводили микрофильтрование раствора и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора с получением твердого вещества (чистота 85%), которое очищали второй раз. Выпаривание растворителей приводило к получению (16*R*,19*S*)-18-(4,4-дифторциклогексил)-12-(2,6-диметилфенил)-19-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (3,6 мг, 17%) в виде беловатого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 653,2847, эксперимент 654,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,37 минуты; способ ЖХ А.

Пример 51: Получение соединения 111

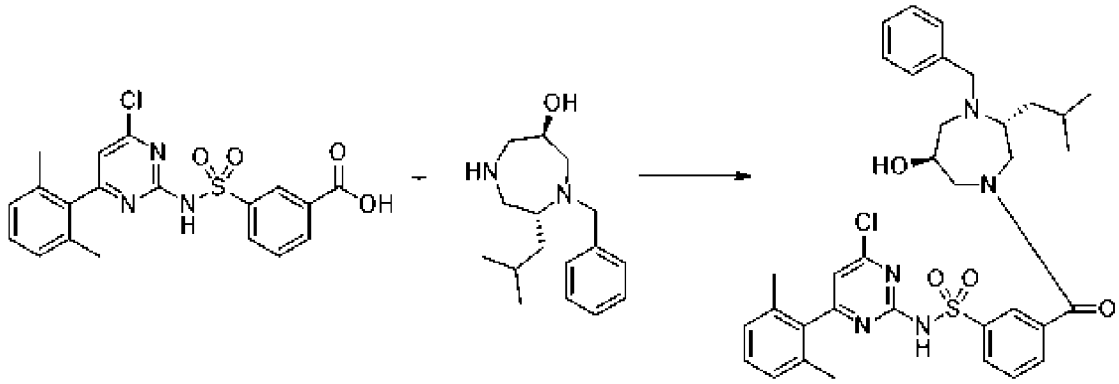
Стадия 1: (2*R*,6*R*)-1-бензил-2-изобутил-1,4-диазепан-6-ол



[00359] В раствор *трет*-бутил-(3*R*,6*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (3,51 г, 9,6826 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли HCl (19,5 мл, 4

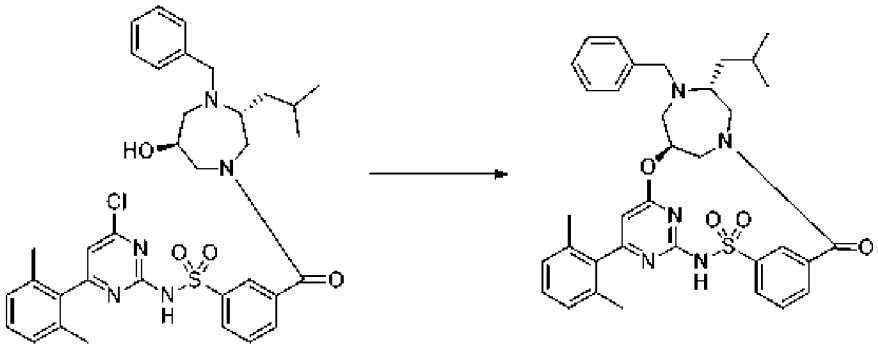
M, 78,000 ммоль) в диоксане. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и растворяли остаток в воде, и лиофилизировали с получением (2*R*,6*R*)-1-бензил-2-изобутил-1,4-диазепан-6-ола (2,74 г, 102%). ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,33-10,88 (m, 1H), 10,48-9,98 (m, 1H), 9,74 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,45 (s, 3H), 4,74-4,25 (m, 3H), 4,16-3,96 (m, 1H), 3,85-3,59 (m, 4H), 3,52-3,34 (m, 3H), 3,32-3,15 (m, 2H), 1,98-1,51 (m, 3H), 1,09-0,79 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 262,2045, эксперимент 263,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,43 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 2: 3-[(3*R*,6*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбонил]-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамид



[00360] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали (2*R*,6*R*)-1-бензил-2-изобутил-1,4-диазепан-6-ол (дигидрохлоридная соль) (1,238 г, 3,692 ммоль), безводный ДМФА (15 мл) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (1,28 г, 3,063 ммоль). После растворения реагентов охлаждали смесь на ледяной бане. Добавляли DIEA (3,5 мл, 20,09 ммоль) и HATU (1,47 г, 3,866 ммоль) и перемешивали смесь при 0°C в течение 17 минут. Гасили реакцию, выливая смесь в лимонную кислоту (110 мл, 10% (масс./об.), 57,25 ммоль) (10% водная) при интенсивном перемешивании, и охлаждали во льду. Отфильтровывали полученное белое твердое вещество и промывали водой. Растворяли влажное твердое вещество в ДХМ и сушили раствор над сульфатом натрия. После выпаривания растворителей растворяли остаток в ДХМ и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (120 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 2-3% метанола. Выпаривание растворителей приводило к получению 3-[(3*R*,6*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбонил]-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-пиримидин-2-ил]бензолсульфонамида (970 мг, 48%) в виде белой твердой пены. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) присутствовало несколько конформеров, в результате чего интерпретация была затруднена и не давала ясных результатов. Также присутствовал остаточный ДМФА. δ 8,06-7,97 (m, 2H), 7,83-7,72 (m, 1H), 7,70-7,58 (m, 1H), 7,41-7,17 (m, 7H), 7,16-7,05 (m, 2H), 4,96 (ушир.s, 0,4H), 4,16-3,92 (m, 1H), 3,89-3,56 (m, 1H), 3,37-3,12 (m, 6H, перекрывался с сигналом воды), 3,00-2,91 (m, 2H), 1,95-1,76 (m, 6H), 1,65-1,41 (m, 1H), 1,29-1,03 (m, 1H), 1,00-0,48 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 661,24896, эксперимент 662,36 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,47 минуты; способ ЖХ А.

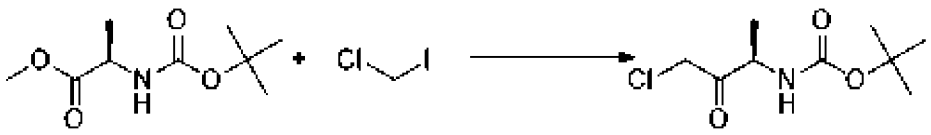
Стадия 3: (16*S*,19*R*)-18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-19-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 111)



[00361] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали 3-[(3*R*,6*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изобутил-1,4-диазепан-1-карбонил]-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамид (947 мг, 1,430 ммоль) и безводный ДМФА (50 мл). Охлаждали смесь во льду. Быстро добавляли 2 равные порции NaH (513 мг, 60% (масс./масс.), 12,83 ммоль) (60% дисперсия в минеральном масле) (процедуры добавления с интервалом 2 минуты). Перемешивали смесь в атмосфере азота при 0°C в течение 5-10 минут. Удаляли ледяную баню и интенсивно перемешивали реакционную смесь в атмосфере азота в течение 4,5 часа. Медленно выливали смесь в ледяной раствор лимонной кислоты (200 мл, 10% (масс./об.), 104,1 ммоль) (10% водный) при перемешивании. Экстрагировали полученную суспензию твердого вещества EtOAc (3×70 мл). После сушки над сульфатом натрия выпаривание растворителей приводило к получению остатка, который растворяли в ДХМ, содержащем небольшое количество метанола (твердое вещество начинало осаждаться, когда использовали только ДХМ), и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (80 г колонка) с использованием градиента смесей MeOH (0-10% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 4-5% MeOH. Выпаривание растворителей приводило к получению 749 мг вещества с чистотой 80%. Очищали его второй раз с использованием сокращенного градиента (0-10% за 45 минут). Выпаривание растворителей и несколько циклов растирания-выпаривания в смесях ДХМ/гексаны приводили к получению (16*S*,19*R*)-18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-19-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (526 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) как правило, уширенные сигналы δ 12,96 (ушир.s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81-7,57 (ушир.m, 2H), 7,51-7,32 (m, 4H), 7,31-7,18 (m, 2H), 7,11 (d, *J*=7,2 Гц, 2H), 6,18 (ушир.s, 1H), 5,69 (ушир.s, 1H), 4,10-3,94 (m, 2H), 3,70 (d, *J*=14,5, 5,4 Гц, 1H), 3,61-3,44 (m, 3H), 3,25-3,12 (m, 2H), 2,99-2,92 (m, 1H), 1,98 (ушир.s, 6H), 1,65-1,54 (m, 1H), 1,29-1,08 (m, 2H), 1,07-0,88 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 625,2723, эксперимент 626,37 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,61 минуты; способ ЖХ А.

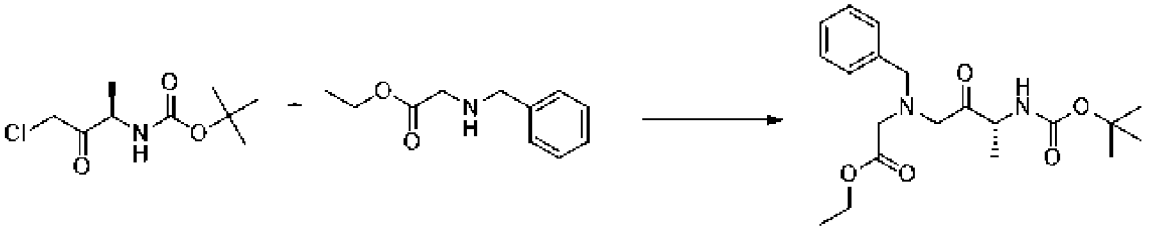
Пример 52: Получение соединения 112

Стадия 1: *трет*-бутил-N-[(1*R*)-3-хлор-1-метил-2-оксопропил]карбамат



[00362] В перемешиваемый раствор диизопропиламина (31,068 г, 43,030 мл, 307,03 ммоль) в безводном ТГФ (180 мл) при -78°C в атмосфере азота по каплям добавляли *n*-BuLi (112,58 мл, 2,5 М, 281,45 ммоль). После завершения добавления перемешивали реакционную смесь при указанной температуре в течение 45 минут. При помощи канюли добавляли полученный раствор LDA в холодный (-78 °C) раствор метил-(2*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропаноата (10,4 г, 51,172 ммоль) и хлор(йод)метана (36,104 г, 204,69 ммоль) в безводном ТГФ (360 мл). После завершения добавления LDA перемешивали полученную смесь при -78°C в течение 1 часа. Гасили реакцию на холоду, добавляя по каплям раствор ледяной уксусной кислоты (50 мл) в ТГФ (50 мл). Нагревали реакционную смесь до ~0°C и добавляли воду (300 мл). Удаляли летучие вещества в вакууме и экстрагировали водный слой этилацетатом (3×200 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (70 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-20% смесей гексаны-этилацетат с получением, в виде бледно-желтого твердого вещества, *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-3-хлор-1-метил-2-оксопропил]карбамата (10,84 г, 86%). 1H ЯМР (250 МГц, CDCl3) δ 5,09 (s, 1H), 4,62-4,43 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,37 (d, *J*=7,2 Гц, 3H).

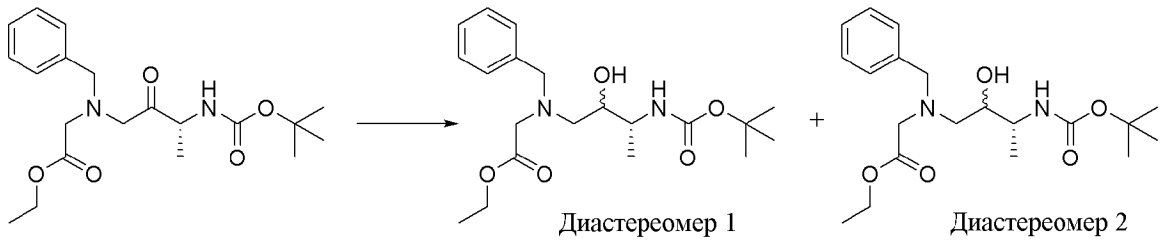
Стадия 2: этил-2-[бензил-[(3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-оксобутил]амино]ацетат



[00363] В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-3-хлор-1-метил-2-оксопропил]-карбамата (10,84 г, 44,009 ммоль) и этил-2-(бензиламино)ацетата (гидрохлоридная соль) (10,109 г, 44,009 ммоль) в безводном ДМФА (65 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли бикарбонат натрия (14,789 г, 176,04 ммоль), затем йодид натрия (4,6176 г, 30,806 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 18 часов. Добавляли воду (250 мл) и экстрагировали продукт этилацетатом (3×150 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (120 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-25% смесей гексаны-этилацетат с получением, в виде желтого маслянистого вещества, этил-2-[бензил-[(3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-оксобутил]амино]ацетата (13,56 г, 77%). ИЭР-МС *m/z* расчет 378,21548, эксперимент 379,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,42 минуты; способ ЖХ S.

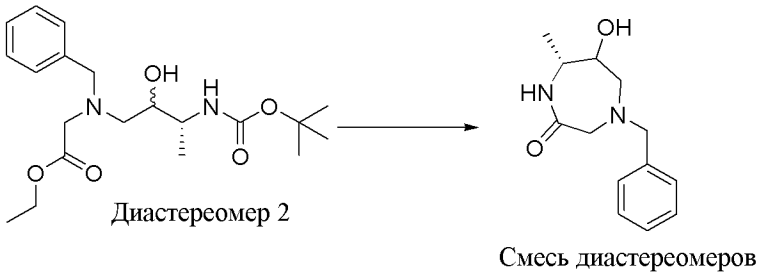
Стадия 3: этил-2-[бензил-[(3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-

гидроксибутил]амино]ацетат, диастереомер 1, и этил-2-[бензил-[(3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-гидроксибутил]амино]ацетат, диастереомер 2



[00364] В перемешиваемый раствор этил-2-[бензил-[(3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-оксобутил]амино]ацетата (9,19 г, 24,282 ммоль) в безводном метаноле (110 мл) при -78°C в атмосфере азота по частям добавляли боргидрид натрия (1,8373 г, 48,564 ммоль). После завершения добавления перемешивали реакционную смесь при указанной температуре в течение 2 часов. Гасили реакцию при -78°C насыщенным водным хлоридом аммония (250 мл), а затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. Добавляли солевой раствор (100 мл) и экстрагировали продукт этилацетатом (3×200 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенный продукт путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-25% смесей гексаны - этилацетат с получением двух фракций: 1) диастереомер 1, неосновной изомер, содержащий примеси (желтое маслянистое вещество), этил-2-[бензил-[(3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-гидроксибутил]амино]ацетат (1,59 г, 16%); ИЭР-МС *m/z* расчет 380,2311, эксперимент 381,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,96 минуты; и 2) диастереомер 2, основной изомер, содержащий значительное количество диастереомера 1 (желтое маслянистое вещество), этил-2-[бензил-[(3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-гидроксибутил]амино]ацетат (8,78 г, 90%); ИЭР-МС *m/z* расчет 380,2311, эксперимент 381,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,78 минуты, (способ ЖХ S).

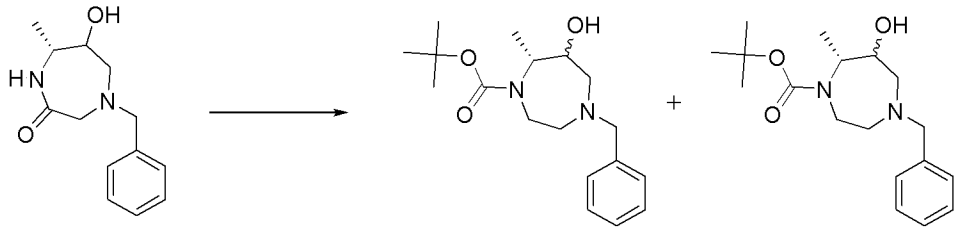
Стадия 4: (7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-метил-1,4-диазепан-2-он



[00365] Растворяли этил-2-[бензил-[(3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-гидроксибутил]амино]ацетат (8,78 г, 23,076 ммоль) в растворе HCl (144,22 мл, 4 М, 576,90 ммоль) в 1,4-диоксане при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Удаляли летучие вещества в вакууме и растворяли полученный остаток в безводном этаноле (300 мл). Добавляли ТЭА (23,351 г, 32,164 мл, 230,76 ммоль) при комнатной температуре и нагревали реакционную смесь до 50°C в течение 1 часа. После

охлаждения до комнатной температуры удаляли летучие вещества в вакууме. Добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (250 мл) и солевой раствор (100 мл) и экстрагировали продукт этилацетатом (3×200 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением в виде желтого маслянистого вещества (7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-метил-1,4-диазепан-2-она (5,59 г, 98%). ИЭР-МС *m/z* расчет 234,13683, эксперимент 235,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,63 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 5: *трет*-бутил-(7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилат, диастереомер 1, и *трет*-бутил-(7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилат, диастереомер 2

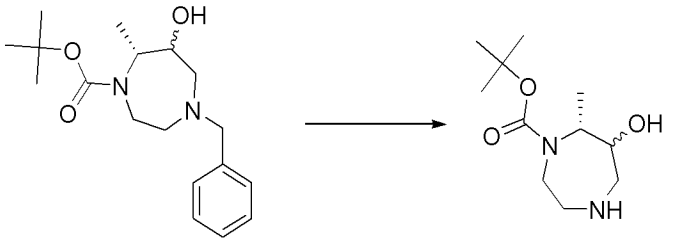


Диастереомер 1 Диастереомер 2

[00366] В перемешиваемый раствор (7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-метил-1,4-диазепан-2-она (5,59 г, 23,859 ммоль) в безводном ТГФ (220 мл) при 0°C в атмосфере азота по частям добавляли LAH (5,4332 г, 143,15 ммоль). После завершения добавления перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 10 минут, затем нагревали до 40°C в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь до 0°C и гасили реакцию согласно способу обработки по Физеру. Отфильтровывали соли на подложке с целитом и промывали ТГФ (2×100 мл). Концентрировали объединенные фильтраты в вакууме. Растворяли остаток в смеси 1,4-диоксана (100 мл) и насыщенного водного бикарбоната натрия (100 мл) и добавляли Boc-ангидрид (5,7279 г, 26,245 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Добавляли солевой раствор (200 мл) и экстрагировали продукт этилацетатом (3×200 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-60% смесей гексаны-этилацетат с получением 2 разных фракций: 1) менее полярное соединение A (бесцветное маслянистое вещество), диастереомер 1, *трет*-бутил-(7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (840 мг, 10%); ИЭР-МС *m/z* расчет 320,21, эксперимент 321,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,32 минуты (способ ЖХ S). ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,47-7,17 (m, 5H), 3,96 3,75 (m, 2H), 3,72-3,57 (m, 2H), 3,21-2,92 (m, 2H), 2,89-2,70 (m, 1H), 2,54-2,17 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,30-1,09 (m, 4H); 2) более полярное соединение B (бесцветное маслянистое вещество), диастереомер 2, *трет*-бутил-(7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (3,25 г, 40%); ИЭР-МС *m/z* расчет 320,21, эксперимент 321,7 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,26 минуты (способ ЖХ S). ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,44-7,14 (m, 5H),

3,70-3,52 (m, 4H), 3,03-2,78 (m, 2H), 2,68-2,52 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,27 (d, *J*=1,9 Гц, 2H), 1,19 (d, *J*=6,8 Гц, 3H).

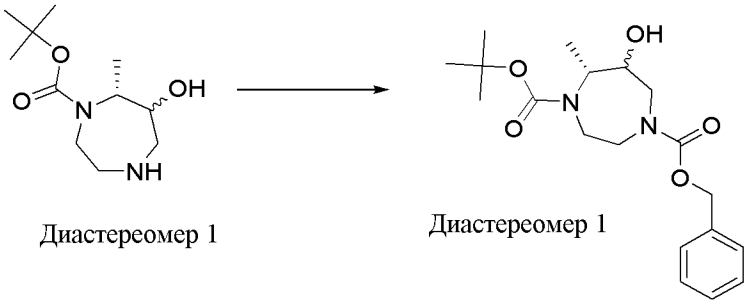
Стадия 6: *трет*-бутил-(7*R*)-6-гидрокси-7-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилат, диастереомер 1



Диастереомер 1 Диастереомер 1

[00367] В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (800 мг, 2,4967 ммоль) в безводном метаноле (23 мл) в стойком к давлению сосуде при комнатной температуре добавляли палладий на углеродной подложке (398,54 мг, 10% (масс./масс.), 0,3745 ммоль), затем формиат аммония (629,73 мг, 9,9868 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 65°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры фильтровали реакционную смесь через подложку с Целитом и промывали осадок на фильтре метанолом (2×20 мл). Концентрировали объединенные фильтраты в вакууме с получением, в виде бесцветного маслянистого вещества, *трет*-бутил-(7*R*)-6-гидрокси-7-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (670 мг, 99%); ИЭР-МС *m/z* расчет 230,16304, эксперимент 231,5 (M+1)+; время удерживания: 2,39 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 7: О1-бензил-О4-*трет*-бутил-(5*R*)-6-гидрокси-5-метил-1,4-диазепан-1,4-дикарбоксилат, диастереомер 1

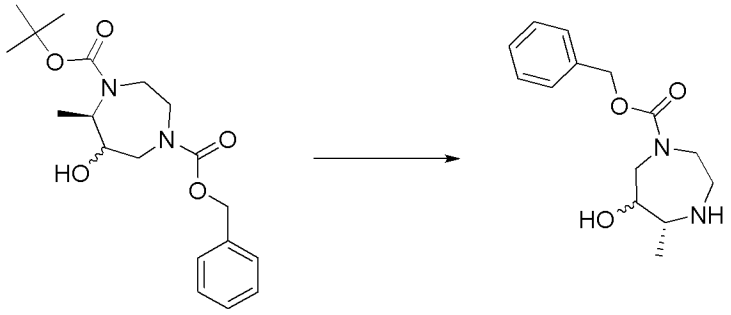


Диастереомер 1 Диастереомер 1

[00368] В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(7*R*)-6-гидрокси-7-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (670 мг, 2,6183 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (15 мл) и насыщенного водного бикарбоната натрия (15 мл) при 0°C по каплям добавляли бензил-хлорформиат (705,25 мг, 0,5902 мл, 3,9274 ммоль). После завершения добавления перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 часа. Гасили реакцию на холоду солевым раствором (25 мл) и экстрагировали продукт этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои насыщенным водным бикарбонатом натрия (50 мл) и

солевым раствором (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-40% смесей гексаны-этилацетат с получением, в виде бесцветного маслянистого вещества, О1-бензил-О4-*трет*-бутил-(5*R*)-6-гидрокси-5-метил-1,4-диазепан-1,4-дикарбоксилата (354 мг, 36%). ^{1}Н ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,35 (d, *J*=3,2 Гц, 5Н), 5,22-4,80 (m, 3Н), 4,36-4,09 (m, 1Н), 3,84-3,65 (m, 2Н), 3,63-3,46 (m, 3Н), 3,21-3,13 (m, 2Н), 1,39-1,28 (m, 9Н), 1,07 (d, *J*=6,8 Гц, 3Н). ИЭР-МС *m/z* расчет 364,19983, эксперимент 365,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,31 минуты; способ ЖХ Т.

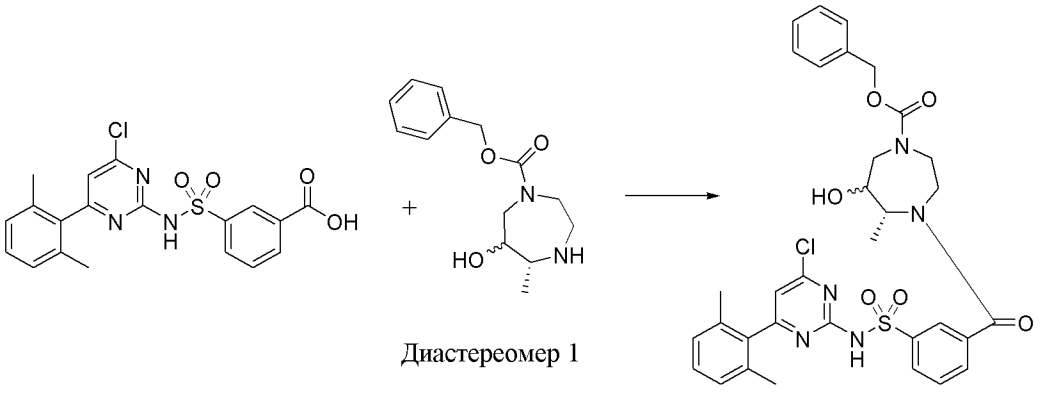
Стадия 8: бензил-(5*R*)-6-гидрокси-5-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилат, диастереомер 1



Диастереомер 1 Диастереомер 1

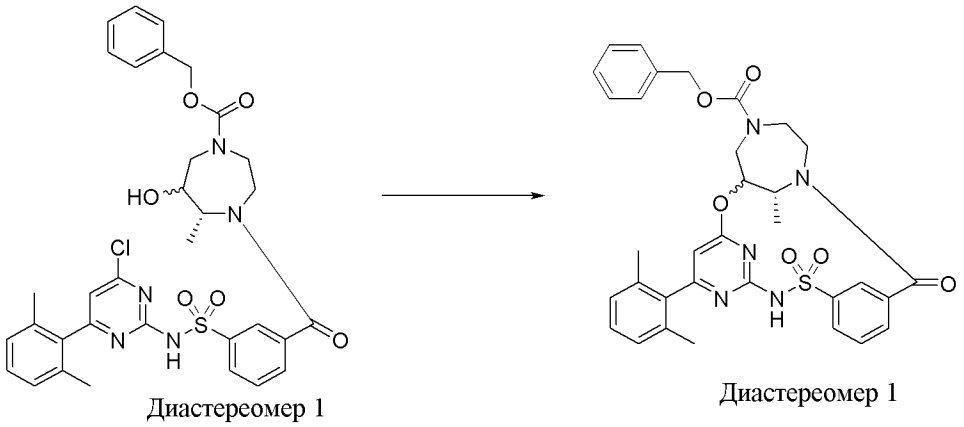
[00369] В 100 мл круглодонную колбу помещали О1-бензил-О4-*трет*-бутил-(5*R*)-6-гидрокси-5-метил-1,4-диазепан-1,4-дикарбоксилат (339 мг, 0,9302 ммоль), ДХМ (3,5 мл) и HCl (3 мл, 4 М, 12,00 ммоль) (4М раствор в диоксане). Перемешивали смесь при к.т. в течение 2,5 часа. Удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Обрабатывали твердое вещество ДХМ и гексанами и выпаривали гексаны и растворители. Повторяли указанную процедуру 3 раза. Сушка в вакууме приводила к получению бензил-(5*R*)-6-гидрокси-5-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (гидрохлоридная соль) (291 мг, 98%) в виде белой твердой пены. ИЭР-МС *m/z* расчет 264,1474, эксперимент 265,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,62 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 9: бензил-(5*R*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-5-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилат, диастереомер 1



[00370] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали бензил-(5*R*)-6-гидрокси-5-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (гидрохлоридная соль) (291 мг, 0,9385 ммоль), безводный ДМФА (6 мл) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (340 мг, 0,8137 ммоль). После растворения реагентов охлаждали смесь на ледяной бане. Добавляли DIEA (0,95 мл, 5,454 ммоль) и HATU (390 мг, 1,026 ммоль) и перемешивали смесь при 0°C в течение 3,5 часа. Гасили реакцию, выливая смесь в лимонную кислоту (30 мл, 10% (масс./об.), 15,61 ммоль) (10% водная) при интенсивном перемешивании, и охлаждали во льду. Отфильтровывали полученное белое твердое вещество. Растворяли влажное твердое вещество в ДХМ и сушили раствор над сульфатом натрия. После концентрирования очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (40 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 10% за 60 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 2-3% метанола. Выпаривание растворителей приводило к получению бензил-(5*R*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-5-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (340 мг, 63%) в виде белой твердой пены. ИЭР-МС *m/z* расчет 663,19183, эксперимент 664,38 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,76 минуты (способ ЖХ J).

Стадия 10: бензил-(21*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-21-метил-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилат, диастереомер 1 (соединение 112)

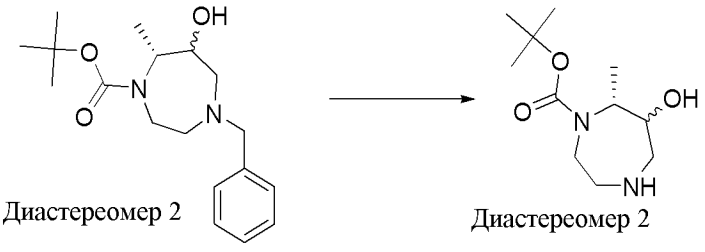


[00371] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали бензил-(5*R*)-4-[3-[[4-хлор-6-

(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-5-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (332 мг, 0,4999 ммоль) и безводный ДМФА (17 мл). Охлаждали смесь во льду. Добавляли NaH (183 мг, 60% (масс./масс.), 4,575 ммоль) (60% дисперсия в минеральном масле). Перемешивали смесь в атмосфере азота при 0°C в течение 1 часа 15 минут. Медленно выливали реакционную смесь в ледяной водный раствор лимонной кислоты (70 мл, 10% (масс./об.), 36,43 ммоль) при перемешивании. Экстрагировали полученную суспензию твердого вещества EtOAc (3×50 мл). После сушки над сульфатом натрия выпаривание растворителей приводило к получению остатка, который растворяли в ДХМ и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (24 г колонка) с использованием градиента смесей MeOH (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 2-3% MeOH. Выпаривание растворителей и несколько циклов растирания/выпаривания в смесях ДХМ/гексаны приводили к получению бензил-(21*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-21-метил-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилата (56 мг, 17%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d_6) наличие ротамеров (отношение 1:1) δ 13,08 (очень широкий разделенный s, 0,3H), 8,34 и 8,30 (два синглета 1:1, всего 1H), 7,98-7,86 (ушир.m, 1H), 7,67 (ушир.s, 2H), 7,46-7,38 (m, 1H), 7,35 (d, *J*=7,0 Гц, 1H), 7,31 (t, *J*=7,4 Гц, 1H), 7,29-7,18 (m, 3H), 7,12 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,44 (ушир.s, 1H), 5,54-5,06 (m, 3H), 4,46-4,30 (m, 1H), 4,27-4,12 (m, 1H), 4,11-3,87 (m, 2H), 3,87-3,73 (m, 1H), 3,43-3,19 (m, 2H, перекрывается с сигналом воды), 2,05 (ушир.s, 6H), 1,09 (d, 1,5H), 1,08 (d, 1,5H). ИЭР-МС *m/z* расчет 627,21515, эксперимент 628,37 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,61 минуты; способ ЖХ А.

Пример 53: Получение соединения 113

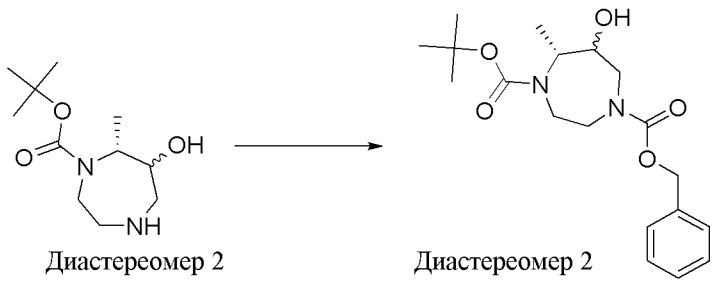
Стадия 1: *трет*-бутил-(7*R*)-6-гидрокси-7-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилат, диастереомер 2



[00372] В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (3,18 г, 9,9243 ммоль) в безводном метаноле (90 мл) в стойком к давлению сосуде при комнатной температуре добавляли палладий на углеродной подложке (1,5842 г, 10% (масс./масс.), 1,4886 ммоль), затем формиат аммония (2,5031 г, 39,697 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 65°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры фильтровали реакционную смесь через подложку с Целитом и промывали осадок на фильтре метанолом (2×50 мл). Концентрировали объединенные фильтраты в вакууме с получением, в виде бесцветного маслянистого вещества, *трет*-

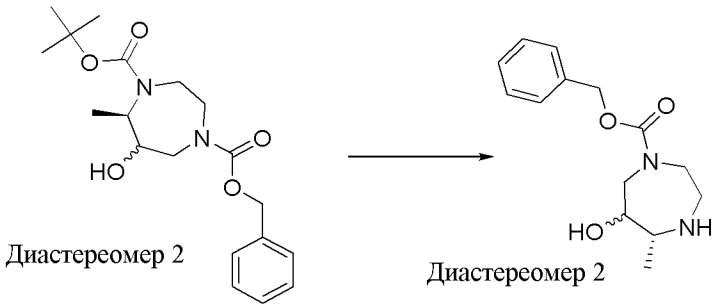
бутил-(7*R*)-6-гидрокси-7-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (2,201 г, 82%). ИЭР-МС *m/z* расчет 230,16304, эксперимент 231,7 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,27 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 2: О1-бензил-О4-*трет*-бутил-(5*R*)-6-гидрокси-5-метил-1,4-диазепан-1,4-дикарбоксилат, диастереомер 2



[00373] В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(7*R*)-6-гидрокси-7-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (2,201 г, 9,5569 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (50 мл) и насыщенного водного бикарбоната натрия (50 мл) при 0°C по каплям добавляли бензилхлорформиат (2,4455 г, 2,0464 мл, 14,335 ммоль). После завершения добавления перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 часа. Гасили реакцию на холоду солевым раствором (75 мл) и экстрагировали продукт этилацетатом (3×120 мл). Промывали объединенные органические слои насыщенным водным бикарбонатом натрия (80 мл) и солевым раствором (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-50% смесей гексаны-этилацетат с получением в виде бесцветного маслянистого вещества О1-бензил-О4-*трет*-бутил-(5*R*)-6-гидрокси-5-метил-1,4-диазепан-1,4-дикарбоксилата, диастереомер 2 (2,1304 г, 59%). ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,44-7,24 (m, 5H), 5,38-5,20 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,94-3,72 (m, 2H), 3,68-3,48 (m, 3H), 3,07-2,79 (m, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,17-1,04 (m, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 364,19983, эксперимент 365,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,29 минуты; способ ЖХ Т.

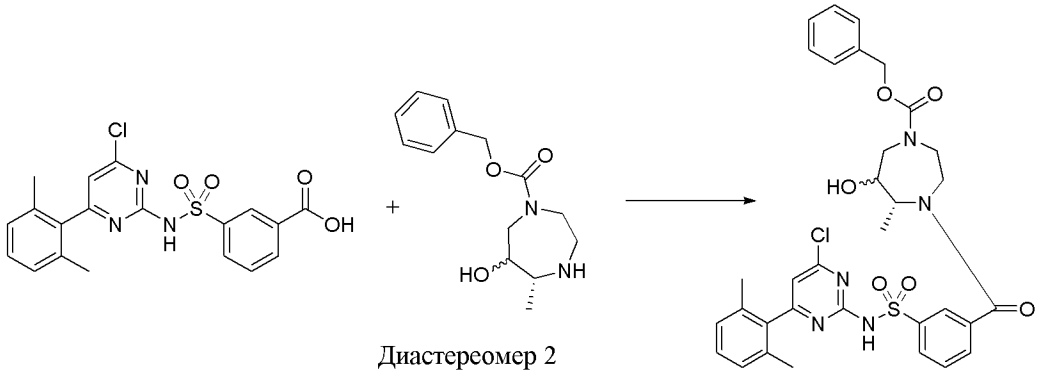
Стадия 3: бензил-(5*R*)-6-гидрокси-5-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилат, диастереомер 2



[00374] В 100 мл круглодонную колбу помещали О1-бензил-О4-*трет*-бутил-(5*R*)-6-гидрокси-5-метил-1,4-диазепан-1,4-дикарбоксилат (926 мг, 2,541 ммоль), ДХМ (8 мл) и HCl

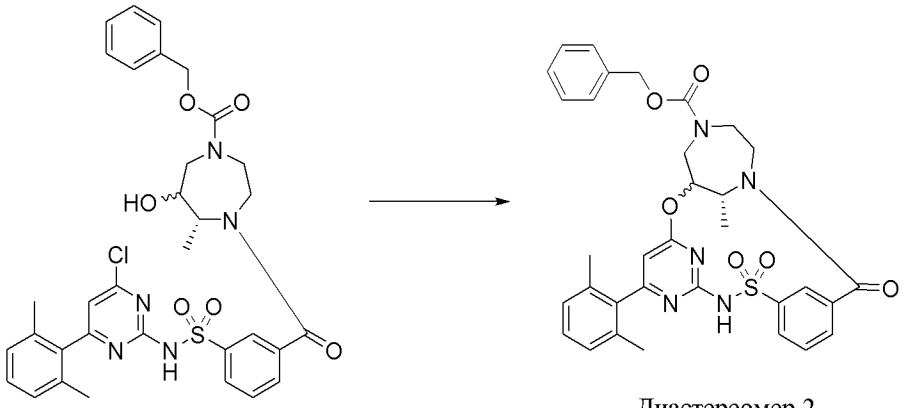
(7,5 мл, 4 М, 30,00 ммоль) (4М раствор в диоксане). Перемешивали смесь при к.т. в течение 2 часов. Удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Обрабатывали твердое вещество ДХМ и гексанами и выпаривали гексаны и растворители. Повторяли указанную процедуру 3 раза. Сушка в вакууме приводила к получению бензил-(5*R*)-6-гидрокси-5-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (гидрохлоридная соль) (756 мг, 99%) в виде белой клейкой смолы. ИЭР-МС *m/z* расчет 264,1474, эксперимент 265,09 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,62 минуты; (способ ЖХ А).

Стадия 4: бензил-(5*R*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-5-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилат, диастереомер 2



[00375] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали бензил-(5*R*)-6-гидрокси-5-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (гидрохлоридная соль) (756 мг, 2,513 ммоль), безводный ДМФА (14 мл) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (0,893 г, 2,137 ммоль). После растворения реагентов охлаждали смесь на ледяной бане. Добавляли DIEA (2,5 мл, 14,35 ммоль) и HATU (1,027 г, 2,701 ммоль) и перемешивали смесь при 0°С в течение 30 минут. Гасили реакцию, выливая смесь в лимонную кислоту (75 мл, 10% (масс./об.), 39,04 ммоль) (10% водная) при интенсивном перемешивании, и охлаждали во льду. Отфильтровывали полученное белое твердое вещество. Растворяли влажное твердое вещество в ДХМ и сушили раствор над сульфатом натрия. После концентрирования очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (120 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 10% за 60 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 4-5% метанола. Выпаривание растворителей приводило к получению бензил-(5*R*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-5-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (1,02 г, 72%) в виде белой твердой пены. ИЭР-МС *m/z* расчет 663,19183, эксперимент 664,23 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,76 минуты (способ ЖХ А).

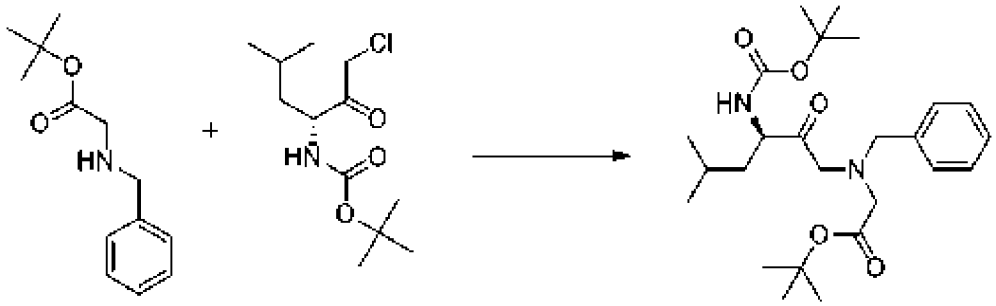
Стадия 5: бензил-(21*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-21-метил-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилат, диастереомер 2 (соединение 113)



[00376] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали бензил-(5*R*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-5-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (1,00 г, 1,506 ммоль) и безводный ДМФА (50 мл). Охлаждали смесь во льду. Добавляли две равные порции NaH (546 мг, 60% (масс./масс.), 13,65 ммоль) (60% дисперсия в минеральном масле) с интервалом 3 минуты друг относительно друга. Перемешивали смесь в атмосфере азота при 0°C в течение 1,5 часа. Медленно выливали реакционную смесь в ледяной водный раствор лимонной кислоты (210 мл, 10% (масс./об.), 109,3 ммоль) при перемешивании. Экстрагировали полученную суспензию твердого вещества EtOAc (3×75 мл). После сушки над сульфатом натрия выпаривание растворителей приводило к получению остатка, который растворяли в ДХМ и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (80 г колонка) с использованием градиента смесей MeOH (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 3-4% MeOH. Выпаривание растворителей и несколько циклов растирания/выпаривания в смесях ДХМ/гексаны приводили к получению 123 мг твердого вещества, которое имело чистоту 76%. Растворяли вещество в ДМСО (2,5 мл) и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора. Упаривали органическую фазу и экстрагировали осаждавшееся твердое вещество ДХМ. Выпаривание летучих веществ, растирание в смесях ДХМ/гексаны и последующее выпаривание приводили к получению бензил-(21_R)-12-(2,6-диметилфенил)-21-метил-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилата (66 мг, 7%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d6) наблюдали два конформера, отношение 70:30 δ 13,06 (ушир.s, 0,7H), 11,97 (ушир.s, 0,3H), 8,03-7,94 (m, 1H), 7,89 (ушир.s, 1H), 7,67-7,57 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47-7,33 (m, 5H), 7,25 (ушир.s, 1H), 7,12 (ушир.s, 2H), 6,57-6,17 (ушир.m, 1H), 5,44-4,90 (ушир.m, 2H), 4,76 (s, 0,3H), 4,43 (s, 0,7H), 4,03 (dd, *J*=14,2, 5,1 Гц, 1H), 3,77 (ушир.s, 1H), 3,68-3,35 (m, 3H), 3,14-2,79 (m, 2H), 2,24-1,81 (m, 6H), 1,15-0,97 (m, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 627,21515, эксперимент 628,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,58 минуты; способ ЖХ А.

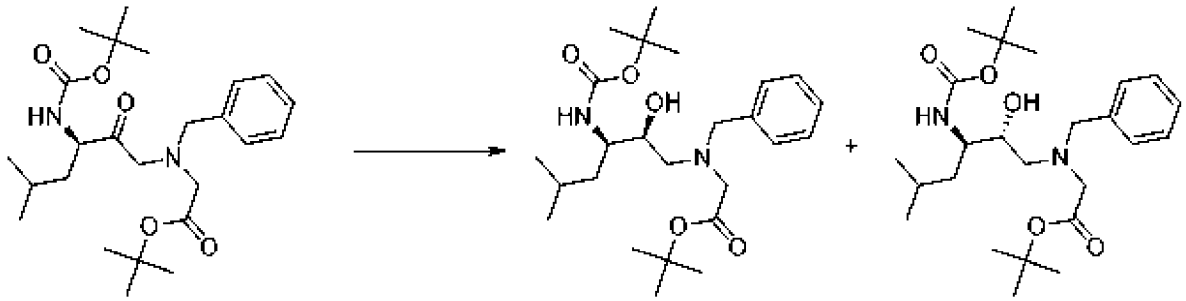
Пример 54: Получение соединения 114

Стадия 1: *трет*-бутил-2-[бензил-[(3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-2-оксогексил]амино]ацетат



[00377] В раствор *трет*-бутил-2-(бензиламино)ацетата (12,04 г, 51,687 ммоль) и *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-(2-хлорацетил)-3-метилбутил]карбамата (15,725 г, 56,637 ммоль) в безводном ДМФА (110 мл) добавляли бикарбонат натрия (11,6 г, 138,08 ммоль), затем йодид натрия (5,08 г, 33,891 ммоль). Перемешивали полученный раствор при температуре окружающей среды в течение 17 часов, после чего добавляли воду (400 мл). Экстрагировали раствор диэтиловым эфиром (2×400 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии (наносили в ДХМ) (330 г силикагеля, элюировали 0-15% смесями EtOAc/гексаны) с получением *трет*-бутил-2-[бензил-[(3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-2-оксогексил]амино]ацетата (22,85 г, 85%) в виде бледно-желтой жидкости. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,66-6,79 (m, 5H), 5,12-4,85 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,96-3,76 (m, 2H), 3,76 -3,54 (m, 2H), 3,36 (d, *J*=1,5 Гц, 2H), 1,91-1,52 (m, 2H), 1,52-1,33 (m, 18H), 1,31-1,23 (m, 1H), 0,94 (d, *J*=6,5 Гц, 3H), 0,88 (d, *J*=6,5 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 448,29373, эксперимент 449,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 5,04 минуты; способ ЖХ S.

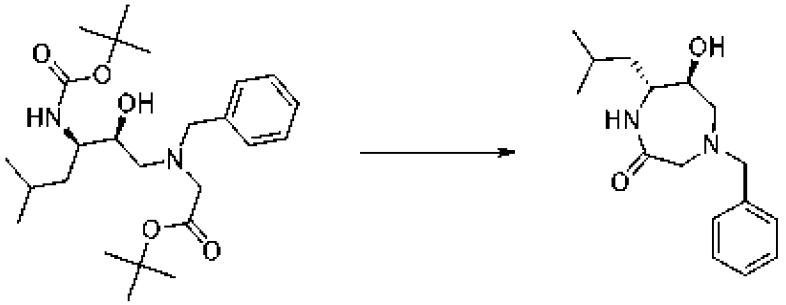
Стадия 2: *трет*-бутил-2-[бензил-[(2*S*,3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-гидрокси-5-метилгексил]амино]ацетат и *трет*-бутил-2-[бензил-[(2*R*,3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-гидрокси-5-метилгексил]амино]ацетат



[00378] В раствор *трет*-бутил-2-[бензил-[(3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-2-оксогексил]амино]ацетата (21,93 г, 48,886 ммоль) в MeOH (220 мл) при 0°C добавляли боргидрид натрия (3,745 г, 98,989 ммоль) (внутренняя температура <24°C). Перемешивали реакционный раствор при 0°C в течение 20 минут. Добавляли воду (250 мл). Экстрагировали раствор этилацетатом (2×400 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Добавляли бензол (2×100 мл) и концентрировали в вакууме для удаления небольшого количества воды в

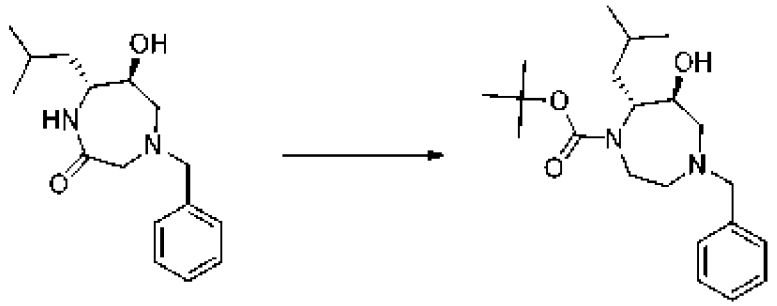
неочищенном продукте. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии (наносили в ДХМ) (330 г силикагеля, элюировали 0-20% смесями EtOAc/гексаны) с получением *трет*-бутил-2-[бензил-[(2*S*,3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-гидрокси-5-метилгексил]амино]ацетата (15,13 г, 65%) (более полярный) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 450,3094, эксперимент 451,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,74 минуты (способ ЖХ S); ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,51-7,06 (m, 5H), 4,63 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 3,87 (d, *J*=13,5 Гц, 1H), 3,69 (d, *J*=13,5 Гц, 1H), 3,64-3,46 (m, 2H), 3,19 (d, *J*=1,8 Гц, 2H), 2,84 (d, *J*=13,1 Гц, 1H), 2,54 (dd, *J*=13,0, 9,8 Гц, 1H), 1,78-1,54 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,42-1,27 (m, 2H), 0,91 (d, *J*=4,3 Гц, 3H), 0,89 (d, *J*=4,3 Гц, 3H); и *трет*-бутил-2-[бензил-[(2*R*,3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-гидрокси-5-метилгексил]амино]ацетата (4,36 г, 19%) (менее полярный) в виде бледно-желтого маслянистого вещества, ИЭР-МС *m/z* расчет 450,3094, эксперимент 451,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,73 минуты (способ ЖХ S); ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,48-7,04 (m, 5H), 4,76 (d, *J*=9,9 Гц, 1H), 3,89 (d, *J*=13,5 Гц, 1H), 3,77-3,32 (m, 4H), 3,19 (d, *J*=5,2 Гц, 2H), 2,73 (dd, *J*=13,1, 3,2 Гц, 1H), 2,52 (dd, *J*=13,1, 10,7 Гц, 1H), 1,78-1,49 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,40 (s, 9H), 1,07-0,69 (m, 6H).

Стадия 3: (6*S*,7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-2-он



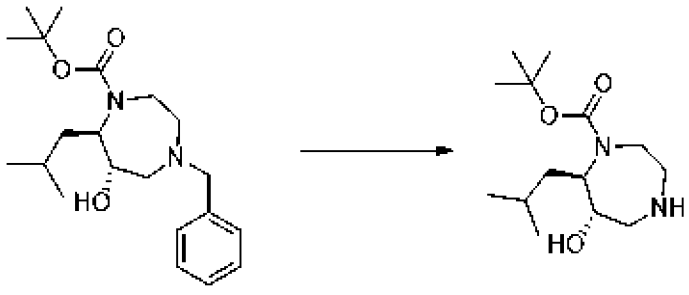
[00379] К *трет*-бутил-2-[бензил-[(2*S*,3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-гидрокси-5-метилгексил]амино]ацетату (15,13 г, 33,577 ммоль) добавляли HCl (335 мл, 4 М, 1,3400 моль). Перемешивали полученный раствор при температуре окружающей среды в течение 24 часов. Затем удаляли все растворители при пониженном давлении. Растворяли остаток в безводном EtOH (700 мл). Перемешивали полученный раствор при 50°C в течение 21 часа. Затем добавляли ТЭА (33,977 г, 46,800 мл, 335,77 ммоль) и продолжали перемешивать в течение 7,5 часа при 50°C. Удаляли все растворители при пониженном давлении. Растворяли остаток в этилацетате (800 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (200 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой этилацетатом (200 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии (наносили в ДХМ) (220 г силикагеля, элюировали 0-100% смесями EtOAc/гексаны) с получением (6*S*,7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-2-она (7,33 г, 77%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 276,18378, эксперимент 277,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,17 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 4: *трет*-бутил-(6*S*,7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00380] В раствор (6*S*,7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-2-она (7,33 г, 25,673 ммоль) в безводном ТГФ (260 мл) очень медленно добавляли LAH (5,86 г, 154,40 ммоль). Грели суспензионный раствор при 40°C в атмосфере аргона в течение 16 часов. Охлаждали реакционный раствор до 0°C, затем по каплям добавляли воду (5,9 мл), после чего добавляли 15% водный раствор NaOH (5,9 мл) и воду (17,7 мл). Добавляли ТГФ (200 мл) и перемешивали суспензионный раствор при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Фильтровали суспензию через Целит и промывали ТГФ (100 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного аминоспирта в виде бесцветной жидкости, которую растворяли в смеси диоксана (130 мл) и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (130 мл). Добавляли Boc-ангидрид (5,6 г, 25,659 ммоль) и перемешивали полученный раствор при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Добавляли воду (100 мл) и этилацетат (200 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой этилацетатом (2×200 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии (наносили в гексане) (330 г силикагеля, элюировали 0-30% EtOAc) с получением *трет*-бутил-(6*S*,7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (6,5889 г, 68%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,48-7,05 (m, 5H), 5,00 (dd, *J*=16,2, 6,3 Гц, 1H), 3,99-3,35 (m, 5H), 2,91-2,53 (m, 3H), 2,23 (dt, *J*=12,3, 8,4 Гц, 2H), 1,61-1,17 (m, 12H), 1,00-0,71 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 362,25696, эксперимент 363,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,86 минуты; способ ЖХ Т.

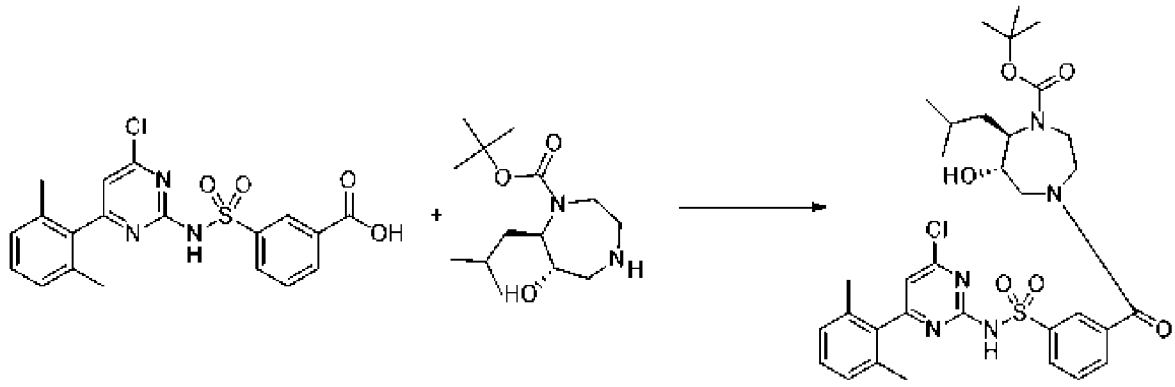
Стадия 5: *трет*-бутил-(6*S*,7*R*)-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00381] В 100 мл круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-(6*S*,7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (1,51 г, 4,165 ммоль) и MeOH (30 мл).

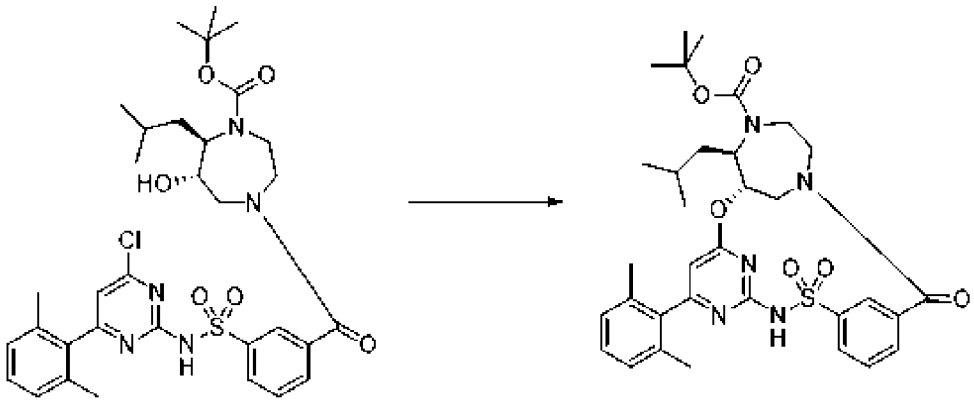
Барботировали раствор азотом в течение 10 минут. Добавляли $Pd(OH)_2$ (640 мг, 20% (масс./масс.), 0,9115 ммоль) (20% влажный) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в атмосфере водорода (из баллона) в течение 15 часов. Барботировали раствор азотом в течение 10 минут и дважды фильтровали через подложку с Целитом. После концентрирования проводили микрофильтрование раствора через фильтрующий диск и выпаривали растворитель с получением *трет*-бутил-(6*S*,7*R*)-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (1,111 г, 98%) в виде беловатого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 272,21, эксперимент 273,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,94 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 6: *трет*-бутил-(6*S*,7*R*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00382] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали *трет*-бутил-(6*S*,7*R*)-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (1,11 г, 4,075 ммоль), безводный ДМФА (20 мл) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (1,42 г, 3,398 ммоль). После растворения реагентов охлаждали смесь на ледяной бане. Добавляли DIEA (4 мл, 22,96 ммоль) и HATU (1,59 г, 4,182 ммоль) и перемешивали смесь при 0°C в течение 20 минут. Гасили реакцию, выливая смесь в лимонную кислоту (120 мл, 10% (масс./об.), 62,46 ммоль) (10% водная) при интенсивном перемешивании, и охлаждали во льду. Отфильтровывали полученное белое твердое вещество. Растворяли влажное твердое вещество в ДХМ и сушили раствор над сульфатом натрия. После концентрирования очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (120 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 3-4% метанола. Выпаривание растворителей приводило к получению *трет*-бутил-(6*S*,7*R*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (1,853 г, 81%) в виде белой твердой пены. ИЭР-МС *m/z* расчет 671,25446, эксперимент 672,35 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,06 минуты (способ ЖХ А).

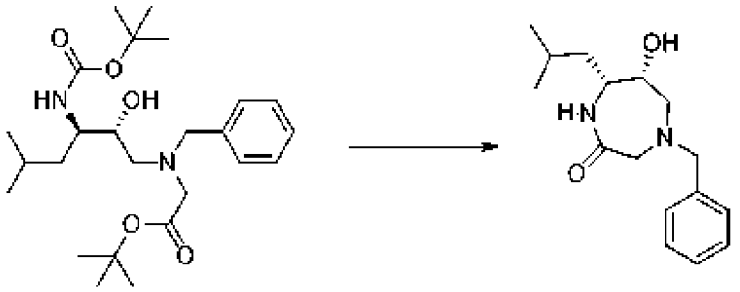
Стадия 7: *трет*-бутил-(16*S*,17*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-17-(2-метилпропил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилат (соединение 114)



[00383] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали *трет*-бутил-(6*S*,7*R*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (1,04 г, 1,547 ммоль) и безводный ДМФА (50 мл). Охлаждали смесь во льду. Добавляли две равные порции NaH (550 мг, 60% (масс./масс.), 13,75 ммоль) (60% дисперсия в минеральном масле) с интервалом 3 минуты друг относительно друга. Перемешивали смесь в атмосфере азота при 0°C в течение 10 минут. Удаляли ледяную баню и интенсивно перемешивали реакционную смесь в атмосфере азота в течение 1,5 часа. Медленно выливали реакционную смесь в ледяной водный раствор лимонной кислоты (220 мл, 10% (масс./об.), 114,5 ммоль) при перемешивании. Экстрагировали полученную суспензию твердого вещества EtOAc (3×75 мл). После сушки над сульфатом натрия выпаривание растворителей приводило к получению остатка, который растворяли в ДХМ и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (80 г колонка) с использованием градиента смесей MeOH (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 3-4% MeOH. Выпаривание растворителей и несколько циклов растирания/выпаривания в смесях ДХМ/гексаны приводили к получению *трет*-бутил-(16*S*,17*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-17-(2-метилпропил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилата (341 мг, 34%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d_6) наблюдали несколько ротамеров δ 13,36-11,65 (ушир.m, 1H), 8,58-8,30 (m, 1H), 7,88 (ушир.s, 1H), 7,64 (ушир.s, 2H), 7,25 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,29 (ушир.s, 1H), 5,94-5,20 (m, 1H), 4,74-4,00 (m, 2H), 3,97-3,36 (m, 2H), 3,24-2,80 (m, сигнал перекрывается с водой, 2H), 2,03 (ушир.s, 6H), 1,89-1,74 (m, 1H), 1,73-1,19 (m, 12H), 0,97-0,71 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 635,2778, эксперимент 636,37 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,9 минуты; способ ЖХ А.

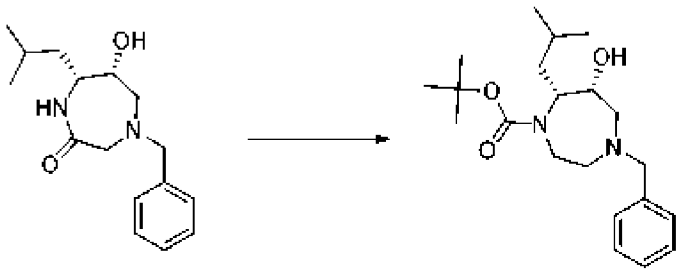
Пример 55: Получение соединения 115

Стадия 1: (6*R*,7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-2-он



[00384] К *трет*-бутил-2-[бензил-[(2*R*,3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-гидрокси-5-метилгексил]амино]ацетату (4,36 г, 9,6758 ммоль) добавляли HCl (100 мл, 4 М в диоксане, 400,00 ммоль). Перемешивали полученный раствор при температуре окружающей среды в течение 24 часов. Затем удаляли все растворители при пониженном давлении. Растворяли остаток в безводном EtOH (200 мл). Перемешивали полученный раствор при 50°C в течение 6 часов. Затем добавляли ТЭА (9,8010 г, 13,5 мл, 96,857 ммоль) и продолжали взаимодействие в течение 15 часов при 50°C. Удаляли все растворители при пониженном давлении. Растворяли остаток в этилацетате (500 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой этилацетатом (100 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии (наносили в ДХМ) (120 г силикагеля, элюировали 0-100% смесями EtOAc/гексаны) с получением (6*R*,7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-2-она (2,19 г, 81%) в виде белой твердой пены. ИЭР-МС *m/z* расчет 276,18378, эксперимент 277,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,08 минуты; способ ЖХ S.

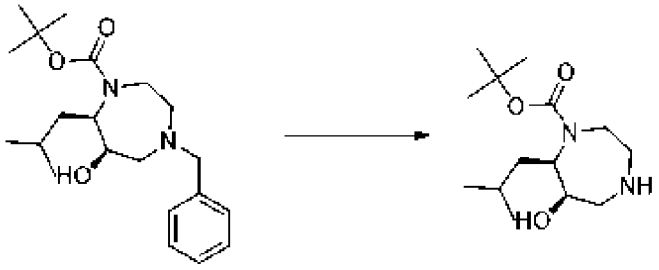
Стадия 2: *трет*-бутил-(6*R*,7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00385] В раствор (6*R*,7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-2-она (2,19 г, 7,5595 ммоль) в безводном ТГФ (76 мл) очень медленно добавляли LAH (1,72 г, 45,318 ммоль). Грели суспензионный раствор при 40°C в атмосфере аргона в течение 16 часов. Охлаждали реакционный раствор до 0°C, затем по каплям добавляли воду (1,7 мл), после чего добавляли 15% водный раствор NaOH (1,7 мл) и воду (5,1 мл). Добавляли ТГФ (80 мл) и перемешивали суспензионный раствор при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Фильтровали суспензию через Целит и промывали ТГФ (100 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного аминоспирта в виде бесцветной жидкости, которую растворяли в смеси диоксана (40 мл) и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (40 мл). Затем добавляли Boc-ангидрид

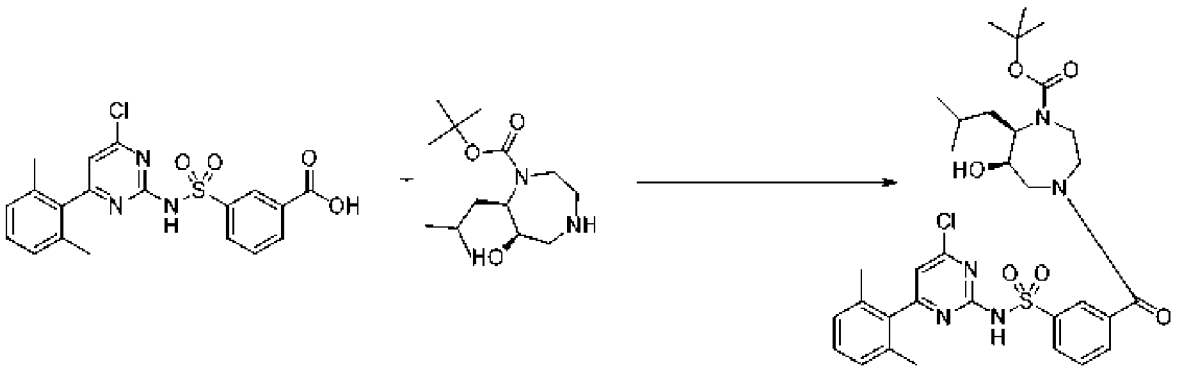
(2,09 г, 9,5763 ммоль) и перемешивали раствор при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Затем добавляли дополнительную порцию Boc-ангидрида (0,43 г, 1,9702 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 8 часов. Добавляли воду (50 мл) и этилацетат (100 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой этилацетатом (2×100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии (наносили в гексанах) (120 г силикагеля, элюировали 0-15% смесями EtOAc/гексаны) с получением *трет*-бутил-(6*R*,7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (1,9399 г, 65%) в виде бесцветной жидкости. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,48-7,09 (m, 5H), 4,35 (s, 1H), 4,13-3,74 (m, 2H), 3,65 (t, *J*=2,6 Гц, 2H), 3,52 (d, *J*=15,1 Гц, 1H), 3,14-2,75 (m, 2H), 2,68 (d, *J*=12,3 Гц, 1H), 2,46-2,10 (m, 2H), 1,69-1,44 (m, 2H), 1,43-1,21 (m, 10H), 0,95-0,77 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 362,25696, эксперимент 363,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,86 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 3: *трет*-бутил-(6*R*,7*R*)-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



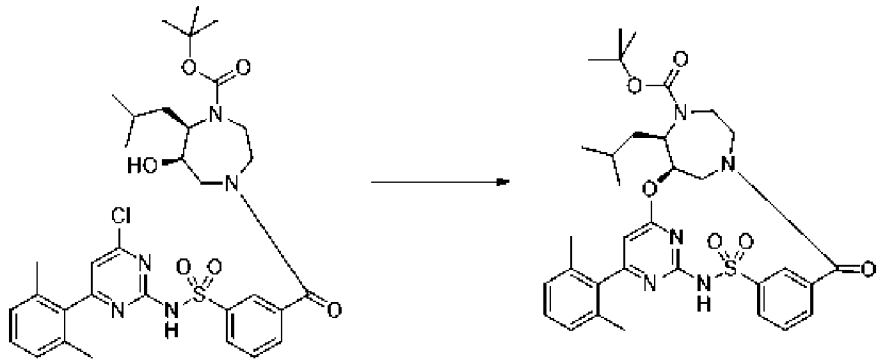
[00386] В 100 мл круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-(6*R*,7*R*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (1,92 г, 5,296 ммоль) и MeOH (35 мл). Барботировали раствор азотом в течение 10 минут. Добавляли $Pd(OH)_2$ (500 мг, 20% (масс./масс.), 0,7121 ммоль) (20% влажный) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в атмосфере водорода (из баллона) в течение 2 дней. Барботировали раствор азотом в течение 10 минут и дважды фильтровали через подложку с Целитом. После концентрирования проводили микрофильтрование раствора и выпаривали растворитель с получением *трет*-бутил-(6*R*,7*R*)-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (1,43 г, 99%) в виде бледно-коричневой смолы. ИЭР-МС *m/z* расчет 272,21, эксперимент 273,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,98 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 4: *трет*-бутил-(6*R*,7*R*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00387] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали *трет*-бутил-(6*R*,7*R*)-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (1,43 г, 5,250 ммоль), безводный ДМФА (25 мл) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (1,854 г, 4,437 ммоль). После растворения реагентов охлаждали смесь на ледяной бане. Добавляли DIEA (5,2 мл, 29,85 ммоль) и HATU (2,14 г, 5,628 ммоль) и перемешивали смесь при 0°C в течение 45 минут. Гасили реакцию, выливая смесь в лимонную кислоту (160 мл, 10% (масс./об.), 83,28 ммоль) (10% водная) при интенсивном перемешивании, и охлаждали во льду. Отфильтровывали полученное белое твердое вещество и сушили. Растворяли твердое вещество в ДХМ. После концентрирования очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (220 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 3-4% метанола. Выпаривание растворителей приводило к получению *трет*-бутил-(6*R*,7*R*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (1,575 г, 53%) в виде белой твердой пены. ИЭР-МС *m/z* расчет 671,25446, эксперимент 672,33 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,0 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 5: *трет*-бутил-(16*R*,17*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-17-(2-метилпропил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилат (соединение 115)

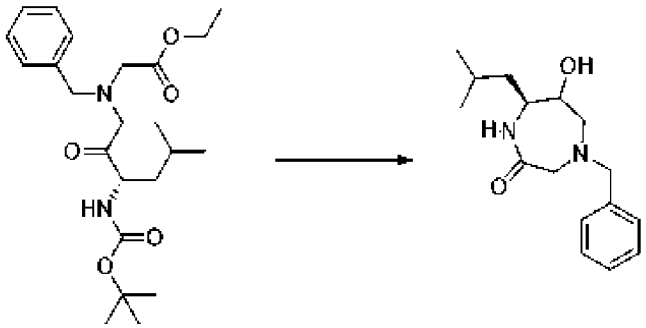


[00388] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали *трет*-бутил-(6*R*,7*R*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (1,062 г, 1,580 ммоль) и безводный ДМФА (50 мл). Охлаждали смесь во льду. Добавляли две равные порции NaH (563 мг, 60% (масс./масс.), 14,08 ммоль)

(60% дисперсия в минеральном масле) с интервалом 3 минуты друг относительно друга. Перемешивали смесь в атмосфере азота при 0°C в течение 10 минут. Удаляли ледяную баню и интенсивно перемешивали реакционную смесь в атмосфере азота в течение 1,5 часа. Медленно выливали реакционную смесь в ледяной водный раствор лимонной кислоты (230 мл, 10% (масс./об.), 119,7 ммоль) при перемешивании. Экстрагировали полученную суспензию твердого вещества EtOAc (3×75 мл). После сушки над сульфатом натрия выпаривание растворителей приводило к получению остатка, который растворяли в ДХМ и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (120 г колонка) с использованием градиента смесей MeOH (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 3-4% MeOH. Выпаривание растворителей и несколько циклов растирания/выпаривания в смесях ДХМ/гексаны приводили к получению *трет*-бутил-(16*R*,17*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-17-(2-метилпропил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилата (692 мг, 67%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) смесь ротамеров (60:40) δ 13,12-11,88 (ушир.m, 1H), 8,35 (s, 0,6H), 8,28 (s, 0,4H), 7,89 (ушир.s, 1H), 7,65 (ушир.s, 2H), 7,25 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,31 (ушир.s, 1H), 5,70-5,44 (m, 1H), 4,70-4,30 (m, 2H), 4,08-3,84 (m, 1H), 3,44 (q, *J*=13,2 Гц, 1H), 3,31-3,18 (m, 2H, сигнал перекрывался с водой), 3,15-3,02 (m, 1H), 2,07-1,89 (m, 7H), 1,57-1,53 (m, 2H), 1,47 и 1,42 (2 d, всего 9H), 1,02-0,77 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 635,2778, эксперимент 636,33 (M+1)$^+$; время удерживания: 1,85 минуты; способ ЖХ А.

Пример 56: Получение соединения 116

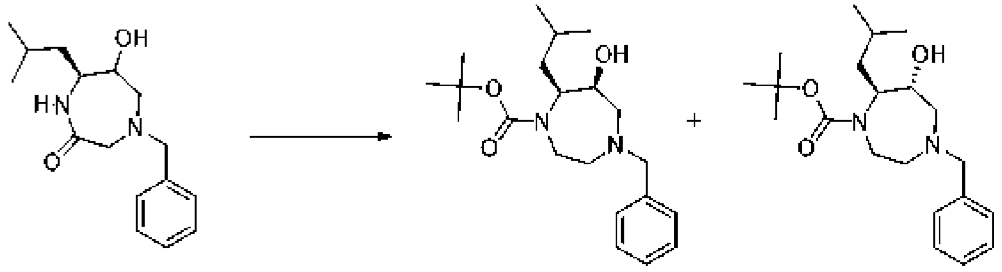
Стадия 1: (7*S*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-2-он



[00389] В раствор этил-2-[бензил-[(3*S*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-2-оксогексил]амино]ацетата (52,3 г, 124,36 ммоль) в MeOH (620 мл) при -70°C (внутренняя температура) добавляли гидрид натрия (9 г, 237,89 ммоль) 3 порциями, затем перемешивали при указанной температуре в течение 1 часа, после чего помещали в морозильную камеру при -80°C. Гасили реакцию насыщенным водным раствором хлорида аммония (650 мл), затем нагревали до температуры окружающей среды. Экстрагировали реакционный раствор диэтиловым эфиром (3×700 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Растворяли полученный неочищенный продукт в смеси ДХМ (310 мл) и HCl (310,90 мл, 4 М, 1,2436 моль) в 1,4-диоксане. Перемешивали полученный раствор при температуре окружающей среды в течение 50

минут. Удаляли все растворители при пониженном давлении. Растворяли полученный остаток в безводном EtOH (2500 мл), грели при 40°C в течение 15 часов, затем при 70°C в течение 24 часов. Охлаждали реакционный раствор до 50°C и добавляли ТЭА (126,88 г, 175 мл, 1,2539 моль). Продолжали перемешивать реакционный раствор в течение 5 часов при указанной температуре. Удаляли все растворители при пониженном давлении. Растворяли остаток в этилацетате (1200 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (600 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой этилацетатом (600 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии (наносили в ДХМ) (330 г силикагеля, элюировали 0-100% смесями EtOAc/гексаны) с получением (7*S*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-2-она (30,52 г, 89%) в виде коричневой твердой пены, который представлял собой смесь син-/анти-изомеров. ИЭР-МС *m/z* расчет 276,18378, эксперимент 277,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,08 минуты; способ ЖХ S.

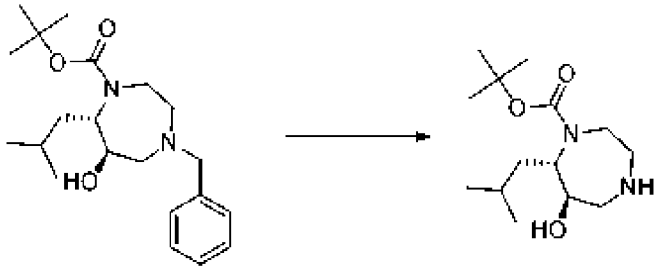
Стадия 2: *трет*-бутил-(6*S*,7*S*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат и *трет*-бутил-(6*R*,7*S*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00390] В раствор (7*S*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-2-она (30,52 г, 110,43 ммоль) в безводном ТГФ (1100 мл) небольшими порциями осторожно добавляли LAH (25,3 г, 666,59 ммоль). Затем перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 22 часов, после чего охлаждали реакционную смесь до 0°C. По каплям добавляли воду (25,3 мл), затем 15% водный раствор NaOH (25,3 мл) и снова воду (75,9 мл), затем добавляли ТГФ (300 мл) и перемешивали полученный раствор при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Фильтровали раствор через Целит и промывали подложку ТГФ. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного аминола в виде бледно-желтой жидкости, которую растворяли в смеси диоксана (550 мл) и водного бикарбоната натрия (550 мл). Добавляли Boc-ангидрид (32,4 г, 144,00 ммоль). Перемешивали полученный раствор при температуре окружающей среды в течение 19 часов. Добавляли воду (100 мл) и этилацетат (200 мл) и отделяли органический слой. Экстрагировали водный слой этилацетатом (2×500 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии (наносили в ДХМ) (330 г силикагеля, элюировали 0-30% смесями EtOAc/гексаны) с получением *трет*-бутил-2-(6*S*,7*S*)-4-бензил-6-гидрокси-7-

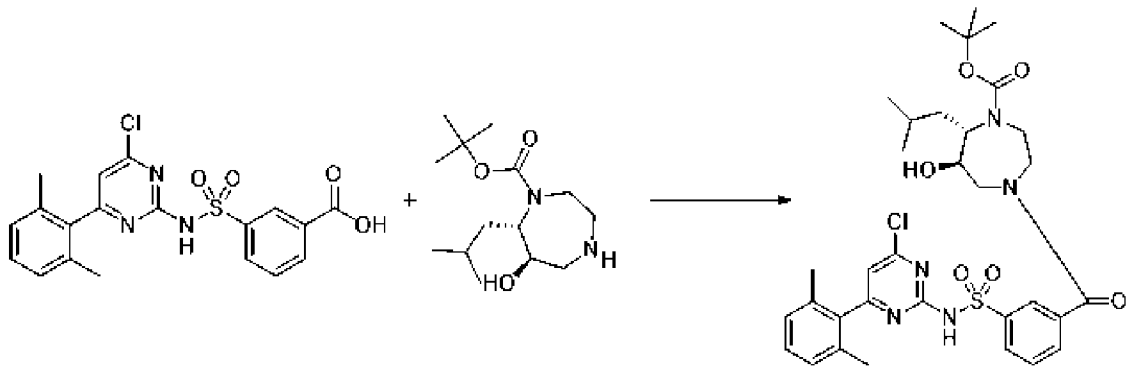
изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (8,212 г, 19%) (менее полярный) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 362,2569, эксперимент 363,3 $(M+1)^+$, время удерживания: 1,88 минуты (способ ЖХ W), ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,55-7,08 (m, 5H), 4,36 (s, 1H), 4,08-3,73 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,52 (d, *J*=15,0 Гц, 1H), 3,10-2,76 (m, 2H), 2,76-2,59 (m, 1H), 2,45-2,20 (m, 2H), 1,63-1,45 (m, 2H), 1,38 (d, *J*=6,5 Гц, 9H), 1,31-1,18 (m, 1H), 0,99-0,77 (m, 6H); и *трет*-бутил-(6*R*,7*S*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (20,275 г, 49%) (более полярный) в виде белой твердой пены, ИЭР-МС *m/z* расчет 362,2569, эксперимент 363,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,88 минуты (способ ЖХ W), ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,29 (m, *J*=5,5 Гц, 5H), 5,00 (dd, *J*=16,1, 6,3 Гц, 1H), 3,89-3,38 (m, 5H), 2,84-2,56 (m, 3H), 2,33-2,14 (m, 2H), 1,39 (m, 12H), 1,01-0,72 (m, 6H).

Стадия 3: *трет*-бутил-(6*R*,7*S*)-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



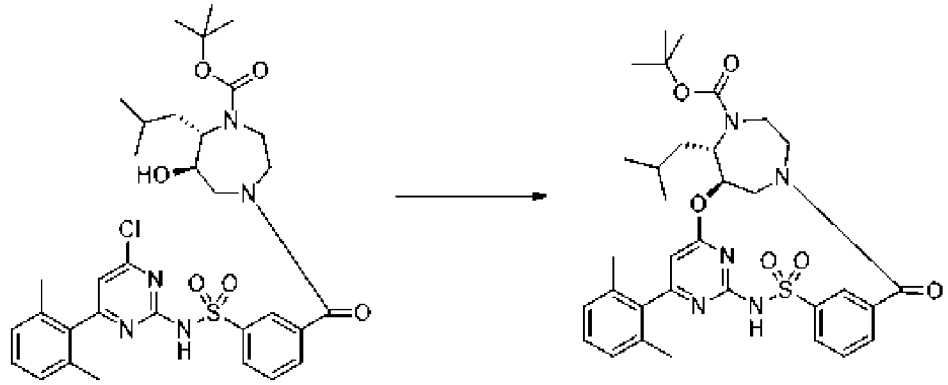
[00391] В 100 мл круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-(6*R*,7*S*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (1,63 г, 4,496 ммоль) и MeOH (30 мл). Барботировали раствор азотом в течение 10 минут. Добавляли $Pd(OH)_2$ (500 мг, 20% (масс./масс.), 0,7121 ммоль) (20% влажный) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в атмосфере водорода (из баллона) в течение 15 часов (70-80% конверсия). Добавляли еще одну порцию катализатора $Pd(OH)_2$ (220 мг, 20% (масс./масс.), 0,3133 ммоль) и подключали новый баллон. Через 4 дня барботировали раствор азотом в течение 10 минут и дважды фильтровали через подложку с Целитом. После концентрирования проводили микрофильтрование раствора и выпаривали растворитель с получением *трет*-бутил-(6*R*,7*S*)-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (1,227 г, 99%) в виде бежевого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 272,21, эксперимент 273,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,03 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 4: *трет*-бутил-(6*R*,7*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00392] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали *трет*-бутил-(6*R*,7*S*)-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (1,227 г, 4,460 ммоль), безводный ДМФА (23 мл) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (1,6 г, 3,829 ммоль). После растворения реагентов охлаждали смесь на ледяной бане. Добавляли DIEA (4,5 мл, 25,84 ммоль) и HATU (1,73 г, 4,550 ммоль) и перемешивали смесь при 0°C в течение 4 часов. Гасили реакцию, выливая смесь в лимонную кислоту (140 мл, 10% (масс./об.), 72,87 ммоль) (10% водная) при интенсивном перемешивании, и охлаждали во льду. Отфильтровывали полученное белое твердое вещество. Растворяли влажное твердое вещество в ДХМ и сушили раствор над сульфатом натрия. После концентрирования очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (120 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 3-4% метанола. Выпаривание растворителей приводило к получению *трет*-бутил-(6*R*,7*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (1,407 г, 55%) в виде розовой твердой пены. ИЭР-МС *m/z* расчет 671,25446, эксперимент 672,33 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,05 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 5: *трет*-бутил-(16*R*,17*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-17-(2-метилпропил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилат (соединение 116)

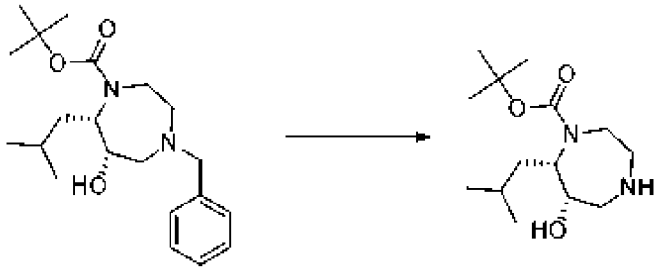


[00393] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали *трет*-бутил-(6*R*,7*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (1,252 г, 1,862 ммоль) и безводный ДМФА (60 мл). Охлаждали смесь во льду. Небольшими порциями добавляли NaH (679 мг, 60% (масс./масс.), 16,98

ммоль) (60% дисперсия в минеральном масле). Перемешивали смесь в атмосфере азота при 0°C в течение 10 минут. Удаляли ледяную баню и интенсивно перемешивали реакционную смесь в атмосфере азота в течение 5 часов. Медленно выливали реакционную смесь в ледяной водный раствор лимонной кислоты (260 мл, 10% (масс./об.), 135,3 ммоль) при перемешивании. Экстрагировали полученную суспензию твердого вещества EtOAc (3×75 мл). После сушки над сульфатом натрия выпаривание растворителей приводило к получению остатка, который растворяли в ДХМ и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (80 г колонка) с использованием градиента смесей MeOH (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 3-4% MeOH. Выпаривание растворителей и несколько циклов растирания/выпаривания в смесях ДХМ/гексаны приводили к получению *трет*-бутил-(16*R*,17*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-17-(2-метилпропил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилата (442 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) наблюдали два конформера (70:30) δ 13,35-11,65 (ушир.m, 1H), 8,61-8,28 (m, 1H), 7,92 (ушир.s, 1H), 7,64 (ушир.s, 2H), 7,25 (t, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,12 (ушир.d, 2H), 6,29 (ушир.s, 1H), 5,9-5,31 (ушир.m, 1H), 4,71-3,99 (m, 2H), 3,93-3,36 (m, 2H), 3,24-2,99 (m, 2H), 2,03 (ушир.s, 6H), 1,90-1,73 (m, 1H), 1,73-1,18 (m, 12H), 1,02-0,73 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 635,2778, эксперимент 636,4 (M+1)$^+$; время удерживания: 1,95 минуты; способ ЖХ А.

Пример 57: Получение соединения 117

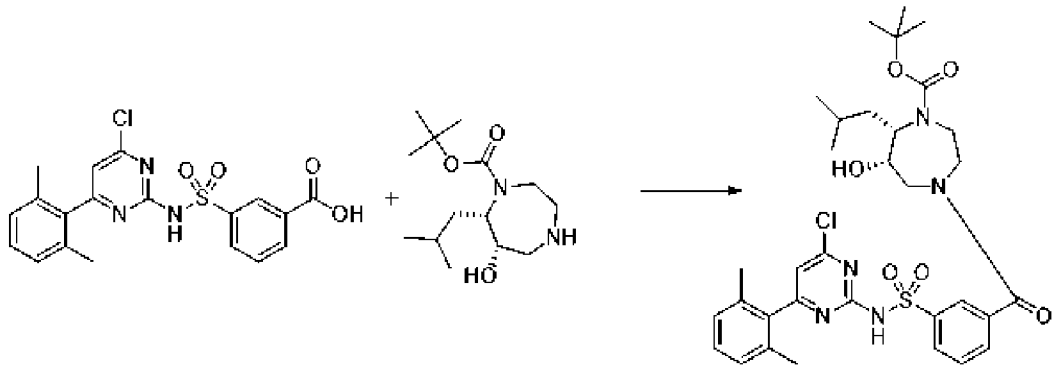
Стадия 1: *трет*-бутил-(6*S*,7*S*)-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00394] В 100 мл круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-(6*S*,7*S*)-4-бензил-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (2,43 г, 6,703 ммоль) и MeOH (40 мл). Барботировали раствор азотом в течение 10 минут. Добавляли $Pd(OH)_2$ (684 мг, 20% (масс./масс.), 0,9742 ммоль) (20% влажный) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в атмосфере водорода (из баллона) в течение 1,5 дня. Барботировали раствор азотом в течение 10 минут и дважды фильтровали через подложку с Целитом. После концентрирования проводили микрофильтрование раствора через 0,45 мкм шприцевой дисковый фильтр Whatman из ПТФЭ и выпаривали растворитель с получением *трет*-бутил-(6*S*,7*S*)-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (1,788 г, 98%) в виде бледно-коричневой смолы. ИЭР-МС *m/z* расчет 272,21, эксперимент 273,16 (M+1)$^+$; время удерживания: 1,06 минуты; способ ЖХ А.

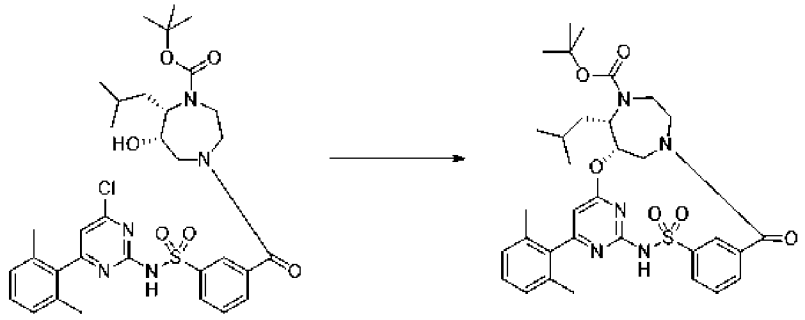
Стадия 2: *трет*-бутил-(6*S*,7*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-

ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00395] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали *трет*-бутил-(6*S*,7*S*)-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (1,788 г, 6,564 ммоль), безводный ДМФА (30 мл) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (2,2 г, 5,265 ммоль). После растворения реагентов охлаждали смесь на ледяной бане. Добавляли DIEA (6,2 мл, 35,59 ммоль) и HATU (2,56 г, 6,733 ммоль) и перемешивали смесь при 0°C в течение 20 минут. Гасили реакцию, выливая смесь в лимонную кислоту (190 мл, 10% (масс./об.), 98,89 ммоль) (10% водная) при интенсивном перемешивании, и охлаждали во льду. Отфильтровывали полученное белое твердое вещество и сушили в вакууме. Растворяли твердое вещество в ДХМ. После концентрирования очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (220 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 2-3% метанола. Выпаривание растворителей приводило к получению *трет*-бутил-(6*S*,7*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (2,39 г, 68%) в виде белой твердой пены. ИЭР-МС *m/z* расчет 671,25446, эксперимент 672,44 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,07 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 3: *трет*-бутил-(16*S*,17*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-17-(2-метилпропил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилат (соединение 117)



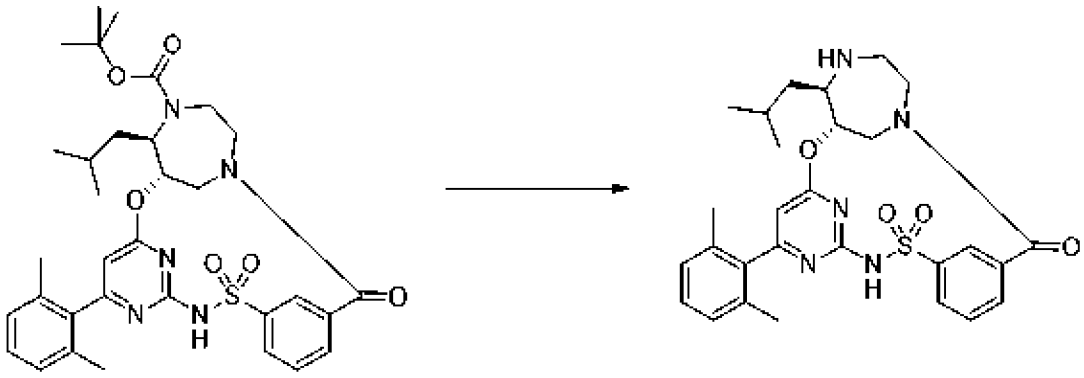
[00396] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали *трет*-бутил-(6*S*,7*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-7-изобутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (2,39 г, 3,555 ммоль) и безводный ДМФА (100 мл). Охлаждали смесь во льду. Добавляли две равные порции NaH (1,14 г, 60% (масс./масс.), 28,50 ммоль)

(60% дисперсия в минеральном масле) с интервалом 3 минуты друг относительно друга. Перемешивали смесь в атмосфере азота при 0°C в течение 10 минут. Удаляли ледяную баню и интенсивно перемешивали реакционную смесь в атмосфере азота в течение 2 часов. Медленно выливали реакционную смесь в ледяной водный раствор лимонной кислоты (500 мл, 10% (масс./об.), 260,2 ммоль) при перемешивании. Экстрагировали полученную суспензию твердого вещества EtOAc (3×120 мл). После сушки над сульфатом натрия выпаривание растворителей приводило к получению остатка, который растворяли в ДХМ и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (120 г колонка) с использованием градиента смесей MeOH (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 3-4% MeOH. Выпаривание растворителей и несколько циклов растирания/выпаривания в смесях ДХМ/гексаны приводили к получению *трет*-бутил-(16*S*,17*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-17-(2-метилпропил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилата (749 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 635,2778, эксперимент 636,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,92 минуты (способ ЖХ А). Использовали полученное вещество (чистота 91%) на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

[00397] Растворяли небольшое количество вещества (45 мг) в ДМСО (1 мл) и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора с получением *трет*-бутил-(16*S*,17*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-17-(2-метилпропил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилата (24 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d_6) наблюдали два ротамера в отношении (60:40). δ 13,22-12,00 (ушир.m, 1H), 8,39-8,21 (m, 1H), 7,89 (ушир.s, 1H), 7,65 (ушир.s, 2H), 7,25 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,31 (ушир.s, 1H), 5,68-5,45 (m, 1H), 4,71-4,33 (m, 2H), 4,08-3,83 (m, 1H), 3,44 (q, *J*=13,2 Гц, 1H), 3,30-3,18 (m, 2H, перекрывался с сигналом воды), 3,14-3,02 (m, 1H), 2,15-1,87 (m, 7H), 1,56 (d, *J*=10,3 Гц, 2H), 1,50-1,37 (m, 9H), 1,02-0,78 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 635,2778, эксперимент 636,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,94 минуты; способ ЖХ А.

Пример 58: Получение соединения 118

Стадия 1: (16*S*,17*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-17-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 118)

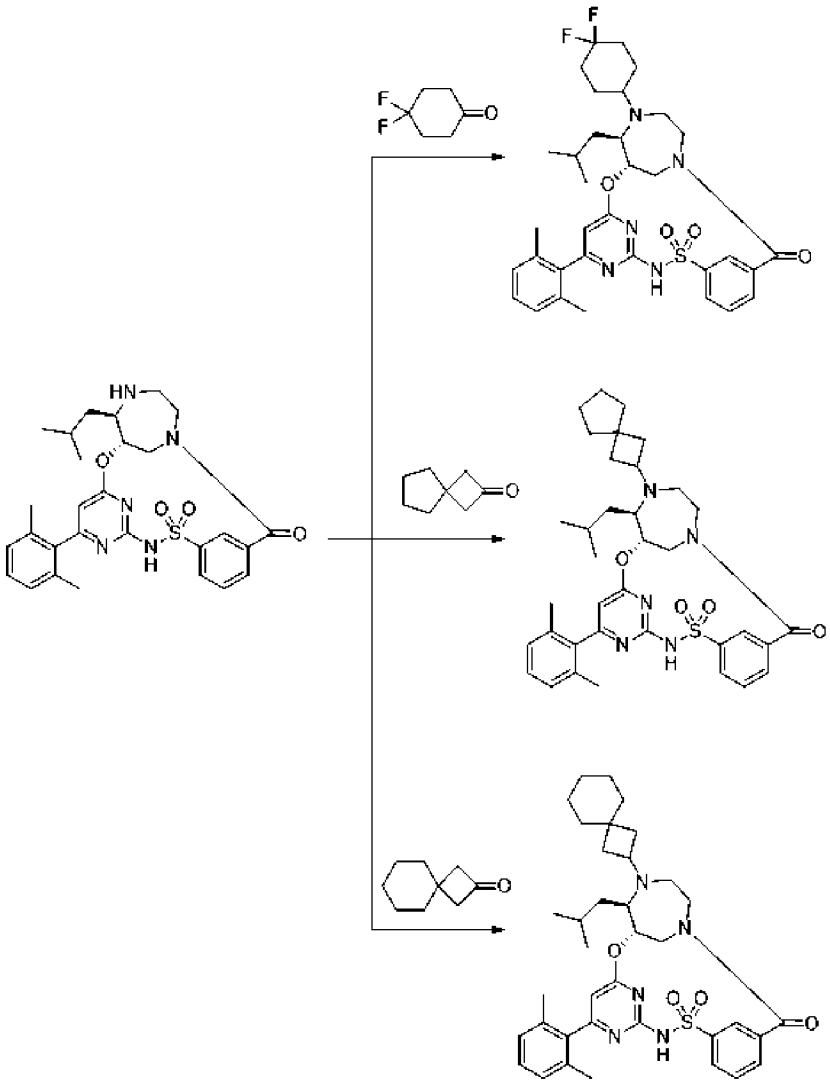


[00398] В 100 мл колбу, содержащую *трет*-бутил-(16*S*,17*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-17-(2-метилпропил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилат (303 мг, 0,4671 ммоль), в атмосфере азота помещали ДХМ (5 мл). Добавляли HCl (5 мл, 4 М, 20,00 ммоль) (4 М раствор в диоксане) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2,5 часа. Удаляли летучие вещества путем выпаривания и растирали остаток в смеси ДХМ/гексаны, и выпаривали растворители. Повторяли указанную процедуру до получения твердого вещества. Сушка в вакууме приводила к получению (16*S*,17*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-17-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (306 мг, 103%) в виде беловатого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 535,22534, эксперимент 536,49 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,04 минуты (способ ЖХ А). Использовали полученное вещество на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

[00399] Очищали небольшое количество вещества (20 мг) путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора с получением (16*S*,17*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-17-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (11 мг, 54%) в виде беловатого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 535,22534, эксперимент 536,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,05 минуты; способ ЖХ А.

Пример 59: Получение соединения 119 и соединения 120

Стадия 1: (16*S*,17*R*)-18-(4,4-дифторциклогексил)-12-(2,6-диметилфенил)-17-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион, (16*S*,17*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-17-(2-метилпропил)-18-{спиро[3,4]октан-2-ил}-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 119) и (16*S*,17*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-17-(2-метилпропил)-18-{спиро[3,5]нонан-2-ил}-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 120)



[00400] Для каждого из трех взаимодействий в 4 мл пробирки по отдельности помещали (16*S*,17*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-17-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (20 мг, 0,03146 ммоль), безводный ДХМ (300 мкл), DIEA (10 мкл, 0,05741 ммоль), уксусную кислоту (13 мкл, 0,2286 ммоль) и соответствующий кетон, 4,4-дифторциклогексанон (25 мг, 0,1864 ммоль) (реакционная смесь A), спиро[3,4]октан-2-он (25 мг, 0,2013 ммоль) (реакционная смесь B) и спиро[3,5]нонан-2-он (25 мг, 0,1809 ммоль) (реакционная смесь C). Закрывали пробирку и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (25 мг, 0,1180 ммоль). Закрывали пробирку и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов (реакционные смеси B и C). В случае реакционной смеси A добавляли еще одну порцию реагентов 4,4-дифторциклогексанона (136 мг) и триацетоксиборгидрида натрия (25 мг, 0,1180 ммоль) и перемешивали смесь в течение 4 часов. Добавляли метанол (100 мкл). Выпаривали ДХМ и помещали остаток в ДМСО (1 мл). Проводили микрофильтрование раствора (0,45 мкм) и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора (две процедуры очистки соединения для B и

C). Соединение из реакционной смеси A очищали третий раз с использованием формиата аммония в качестве модификатора. Выпаривание приводило к получению трех последующих продуктов в виде беловатых твердых веществ:

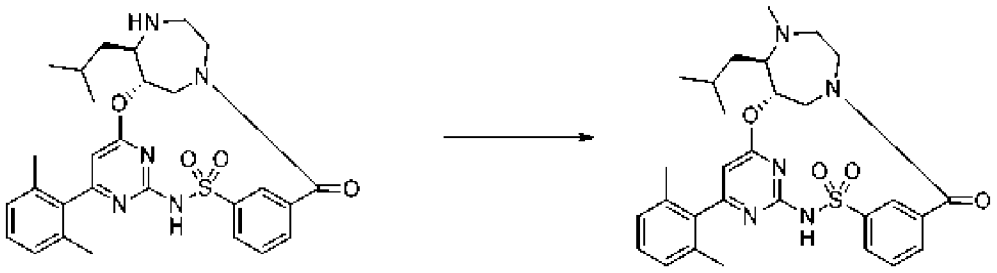
[00401] (16*S*,17*R*)-18-(4,4-дифторциклогексил)-12-(2,6-диметилфенил)-17-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (2 мг, 10%). ИЭР-МС *m/z* расчет 653,2847, эксперимент 654,55 (M+1)$^+$; время удерживания: 1,6 минуты (способ ЖХ A).

[00402] (16*S*,17*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-17-(2-метилпропил)-18-{спиро[3,4]октан-2-ил}-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (7,5 мг, 34%). ИЭР-МС *m/z* расчет 643,3192, эксперимент 644,43 (M+1)$^+$; время удерживания: 1,55 минуты (способ ЖХ A).

[00403] (16*S*,17*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-17-(2-метилпропил)-18-{спиро[3,5]нонан-2-ил}-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (5,7 мг, 26%). ИЭР-МС *m/z* расчет 657,3349, эксперимент 658,4 (M+1)$^+$; время удерживания: 1,63 минуты (способ ЖХ A).

Пример 60: Получение соединения 121

Стадия 1: (16*S*,17*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-метил-17-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 121)

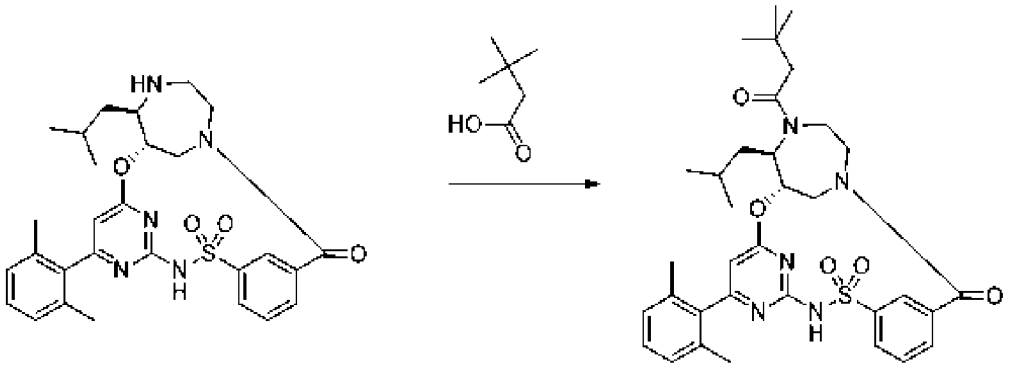


[00404] Растворяли (16*S*,17*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-17-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (20 мг, 0,03146 ммоль) в муравьиной кислоте (250 мкл) (88% водная) и смешивали с водным формальдегидом (900 мкл, 32,67 ммоль) (37% водный), и нагревали до 90°C в течение 2 часов в пробирке с завинчивающейся крышкой. Затем частично концентрировали реакционную смесь, продувая азот, и разбавляли метанолом. Проводили микрофильтрование раствора через шприцевой дисковый фильтр и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора с получением (16*S*,17*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-метил-17-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (5,6 мг, 30%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 549,24097, эксперимент 550,46 (M+1)$^+$;

время удерживания: 1,04 минуты; способ ЖХ А.

Пример 61: Получение соединения 122

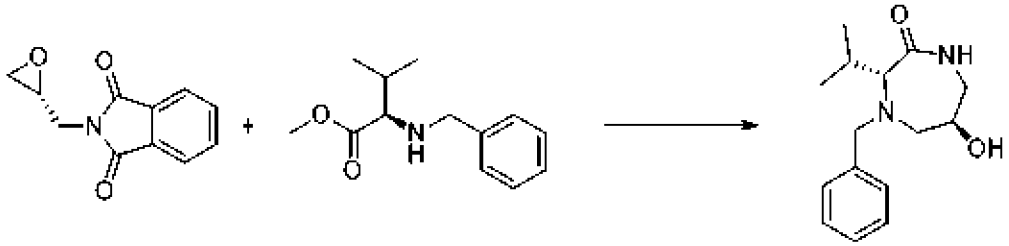
Стадия 1: (16*S*,17*R*)-18-(3,3-диметилбутаноил)-12-(2,6-диметилфенил)-17-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 122)



[00405] В 4 мл пробирку помещали (16*S*,17*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-17-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (20 мг, 0,03146 ммоль), 3,3-диметилмасляную кислоту (10 мкл, 0,07851 ммоль), ДМФА (200 мкл), DIEA (27 мкл, 0,1550 ммоль) и HATU (30 мг, 0,07890 ммоль). Закрывали пробирку и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал 30% конверсию. Добавляли еще одну порцию 3,3-диметилмасляной кислоты (50 мкл, 0,3926 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Через 16 часов разбавляли смесь ДМСО (800 мкл). Проводили микрофильтрование раствора через шприцевой дисковый фильтр и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора с получением (16*S*,17*R*)-18-(3,3-диметилбутаноил)-12-(2,6-диметилфенил)-17-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (10,5 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 633,29846, эксперимент 634,42 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,89 минуты; способ ЖХ А.

Пример 62: Получение соединения 123 и соединения 124

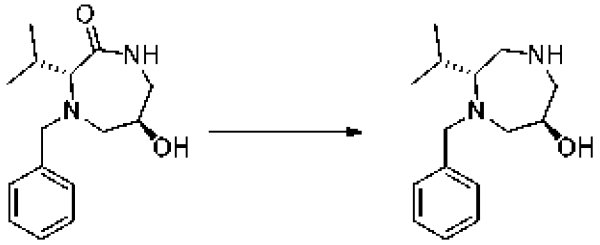
Стадия 1: (3*R*,6*R*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изопропил-1,4-диазепан-2-он



[00406] В раствор 2-[[(2*R*)-оксиран-2-ил]метил]изоиндолин-1,3-диона (7,3 г, 35,926 ммоль) в ACN (50 мл) добавляли метил-(2*R*)-2-(бензиламино)-3-метилбутаноат (7,98 г,

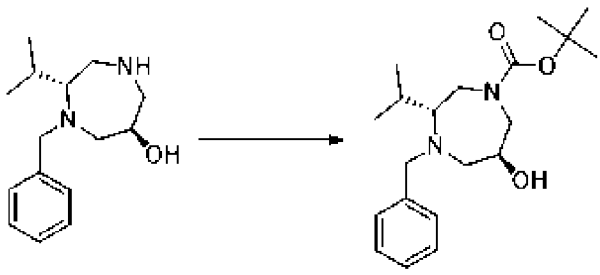
36,060 ммоль) и перхлорат магния (12,1 г, 54,210 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи, после чего разбавляли водой (70 мл) и экстрагировали ДХМ (3×75 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (70 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Растворяли органический остаток в метаноле (160 мл) и в реакционную смесь добавляли гидрат гидразина (3,6056 г, 4,8 мл, 52,578 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 65°C в течение 24 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и отфильтровывали белое твердое вещество. Концентрировали фильтрат, а затем разбавляли 1 н. NaOH (200 мл), после чего экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали, после чего очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0-5% смесями ДХМ-MeOH, с получением (3*R*,6*R*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изопропил-1,4-диазепан-2-она (3,21 г, 34%). ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,40-7,15 (m, 5H), 5,75 (s, 1H), 4,13-3,76 (m, 2H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,45-3,30 (m, 2H), 3,28-3,01 (m, 2H), 2,88-2,54 (m, 1H), 2,43-2,12 (m, 1H), 1,19-0,67 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 262,16812, эксперимент 263,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,94 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 2: (2*R*,6*R*)-1-бензил-2-изопропил-1,4-диазепан-6-ол



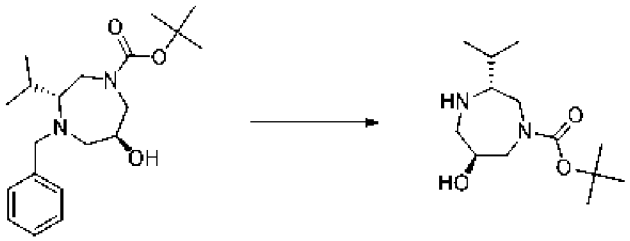
[00407] В раствор (3*R*,6*R*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изопропил-1,4-диазепан-2-она (3,21 г, 12,236 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли LAH (5,1 г, 134,37 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 3 дней, после чего охлаждали до комнатной температуры. Последовательно гасили реакцию водой (5,1 мл), 15% NaOH (водный) (5,1 мл) и водой (15,3 мл) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь еще 30 минут, затем фильтровали через подложку с Целитом. Промывали осадок на фильтре ТГФ (3×50 мл). Концентрировали объединенные фильтраты в вакууме с получением (2*R*,6*R*)-1-бензил-2-изопропил-1,4-диазепан-6-ола (3,23 г, 106%). ИЭР-МС *m/z* расчет 248,18886, эксперимент 249,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,46 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 3: *трет*-бутил-(3*R*,6*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изопропил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



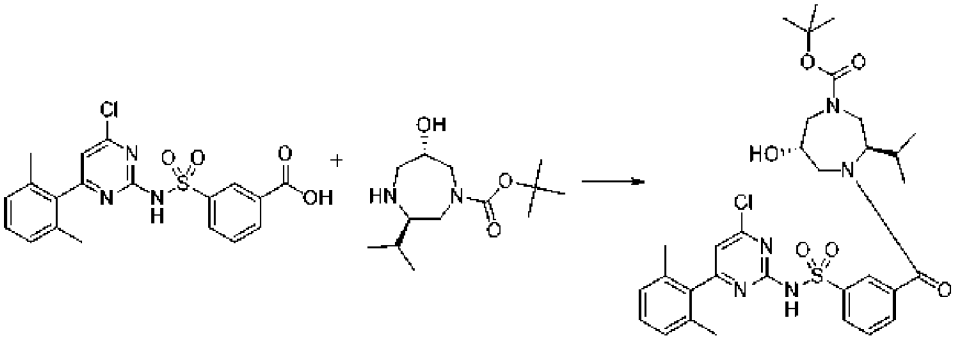
[00408] В раствор (2*R*,6*R*)-1-бензил-2-изопропил-1,4-диазепан-6-ола (3,23 г, 13,005 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли Boc-ангидрид (4,26 г, 19,519 ммоль) и триэтиламин (1,9602 г, 2,7 мл, 19,371 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение ночи. Гасили реакцию солевым раствором (50 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой ДХМ (2×50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-5% смесей ДХМ-МеОН с получением *трет*-бутил-(3*R*,6*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изопропил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (2,61 г, 58%). ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,29 (dd, *J*=8,9, 6,0 Гц, 5H), 4,07-3,82 (m, 2H), 3,78-3,56 (m, 2H), 3,52 (dd, *J*=10,9, 4,5 Гц, 2H), 3,40-3,14 (m, 2H), 2,95-2,68 (m, 1H), 2,61-2,36 (m, 1H), 1,88 (d, *J*=6,9 Гц, 1H), 1,50 (d, *J*=7,5 Гц, 9H), 1,18-0,68 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 348,2413, эксперимент 349,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,28 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 4: *трет*-бутил-(3*R*,6*S*)-6-гидрокси-3-изопропил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



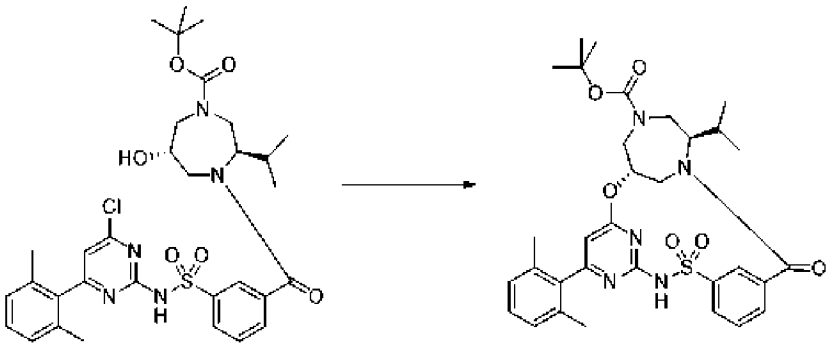
[00409] В раствор трет-бутил-(3*R*,6*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изопропил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (2,61 г, 7,4897 ммоль) в метаноле (52 мл) добавляли палладий (800 мг, 0,7517 ммоль) на углеродной подложке и формиат аммония (1,4 г, 22,203 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 65°C в течение 2 часов. Удаляли палладий фильтрованием и концентрировали раствор в вакууме. Разбавляли остаток ДХМ (100 мл) и промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-(3*R*,6*S*)-6-гидрокси-3-изопропил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (1,82 г, 87%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,62 (dd, *J*=12,9, 5,1 Гц, 1H), 3,60-3,46 (m, 1H), 3,44-3,35 (m, 2H), 3,34-3,13 (m, 2H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,90 (dd, *J*=13,7, 9,7 Гц, 1H), 2,43-2,33 (m, 1H), 2,27 (ddd, *J*=16,7, 13,3, 8,9 Гц, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,58-1,49 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 0,90-0,81 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 258,19434, эксперимент 259,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,36 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 5: *трет*-бутил-(3*R*,6*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-3-изопропил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00410] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали *трет*-бутил-(3*R*,6*S*)-6-гидрокси-3-(1-метилэтил)-1,4-диазепан-1-карбоксилат (1,753 г, 6,785 ммоль), безводный ДМФА (35 мл) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (2,39 г, 5,720 ммоль). После растворения реагентов охлаждали смесь на ледяной бане. Добавляли DIEA (6,7 мл, 38,47 ммоль) и HATU (2,61 г, 6,864 ммоль) и перемешивали смесь при 0°C в течение 25 минут, затем при комнатной температуре в течение 6 часов. Гасили реакцию, выливая смесь в лимонную кислоту (200 мл, 10% (масс./об.), 104,1 ммоль) (10% водная) при интенсивном перемешивании, и охлаждали во льду. Отфильтровывали полученное беловатое твердое вещество. Растворяли влажное твердое вещество в ДХМ и сушили раствор над сульфатом натрия. После концентрирования очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (120 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 3-4% метанола. Выпаривание растворителей приводило к получению *трет*-бутил-(3*R*,6*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-3-изопропил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (1,607 г, 43%) в виде беловатой твердой пены. ИЭР-МС *m/z* расчет 657,2388, эксперимент 658,36 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,96 минуты; способ ЖХ А.

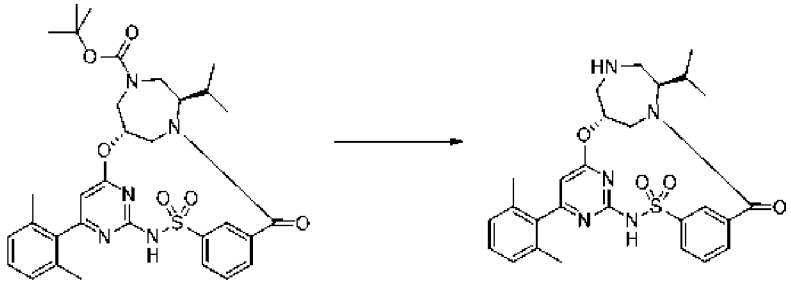
Стадия 6: *трет*-бутил-(16*S*,20*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-2,8,8-триоксо-20-(пропан-2-ил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилат (соединение 124)



[00411] В 250 мл колбу в атмосфере азота помещали *трет*-бутил-(3*R*,6*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-3-изопропил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (1,607 г, 2,441 ммоль) и безводный ДМФА (80 мл). Охлаждали смесь во льду. Добавляли две равные порции NaH (780 мг, 60% (масс./масс.), 19,50 ммоль) (60% дисперсия в минеральном масле) с интервалом 3 минуты друг относительно друга. Перемешивали смесь в атмосфере азота при 0°C в течение 10 минут. Удаляли ледяную баню и интенсивно перемешивали реакционную смесь в атмосфере азота в течение 3 часов. Медленно выливали реакционную смесь в ледяной водный раствор лимонной кислоты (300 мл, 10% (масс./об.), 156,1 ммоль) при перемешивании. Экстрагировали полученную суспензию твердого вещества EtOAc (3×75 мл). После сушки над сульфатом натрия выпаривание растворителей приводило к получению остатка,

который растворяли в ДХМ и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (120 г колонка) с использованием градиента смесей MeOH (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 3-4% MeOH. Выпаривание растворителей и несколько циклов растирания/выпаривания в смесях ДХМ/гексаны приводили к получению *трет*-бутил-(16*S*,20*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-2,8,8-триоксо-20-(пропан-2-ил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилата (539 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 621,2621, эксперимент 622,32 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,83 минуты; способ ЖХ А.

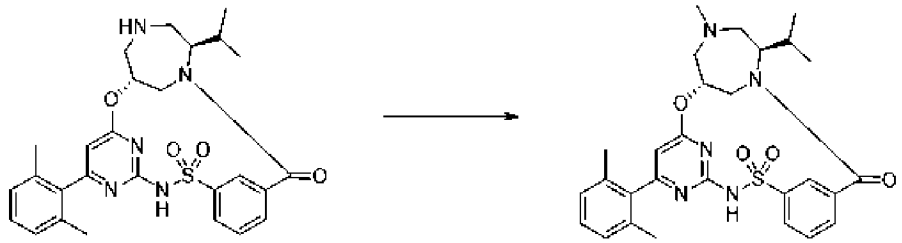
Стадия 7: (16*R*,20*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(пропан-2-ил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 123)



[00412] В 100 мл колбу, содержащую *трет*-бутил-(16*S*,20*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-2,8,8-триоксо-20-(пропан-2-ил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилат (527 мг, 0,8307 ммоль), в атмосфере азота помещали ДХМ (5 мл). Добавляли HCl (4 мл, 4 М, 16,00 ммоль) (4 М раствор в диоксане) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 8 часов. Удаляли летучие вещества путем выпаривания и растирали остаток в смеси ДХМ/гексаны, и выпаривали растворители. Повторяли указанную процедуру до получения твердого вещества. Сушка в вакууме приводила к получению (16*R*,20*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(пропан-2-ил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (491 мг, 102%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6+10% D_2O) δ 8,85 (s, 1H), 7,89 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,67 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,51 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,26 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,67-5,55 (m, 1H), 3,85 (t, *J*=12,4 Гц, 1H), 3,59-3,40 (m, 5H), 3,01 (dd, *J*=13,9, 10,9 Гц, 1H), 2,92-2,80 (m, 1H), 2,03 (ушир.s, 6H), 1,04-0,89 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 521,20966, эксперимент 522,41 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,06 минуты; способ ЖХ А.

Пример 63: Получение соединения 125

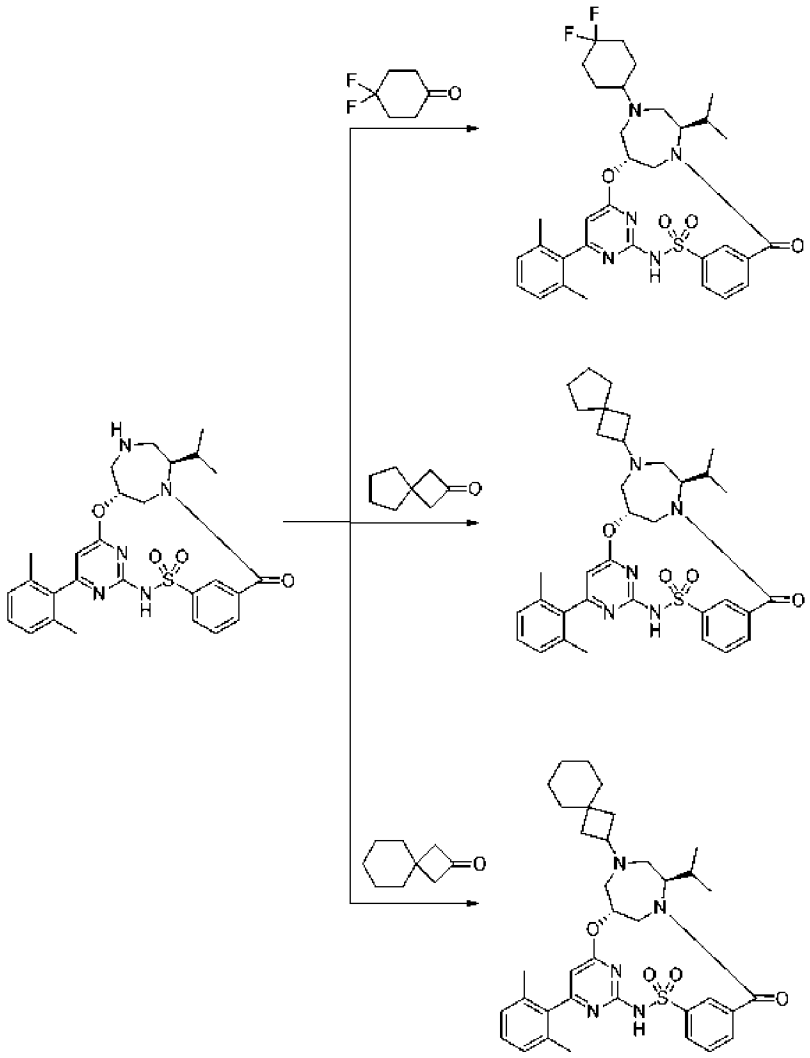
Стадия 8: (16*R*,20*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-метил-20-(пропан-2-ил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 125)



[00413] Растворяли (16*R*,20*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(пропан-2-ил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (28 мг, 0,04816 ммоль) в муравьиной кислоте (250 мкл) (88% водная) и смешивали с водным формальдегидом (900 мкл, 32,67 ммоль) (37% водный), и нагревали до 90°C в течение 15 часов в пробирке с завинчивающейся крышкой. Затем частично концентрировали реакционную смесь, продувая азот, разбавляли метанолом. Проводили микрофильтрование раствора через шприцевой дисковый фильтр из ПТФЭ и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора с получением (16*R*,20*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-метил-20-(пропан-2-ил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (18,1 мг, 64%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 535,22534, эксперимент 536,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,06 минуты; способ ЖХ А.

Пример 64: Получение соединения 126, соединения 127 и соединения 128

Стадия 8: (16*R*,20*R*)-18-(4,4-дифторциклогексил)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(пропан-2-ил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 126), и (16*R*,20*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(пропан-2-ил)-18-{спиро[3,4]октан-2-ил}-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 127), и (16*R*,20*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(пропан-2-ил)-18-{спиро[3,5]нонан-2-ил}-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 128)



[00414] Для каждого из трех взаимодействий в 4 мл пробирки по отдельности помещали (16*R*,20*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(пропан-2-ил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (20 мг, 0,03440 ммоль), безводный ДХМ (300 мкл), DIEA (10 мкл, 0,05741 ммоль), уксусную кислоту (13 мкл, 0,2286 ммоль) и соответствующий кетон, 4,4-дифторциклогексанон (25 мг, 0,1864 ммоль) (реакционная смесь A), спиро[3,4]октан-2-он (25 мг, 0,2013 ммоль) (реакционная смесь B) и спиро[3,5]нонан-2-он (25 мг, 0,1809 ммоль) (реакционная смесь C). Закрывали пробирку и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (25 мг, 0,1180 ммоль). Закрывали пробирку и перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Добавляли метанол (100 мкл). Выпаривали ДХМ и помещали остаток в ДМСО (1 мл). Проводили микрофильтрование раствора (0,45 мкм) и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора. Выпаривание на Genevac приводило к получению 3 последующих продуктов в виде белых твердых веществ:

[00415] (16*R*,20*R*)-18-(4,4-дифторциклогексил)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(пропан-2-ил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (12,5 мг, 52%). ИЭР-МС

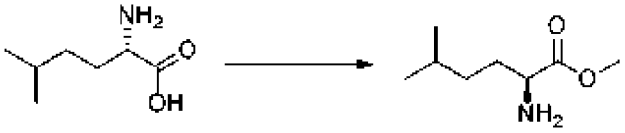
m/z расчет 639,2691, эксперимент 640,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,4 минуты (способ ЖХ А).

[00416] (16*R*,20*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(пропан-2-ил)-18-{спиро[3,4]октан-2-ил}-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (13,2 мг, 55%). ИЭР-МС *m/z* расчет 629,3036, эксперимент 630,61 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,4 минуты (способ ЖХ А).

[00417] (16*R*,20*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(пропан-2-ил)-18-{спиро[3,5]нонан-2-ил}-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (16,1 мг, 66%). ИЭР-МС *m/z* расчет 643,3192, эксперимент 644,43 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,44 минуты (способ ЖХ А).

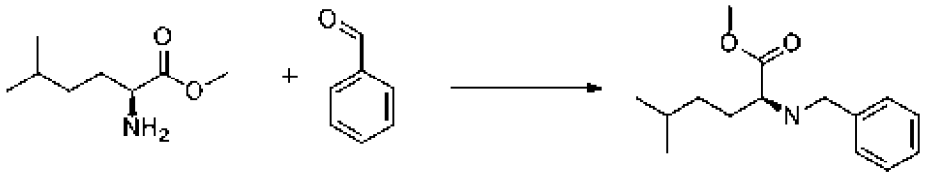
Пример 65: Получение соединения 129, соединения 130 и соединения 131

Стадия 1: метил-(2*S*)-2-амино-5-метилгексаноат



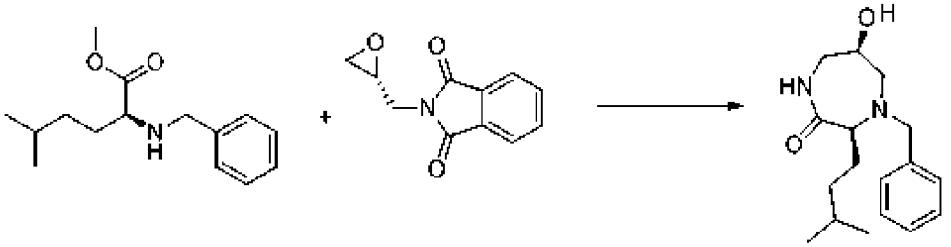
[00418] Растворяли (2*S*)-2-амино-5-метилгексановую кислоту (10,02 г, 69,009 ммоль) в MeOH (510 мл) и медленно добавляли $SOCl_2$ (8,4 г, 5,1502 мл, 70,605 ммоль). Реакционная смесь превращалась в прозрачный раствор, который нагревали до температуры обратной конденсации в течение двух дней. После завершения удаляли летучие вещества и сушили продукт в вакууме с получением метил-(2*S*)-2-амино-5-метилгексаноата (гидрохлоридная соль) (13,33 г, 94%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 159,12593, эксперимент 160,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,11 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 2: метил-(2*S*)-2-(бензиламино)-5-метилгексаноат



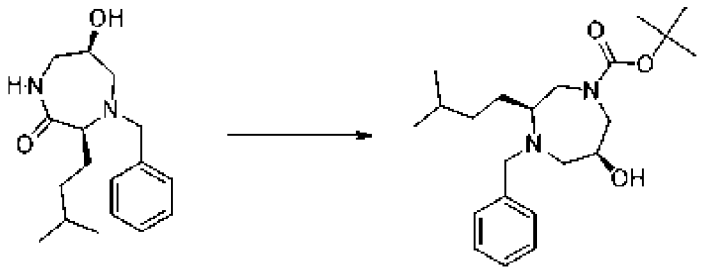
[00419] Растворяли метил-(2*S*)-2-амино-5-метилгексаноат (гидрохлоридная соль) (12,3 г, 62,856 ммоль) и бензальдегид (6,3440 г, 6,1 мл, 59,780 ммоль) в ДХЭ (350 мл) и по частям добавляли триацетоксиборгидрид натрия (26,68 г, 125,88 ммоль). Через 40 минут гасили реакцию, добавляя бикарбонат натрия (200 мл). Разделяли слои и трижды экстрагировали водный слой ДХМ (100 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия и концентрировали. Наносили неочищенный остаток в сухом виде в силикагель и очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием 0-15% смесей гексаны/EtOAc в качестве элюента с получением метил-(2*S*)-2-(бензиламино)-5-метилгексаноата (11,04 г, 67%) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 249,17288, эксперимент 250,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,73 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 3: (3*S*,6*R*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изопентил-1,4-диазепан-2-он



[00420] Растворяли метил-(2*S*)-2-(бензиламино)-5-метилгексаноат (11,721 г, 47,006 ммоль) в MeCN (134 мл) и добавляли 2-[[(2*R*)-оксиран-2-ил]метил]изоиндолин-1,3-дион (10,04 г, 49,411 ммоль). Затем по частям добавляли перхлорат магния (15,65 г, 70,115 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре на 3 дня. Разбавляли реакционную смесь водой (200 мл) и трижды экстрагировали ДХМ (200 мл), сушили объединенные органические экстракты над сульфатом натрия и упаривали. Растворяли неочищенный остаток в MeOH (300 мл) и в раствор добавляли гидрат гидразина (4,8450 г, 4,75 мл, 96,783 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 65°C в течение 24 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Отфильтровывали твердые вещества и концентрировали фильтрат. Наносили неочищенный остаток в сухом виде в силикагель и очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием 0-30% смесей гексанов в EtOAc в качестве элюента. Собирали соответствующие фракции с получением (3*S*,6*R*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изопентил-1,4-диазепан-2-она (6,43 г, 45%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 290,19943, эксперимент 291,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,51 минуты; способ ЖХ Т.

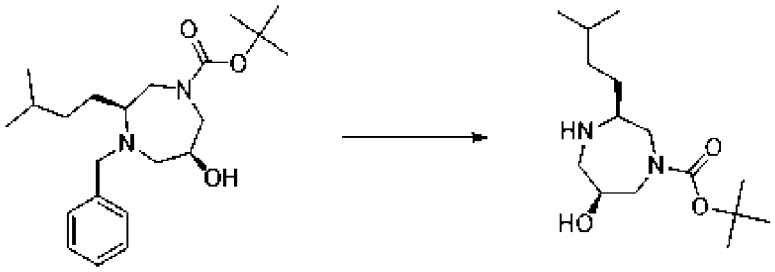
Стадия 4: *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изопентил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00421] Растворяли (3*S*,6*R*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изопентил-1,4-диазепан-2-он (6,43 г, 22,142 ммоль) в ТГФ (200 мл) и охлаждали до 0°C. Медленно добавляли LAH (5,0422 г, 132,85 ммоль) в токе азота. После завершения оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре на 20 минут, затем нагревали до комн. темп. в течение 1 часа, затем нагревали до 65°C в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь до 0°C, а затем медленно добавляли 5 мл ДИ воды, 7 мл 2M NaOH, снова 15 мл ДИ воды. Добавляли сульфат натрия и перемешивали реакционную смесь в течение 20 минут, затем отфильтровывали твердые вещества и концентрировали фильтрат. Растворяли неочищенный остаток в ДХМ (100 мл) и добавляли ТЭА (2,2405 г, 3,0861 мл, 22,142 ммоль) и Boc-ангидрид (7,2486 г, 33,213 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной

температуре в течение 1 часа, затем гасили реакцию солевым раствором (100 мл). Трижды экстрагировали водный слой ДХМ (50 мл). Сушили органический слой над сульфатом натрия и концентрировали. Наносили неочищенный остаток в сухом виде в силикагель и очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием 0-25% смесей гексан:ацетон. Собирали соответствующие фракции с получением *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изопентил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (7,08 г, 81%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 376,27258, эксперимент 377,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,27 минуты; способ ЖХ Т.

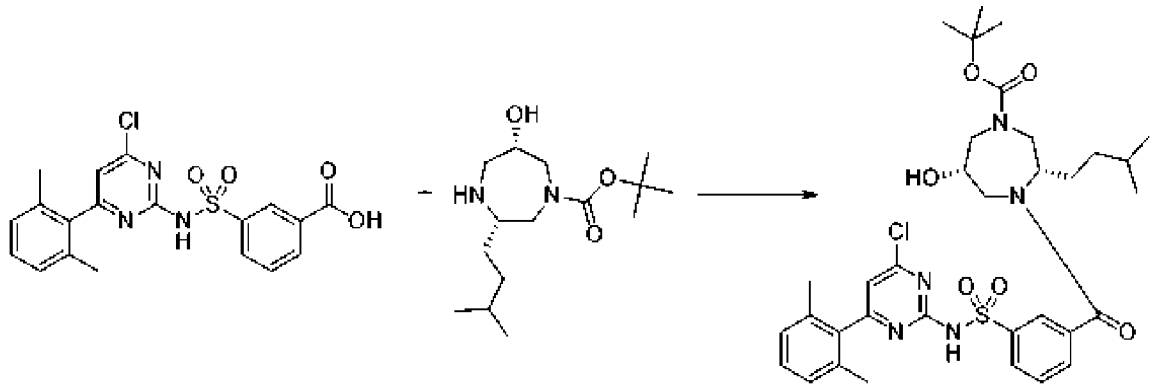
Стадия 5: *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-6-гидрокси-3-изопентил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00422] Растворяли *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изопентил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (7,08 г, 18,803 ммоль) и формиат аммония (4,76 г, 75,489 ммоль) в MeOH (200 мл) и добавляли палладий на углеродной подложке (3,09 г, 10% (масс./масс.), 2,9036 ммоль). Нагревали смесь до 65°C в течение 1 часа, затем добавляли Целит и отфильтровывали твердые вещества. Концентрировали фильтрат и растворяли в этилацетате (75 мл) и водном хлориде аммония (75 мл). Экстрагировали водный слой с получением *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-6-гидрокси-3-изопентил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (2,9 г, 51%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 286,2256, эксперимент 287,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,71 минуты (способ ЖХ W). ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,85-3,66 (m, 3H), 2,96-2,82 (m, 1H), 2,81-2,66 (m, 1H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,42 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 1,54-1,43 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,32-1,08 (m, 4H), 0,85 (dd, *J*=6,6, 1,9 Гц, 6H)

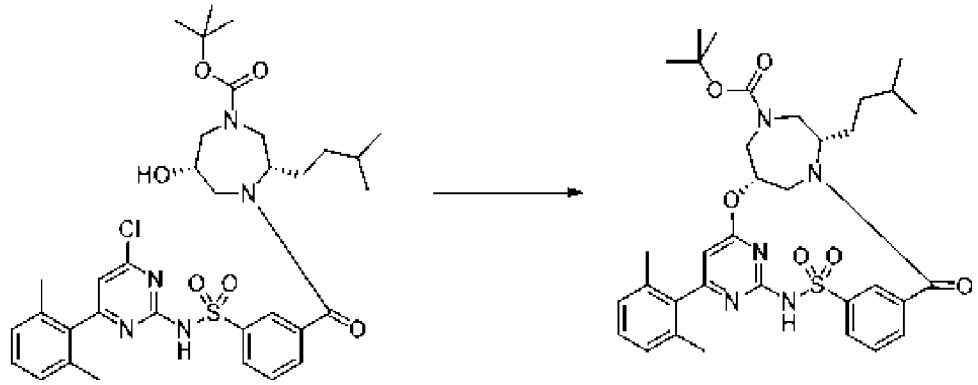
[00423] Подщелачивали водный слой бикарбонатом натрия и трижды экстрагировали EtOAc (40 мл) с получением второй партии *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-6-гидрокси-3-изопентил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (2,16 г, 38%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 286,2256, эксперимент 287,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,71 минуты (способ ЖХ W). ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,85-3,66 (m, 3H), 2,96-2,82 (m, 1H), 2,81-2,66 (m, 1H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,42 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 1,54-1,43 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,32-1,08 (m, 4H), 0,85 (dd, *J*=6,6, 1,9 Гц, 6H).

Стадия 6: *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-3-изопентил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00424] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-6-гидрокси-3-изопентил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (1,03 г, 3,596 ммоль), безводный ДМФА (20 мл) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (1,256 г, 3,006 ммоль). После растворения реагентов охлаждали смесь на ледяной бане. Добавляли DIEA (3,5 мл, 20,09 ммоль) и HATU (1,44 г, 3,787 ммоль) и перемешивали смесь при 0°C в течение 5 часов. Гасили реакцию, выливая смесь в лимонную кислоту (110 мл, 10% (масс./об.), 57,25 ммоль) (10% водная) при интенсивном перемешивании, и охлаждали во льду. Отфильтровывали полученное белое твердое вещество. Растворяли твердое вещество в ДХМ. После концентрирования очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (120 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 3-4% метанола. Выпаривание растворителей приводило к получению *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-3-изопентил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (1,433 г, 69%) в виде белой твердой пены. ИЭР-МС *m/z* расчет 685,2701, эксперимент 686,34 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,06 минуты; способ ЖХ А.

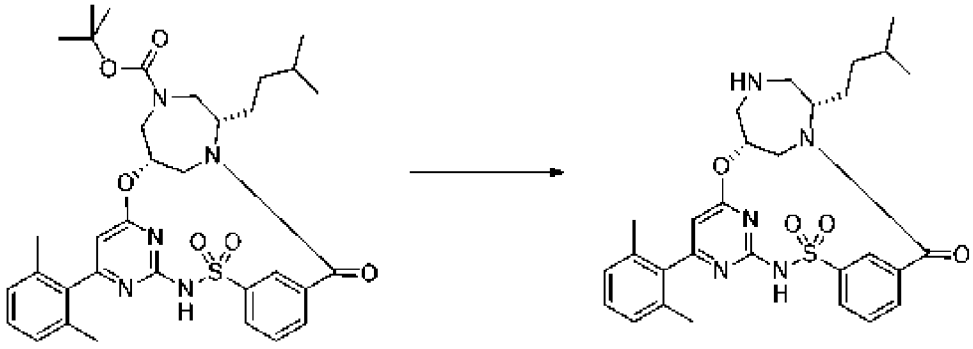
Стадия 7: *трет*-бутил-(16*S*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(3-метилбутил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилат (соединение 129)



[00425] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-3-изопентил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (1,433 г, 2,088 ммоль) и безводный ДМФА (70 мл).

Охлаждали смесь во льду. За один раз добавляли NaH (677 мг, 60% (масс./масс.), 16,93 ммоль) (60% дисперсия в минеральном масле). Перемешивали смесь в атмосфере азота при 0°C в течение 10 минут. Удаляли ледяную баню и интенсивно перемешивали реакционную смесь в атмосфере азота в течение 3,5 часа. Медленно выливали реакционную смесь в ледяной 10% водный раствор лимонной кислоты (300 мл, 10% (масс./об.), 156,1 ммоль) при перемешивании. Экстрагировали полученную суспензию твердого вещества EtOAc (3×75 мл). После сушки над сульфатом натрия выпаривание растворителей приводило к получению остатка, который растворяли в ДХМ и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (80 г колонка) с использованием градиента смесей MeOH (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 2-3% MeOH. Выпаривание растворителей и несколько циклов растирания/выпаривания в смесях ДХМ/гексаны приводили к получению *трет*-бутил-(16*S*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(3-метилбутил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилата (739 мг, 53%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 649,2934, эксперимент 650,37 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,05 минуты; способ ЖХ А.

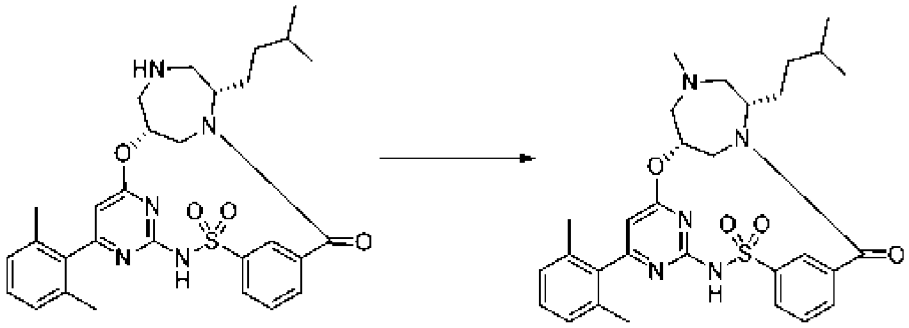
Стадия 8: (16*R*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(3-метилбутил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 130)



[00426] В 100 мл колбу, содержащую *трет*-бутил-(16*S*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(3-метилбутил)-2,8,8-триокси-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилат (723 мг, 1,090 ммоль), помещали ДХМ (7 мл). Добавляли HCl (5 мл, 4 М, 20,00 ммоль) (4 М раствор в диоксане) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Удаляли летучие вещества путем выпаривания и растирали остаток в смеси ДХМ/гексаны, и выпаривали растворители. Повторяли указанную процедуру до получения твердого вещества. Сушка в вакууме приводила к получению (16*R*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(3-метилбутил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (655 мг, 101%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6+10% D_2O) δ 8,63 (s, 1H), 7,87 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,66 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,55 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,27 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,95-5,82 (m, 1H), 4,73-4,59

(m, 1H), 3,82-3,75 (m, 1H, сигнал перекрывался с водой), 3,61-3,41 (m, 2H), 3,31-3,19 (m, 2H), 3,13 (t, *J*=11,7 Гц, 1H), 2,02 (ушир.s, 6H), 1,71-1,48 (m, 3H), 1,27-1,10 (m, 2H), 0,88 (d, *J*=6,5 Гц, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 549,24097, эксперимент 550,43 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,23 минуты; способ ЖХ А.

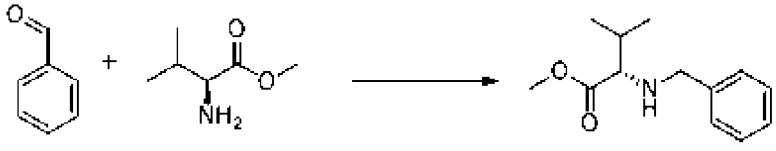
Стадия 9: (16*R*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-метил-20-(3-метилбутил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 131)



[00427] Растворяли (16*R*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(3-метилбутил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (22 мг, 0,03678 ммоль) в муравьиной кислоте (250 мкл) (88% водная) и смешивали с водным формальдегидом (900 мкл, 32,67 ммоль) (37% водный), и нагревали до 90°C в течение 4 часов в пробирке с завинчивающейся крышкой. Затем частично концентрировали реакционную смесь, продувая азот, разбавляли метанолом. Проводили микрофильтрование раствора через 0,45 мкм шприцевой дисковый фильтр Whatman из ПТФЭ и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора с получением (16*R*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-18-метил-20-(3-метилбутил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (16,8 мг, 75%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 563,25665, эксперимент 564,69 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,2 минуты; способ ЖХ А.

Пример 66: Получение соединения 132 и соединения 133

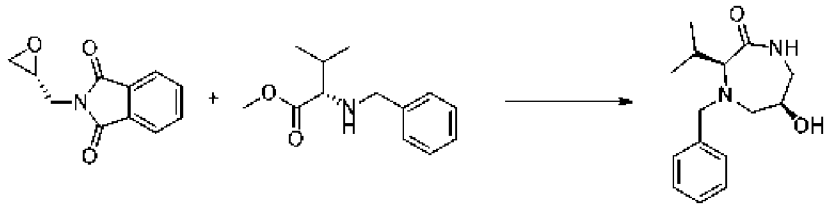
Стадия 1: метил-(2*S*)-2-(бензиламино)-3-метилбутаноат



[00428] В раствор метил-(2*S*)-2-амино-3-метилбутаноата (гидрохлоридная соль) (45 г, 263,07 ммоль), ТЭА (26,862 г, 37 мл, 265,46 ммоль), бензальдегида (28,208 г, 27 мл, 264,48 ммоль) в ДХЭ (500 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (112 г, 528,45 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. После этого добавляли ДХМ (300 мл) и промывали органический слой солевым раствором (2×800 мл). Экстрагировали органический слой 1М HCl (800 мл). Отделяли водный слой,

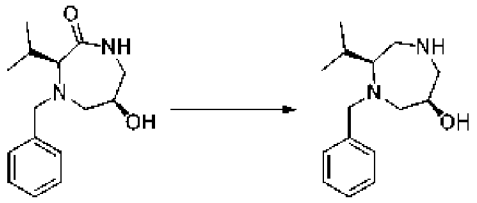
подщелачивали 2М раствором гидроксида натрия, затем экстрагировали этилацетатом (2×800 мл). Промывали органический слой солевым раствором (800 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил-(2*S*)-2-(бензиламино)-3-метилбутаноата (38,12 г, 64%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 221,14159, эксперимент 222,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,69 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 2: (3*S*,6*R*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изопропил-1,4-диазепан-2-он



[00429] В раствор 2-[[(2*R*)-оксиран-2-ил]метил]изоиндолин-1,3-диона (22 г, 107,19 ммоль) в ACN (140 мл) добавляли метил-(2*S*)-2-(бензиламино)-3-метилбутаноат (24,205 г, 107,19 ммоль) и перхлорат магния (40 г, 164,87 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре, после чего разбавляли водой (250 мл) и удаляли ACN в вакууме. Затем экстрагировали мутную смесь ДХМ (3×250 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Растворяли органический остаток (48 г) в метаноле (500 мл). В реакционную смесь добавляли гидрат гидразина (15,023 г, 20 мл, 219,07 ммоль), а затем перемешивали при 65°C в течение 40 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и отфильтровывали белое твердое вещество. Концентрировали фильтрат, а затем разбавляли 1н. NaOH (800 мл), после чего экстрагировали этилацетатом (2×600 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (600 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали, после чего очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% смесями ДХМ-MeOH, с получением (3*S*,6*R*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изопропил-1,4-диазепан-2-она (11,44 г, 40%) в виде белой пены. ИЭР-МС *m/z* расчет 262,16812, эксперимент 263,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,89 минуты; способ ЖХ Т.

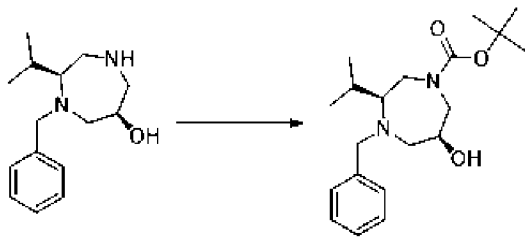
Стадия 3: (2*S*,6*R*)-1-бензил-2-изопропил-1,4-диазепан-6-ол



[00430] В раствор (3*S*,6*R*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изопропил-1,4-диазепан-2-она (11,44 г, 42,734 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляли LAH (20 г, 500,60 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 20 часов, после чего охлаждали до комнатной температуры. Последовательно гасили реакцию водой (20 мл), 15% NaOH (водный) (20 мл) и водой (60 мл) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь еще 30 минут, затем фильтровали через подложку с Целитом. Промывали осадок на фильтре ТГФ (3×150 мл).

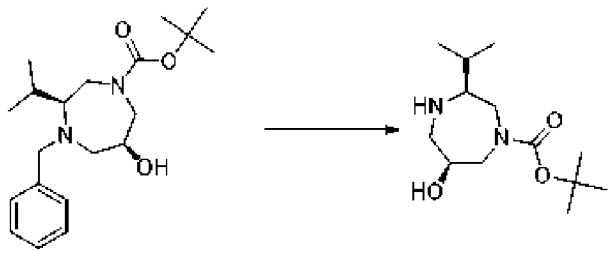
Концентрировали объединенные фильтраты в вакууме с получением (2*S*,6*R*)-1-бензил-2-изопропил-1,4-диазепан-6-ола (11,6 г, 104%). ИЭР-МС *m/z* расчет 248,18886, эксперимент 249,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,54 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 4: *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изопропил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00431] В раствор (2*S*,6*R*)-1-бензил-2-изопропил-1,4-диазепан-6-ола (11,6 г, 42,736 ммоль) в ДХМ (140 мл) добавляли Boc-ангидрид (15 г, 66,668 ммоль) и триэтиламин (13,068 г, 18 мл, 129,14 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение ночи. Гасили реакцию насыщенным бикарбонатом натрия (200 мл) и солевым раствором (100 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой ДХМ (2×200 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-60% смесей гексаны-этилацетат с получением *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изопропил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (12,9 г, 85%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 348,2413, эксперимент 349,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,4 минуты; способ ЖХ Т.

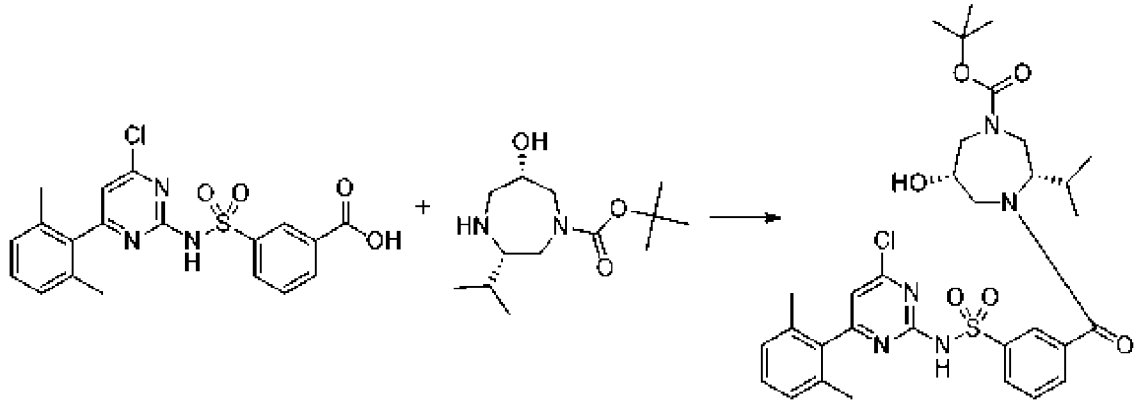
Стадия 5: *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-6-гидрокси-3-изопропил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00432] В раствор *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-изопропил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (12,9 г, 36,278 ммоль) в HOAc (3,1680 г, 3 мл, 52,754 ммоль), этилацетате (80 мл) и метаноле (20 мл) добавляли 10% палладий на углеродной подложке (1,5 г). Обрабатывали смесь во встряхивателе Парра при 60 psi (410 кПа) в течение 1,5 часа. Фильтровали реакционную смесь через подложку с Целитом. Концентрировали фильтрат в вакууме. К остатку добавляли насыщенный бикарбонат натрия (200 мл) и ДХМ (200 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой ДХМ (2×200 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-6-гидрокси-3-изопропил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (8,8 г, 92%) в виде светлого геля. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,96-3,68 (m, 3H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,81-2,65 (m, 2H), 2,62-2,53

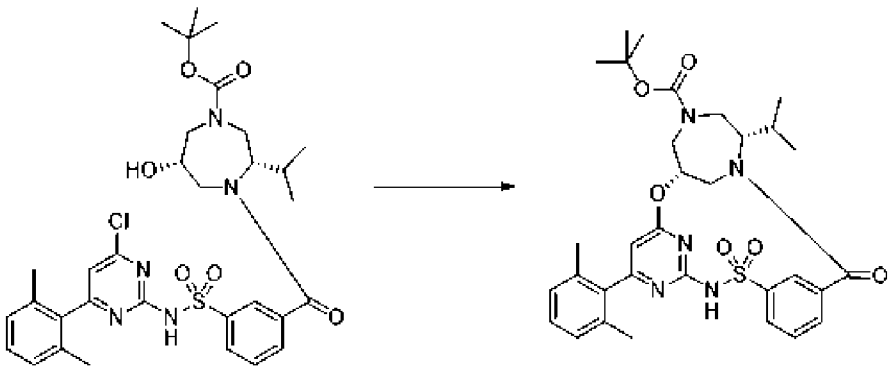
(m, 1H), 2,39-2,27 (m, 1H), 1,59 (tt, *J*=12,7, 6,5 Гц, 1H), 1,38 (s, 9H), 0,88 (dt, *J*=13,0, 6,8 Гц, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 258,19434, эксперимент 259,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,37 минуты; способ ЖХ W.

Стадия 6: *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-3-изопропил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



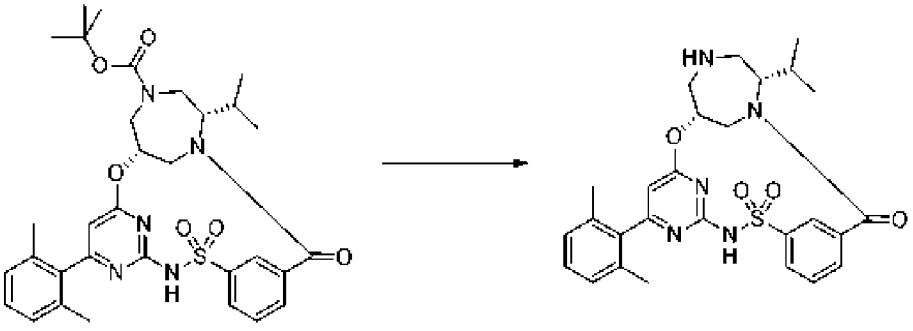
[00433] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-6-гидрокси-3-(1-метилэтил)-1,4-диазепан-1-карбоксилат (1,765 г, 6,832 ммоль), безводный ДМФА (35 мл) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (2,418 г, 5,787 ммоль). После растворения реагентов охлаждали смесь на ледяной бане. Добавляли DIEA (6,8 мл, 39,04 ммоль) и HATU (2,64 г, 6,943 ммоль) и перемешивали смесь при 0°C в течение 30 минут, затем при комнатной температуре в течение 6,5 часа. Гасили реакцию, выливая смесь в лимонную кислоту (200 мл, 10% (масс./об.), 104,1 ммоль) (10% водная) при интенсивном перемешивании, и охлаждали во льду. Отфильтровывали полученное беловатое твердое вещество. Растворяли влажное твердое вещество в ДХМ и сушили раствор над сульфатом натрия. После концентрирования очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (220 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 3-4% метанола. Выпаривание растворителей приводило к получению 1,075 г беловатой твердой пены, которая имела чистоту примерно 70%. Очищали вещество второй раз с использованием 120 г колонки и такого же градиента растворителей. Выпаривание растворителей приводило к получению *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-3-изопропил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (773 мг, 20%) в виде белой твердой пены. ИЭР-МС *m/z* расчет 657,2388, эксперимент 658,29 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,92 минуты; способ ЖХ A.

Стадия 7: *трет*-бутил-(16*S*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-2,8,8-триоксо-20-(пропан-2-ил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилат (соединение 132)



[00434] В 250 мл колбу в атмосфере азота помещали *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-3-изопропил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (773 мг, 1,174 ммоль) и безводный ДМФА (40 мл). Охлаждали смесь во льду. Добавляли две равные порции NaH (375 мг, 60% (масс./масс.), 9,376 ммоль) (60% дисперсия в минеральном масле) с интервалом 3 минуты друг относительно друга. Перемешивали смесь в атмосфере азота при 0°C в течение 10 минут. Удаляли ледяную баню и интенсивно перемешивали реакционную смесь в атмосфере азота в течение 3 часов. Медленно выливали реакционную смесь в ледяной водный раствор лимонной кислоты (150 мл, 10% (масс./об.), 78,07 ммоль) при перемешивании. Экстрагировали полученную суспензию твердого вещества EtOAc (3×75 мл). После сушки над сульфатом натрия выпаривание растворителей приводило к получению остатка, который растворяли в ДХМ и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (80 г колонка) с использованием градиента смесей MeOH (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Продукт элюировался примерно при 3-4% MeOH. Выпаривание растворителей и несколько циклов растирания/выпаривания в смесях ДХМ/гексаны приводили к получению *трет*-бутил-(16*S*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-2,8,8-триоксо-20-(пропан-2-ил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилата (344 мг, 46%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 621,2621, эксперимент 622,29 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,8 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 8: (16*R*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(пропан-2-ил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 133)

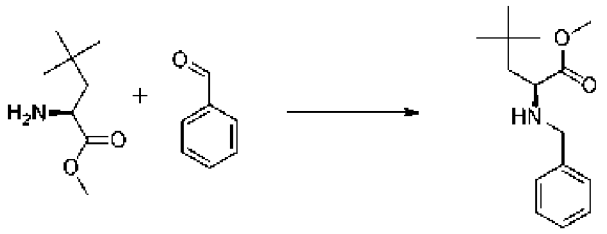


[00435] В 100 мл колбу, содержащую *трет*-бутил-(16*S*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-2,8,8-триоксо-20-(пропан-2-ил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-

пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилат (337 мг, 0,5312 ммоль), в атмосфере азота помещали ДХМ (3 мл). Добавляли HCl (3 мл, 4 М, 12,00 ммоль) (4 М раствор в диоксане) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Удаляли летучие вещества путем выпаривания и растирали остаток в смеси ДХМ/гексаны, и выпаривали растворители. Повторяли указанную процедуру до получения твердого вещества. Сушка в вакууме приводила к получению (16*R*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(пропан-2-ил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (341 мг, 109%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6 +10% D_2O) δ 8,64 (s, 1H), 7,91-7,78 (m, 1H), 7,65 (t, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,51 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,32-7,21 (m, 1H), 7,12 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,18 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,90-3,60 (m, 3H, сигнал перекрывается с водой), 3,49 (t, *J*=13,3 Гц, 1H), 3,36-3,16 (m, 3H), 2,02 (ушир.s, 6H), 0,99-0,83 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 521,20966, эксперимент 522,3 (M+1)$^+$; время удерживания: 1,0 минуты; способ ЖХ A.

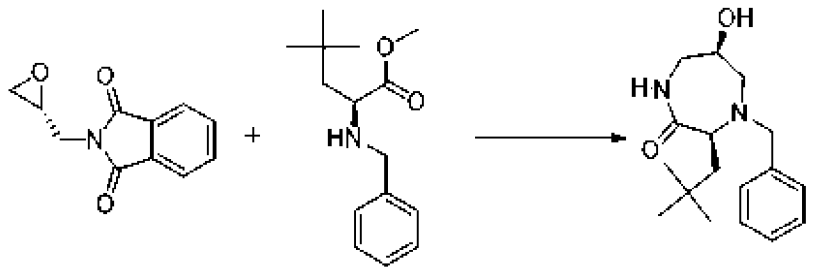
Пример 67: Получение соединения 134, соединения 135 и соединения 136

Стадия 1: метил-(2*S*)-2-(бензиламино)-4,4-диметилпентаноат



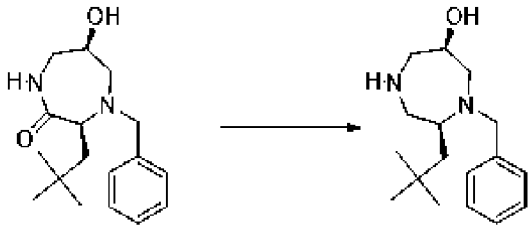
[00436] В перемешиваемый раствор метил-(2*S*)-2-амино-4,4-диметилпентаноата (гидрохлоридная соль) (25,65 г, 124,52 ммоль) в безводном 1,2-дихлорэтане (600 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли бензальдегид (13,214 г, 12,706 мл, 124,52 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 15 минут и по частям добавляли триацетоксиборгидрид натрия (65,977 г, 311,30 ммоль). После завершения добавления перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 45 минут. Гасили реакцию насыщенным водным бикарбонатом натрия (500 мл) и разделяли два слоя. Экстрагировали водный слой ДХМ (2×150 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-5% смесей гексаны-этилацетат с получением метил-(2*S*)-2-(бензиламино)-4,4-диметилпентаноата (22,82 г, 70%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 249,17288, эксперимент 250,2 (M+1)$^+$; время удерживания: 2,31 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 2: (3*S*,6*R*)-4-бензил-3-(2,2-диметилпропил)-6-гидрокси-1,4-диазепан-2-он



[00437] В перемешиваемый раствор метил-(2*S*)-2-(бензиламино)-4,4-диметилпентаноата (22,82 г, 91,518 ммоль) и 2-[[(2*R*)-оксиран-2-ил]метил]изоиндолин-1,3-диона (19,526 г, 96,094 ммоль) в ацетонитриле (170 мл) при комнатной температуре добавляли перхлорат магния (30,642 г, 137,28 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 30°C в течение 24 часов. Гасили реакцию водой (500 мл) и экстрагировали продукт ДХМ (3×250 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Растворяли полученный остаток в метаноле (500 мл) при комнатной температуре и добавляли гидрат гидразина (9,1631 г, 183,04 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 65°C в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры отфильтровывали белый осадок и концентрировали фильтрат в вакууме. Обрабатывали полученный остаток 1 М водным NaOH (500 мл) и экстрагировали продукт этилацетатом (3×250 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-5% смесей ДХМ-метанол с получением (3*S*,6*R*)-4-бензил-3-(2,2-диметилпропил)-6-гидрокси-1,4-диазепан-2-она (21,75 г, 79%) в виде белой пены. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,41-7,17 (m, 5H), 6,28 (s, 1H), 3,97-3,69 (m, 3H), 3,68-3,44 (m, 2H), 3,43-3,24 (m, 1H), 3,21-3,05 (m, 1H), 2,98-2,79 (m, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,07-1,84 (m, 1H), 1,75-1,52 (m, 1H), 0,96 (s, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 290,19943, эксперимент 291,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,84 минуты; способ ЖХ Т.

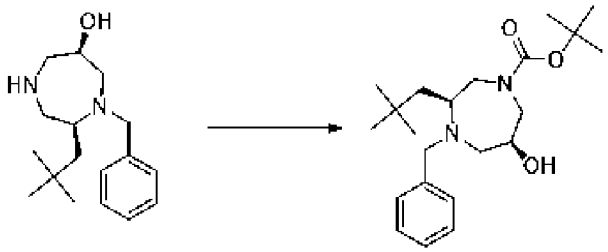
Стадия 3: (2*S*,6*R*)-1-бензил-2-(2,2-диметилпропил)-1,4-диазепан-6-ол



[00438] В перемешиваемый раствор (3*S*,6*R*)-4-бензил-3-(2,2-диметилпропил)-6-гидрокси-1,4-диазепан-2-она (10,1 г, 34,779 ммоль) в безводном ТГФ (300 мл) при 0°C в атмосфере азота по частям добавляли LAH (7,9199 г, 208,67 ммоль). После завершения добавления перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 15 минут, затем нагревали до 45°C в течение 24 часов. Охлаждали реакционную смесь до 0°C и гасили реакцию согласно способу обработки по Физеру. Отфильтровывали соли и промывали ТГФ (2×100 мл). Концентрировали объединенные фильтраты в вакууме с получением (2*S*,6*R*)-1-бензил-2-(2,2-диметилпропил)-1,4-диазепан-6-ола (9,86 г, 94%) в виде белого твердого вещества.

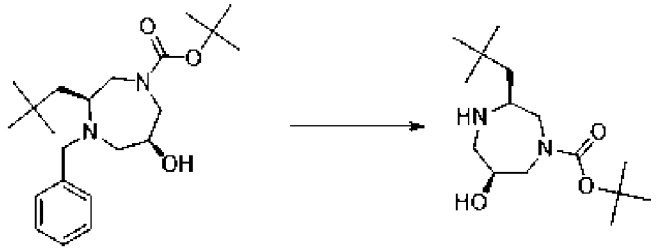
Использовали продукт на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС *m/z* расчет 276,22015, эксперимент 277,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,54 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 4: *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-4-бензил-3-(2,2-диметилпропил)-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00439] В перемешиваемый раствор (2*S*,6*R*)-1-бензил-2-(2,2-диметилпропил)-1,4-диазепан-6-ола (9,86 г, 33,887 ммоль) в ДХМ (120 мл) при 0°С добавляли ТЭА (5,1436 г, 7,0848 мл, 50,831 ммоль), затем Boc-ангидрид (11,094 г, 50,831 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при указанной температуре в течение 1 часа. Гасили реакцию на холоду солевым раствором (200 мл). После нагревания до комнатной температуры разделяли два слоя. Экстрагировали водный слой ДХМ (2×100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-25% смесей гексаны-этилацетат с получением *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-4-бензил-3-(2,2-диметилпропил)-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилата (12,52 г, 93%) в виде вязкого бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 376,27258, эксперимент 377,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,44 минуты; способ ЖХ S.

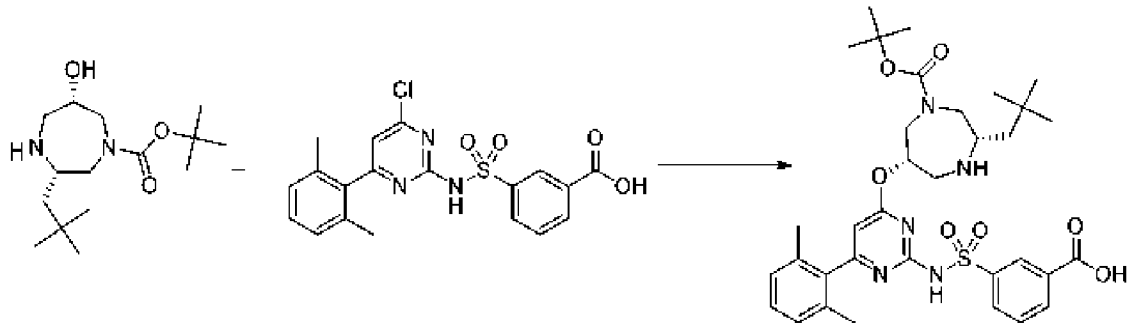
Стадия 5: *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-3-(2,2-диметилпропил)-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00440] В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-4-бензил-3-(2,2-диметилпропил)-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилата (12,52 г, 33,251 ммоль) в безводном метаноле (325 мл) при комнатной температуре добавляли палладий на углеродной подложке (5,3078 г, 10% (масс./масс.), 4,9876 ммоль), затем формиат аммония (8,3864 г, 133,00 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 65°С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры фильтровали реакционную смесь через подложку с Целитом и промывали твердое вещество метанолом (2×80 мл). Концентрировали объединенные фильтраты в вакууме с получением *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-3-(2,2-диметилпропил)-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилата (9,74 г, 97%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,90-3,66 (m, 3H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,81-

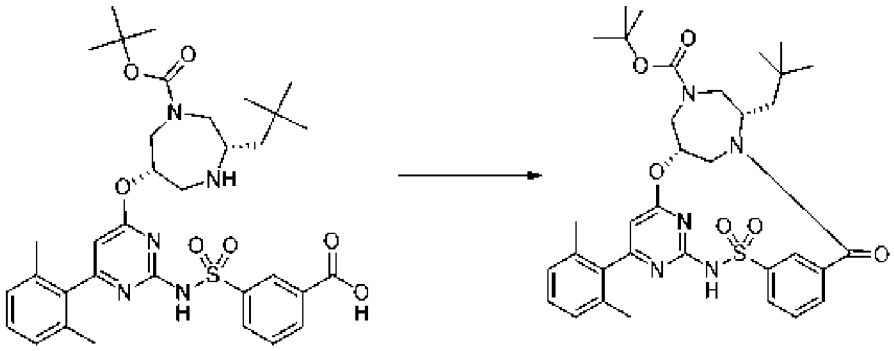
2,53 (m, 4H), 2,48-2,39 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,26-1,14 (m, 1H), 1,13-1,04 (m, 1H), 0,89 (s, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 286,22565, эксперимент 287,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,59 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 6: 3-[[4-[[(3*S*,6*S*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-3-(2,2-диметилпропил)-1,4-диазепан-6-ил]окси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойная кислота



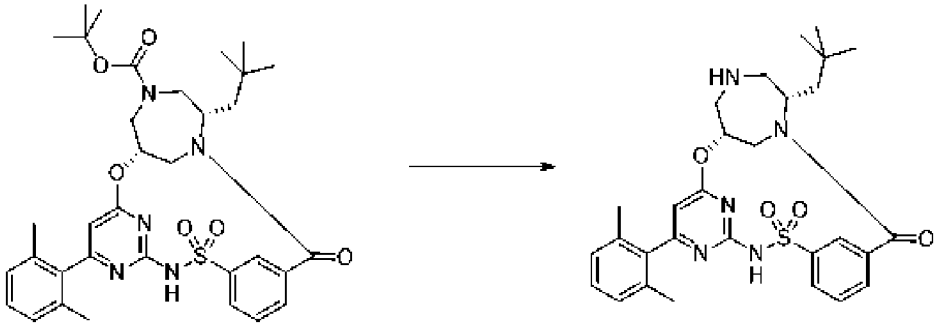
[00441] В 20 мл колбу в атмосфере азота помещали *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-3-(2,2-диметилпропил)-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилат (244 мг, 0,8519 ммоль), 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (364 мг, 0,8711 ммоль) и безводный ТГФ (3 мл). Добавляли трет-бутоксид натрия (327 мг, 3,403 ммоль), закрывали сосуд и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2,5 часа, а затем при 50°C в течение 1,5 часа. Разбавляли смесь 10% водной лимонной кислотой (20 мл) и экстрагировали продукт EtOAc (3×20 мл). Сушили объединенные экстракты над сульфатом натрия и выпаривали растворители. Суспендировали полученное твердое вещество в метаноле и отфильтровывали нерастворенную фракцию (преимущественно исходная хлорсодержащая кислота). Концентрировали фильтрат и очищали путем обращенно-фазовой хроматографии (100 г колонка C_{18}) с использованием градиента смесей ацетонитрила в воде, содержащих 5 мМ HCl (от 0 до 20% за 15 минут, затем 20-100% за 20 минут). Продукт элюировался примерно при 40-50% MeOH. Выпаривание чистых фракций приводило к получению 3-[[4-[[(3*S*,6*S*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-3-(2,2-диметилпропил)-1,4-диазепан-6-ил]окси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (113 мг, 19%) в виде беловатого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 667,30396, эксперимент 668,7 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,36 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 7: *трет*-бутил-(16*S*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2,2-диметилпропил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилат (соединение 134)



[00442] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали 3-[[4-[[(3*S*,6*S*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-3-(2,2-диметилпропил)-1,4-диазепан-6-ил]окси]-6-(2,6-диметилфенил)-пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (103 мг, 0,1462 ммоль), безводный ДМФА (5 мл), DIEA (100 мкл, 0,5741 ммоль) и HATU (104 мг, 0,2735 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 20 минут. Объединяли реакционную смесь со смесью меньшего объема (в которой взаимодействие проводили с использованием 0,01278 ммоль вещества) и медленно выливали в ледяной водный раствор лимонной кислоты (20 мл, 10% (масс./об.), 10,41 ммоль) при перемешивании. Экстрагировали полученную суспензию твердого вещества EtOAc (3×40 мл). После сушки над сульфатом натрия выпаривание растворителей приводило к получению остатка, который растворяли в ДХМ и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (12 г колонка) с использованием градиента смесей MeOH (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане (проводили два цикла очистки, так как в первом цикле продукт элюировался рано совместно с ДМФА и примесями). Продукт элюировался примерно при 3-4% MeOH. Выпаривание растворителей и несколько циклов растирания/выпаривания в смесях ДХМ/гексаны приводили к получению *трет*-бутил-(16*S*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2,2-диметилпропил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилата (60 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 649,2934, эксперимент 650,48 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,02 минуты; способ ЖХ А.

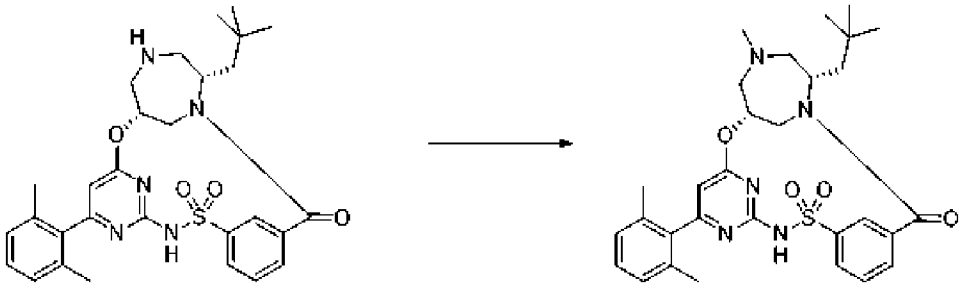
Стадия 8: (16*R*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2,2-диметилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 135)



[00443] В 100 мл колбу, содержащую *трет*-бутил-(16*S*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2,2-диметилпропил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-

пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилат (57 мг, 0,08772 ммоль), в атмосфере азота помещали ДХМ (1 мл). Добавляли HCl (1 мл, 4 М, 4,000 ммоль) (4 М раствор в диоксане) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов (94% конверсия). Добавляли дополнительную порцию HCl (500 мкл, 4 М, 2,000 ммоль) и перемешивали смесь еще час. Удаляли летучие вещества путем выпаривания и растирали остаток в смеси ДХМ/гексаны, и выпаривали растворители. Повторяли указанную процедуру до получения твердого вещества. Сушка в вакууме приводила к получению (16*R*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2,2-диметилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (58 мг, 107%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 7,86 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,65 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,52 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,27 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,90 (ушир.s, 1H), 4,83 (ушир.s, 1H), 3,87 (dd, *J*=14,0, 7,3 Гц, 1H), 3,57 (t, *J*=13,1 Гц, 1H), 3,47 (dd, *J*=14,2, 4,8 Гц, 1H), 3,26-3,08 (m, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,61-1,44 (m, 2H), 0,98 (s, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 549,24097, эксперимент 550,43 (M+1)$^+$; время удерживания: 1,18 минуты; способ ЖХ А.

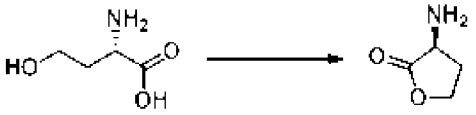
Стадия 9: (16*R*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2,2-диметилпропил)-18-метил-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 136)



[00444] Растворяли (16*R*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2,2-диметилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (гидрохлоридная соль) (20 мг, 0,03242 ммоль) в муравьиной кислоте (250 мкл) (88% водная) и смешивали с водным формальдегидом (900 мкл, 32,67 ммоль) (37% водный), и нагревали до 90°C в течение 2,5 часа в пробирке с завинчивающейся крышкой. Затем частично концентрировали реакционную смесь, продувая азот, разбавляли ДМСО. Проводили микрофильтрование раствора через шприцевой дисковый фильтр и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора с получением (16*R*,20*S*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2,2-диметилпропил)-18-метил-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (3,7 мг, 19%) в виде беловатого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 563,25665, эксперимент 564,69 (M+1)$^+$; время удерживания: 1,16 минуты; способ ЖХ А.

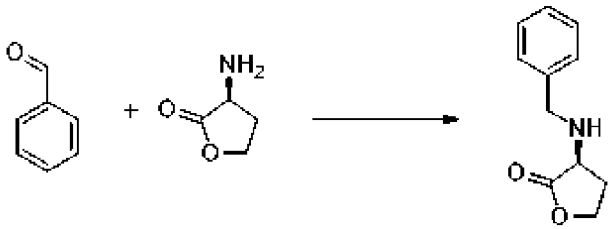
Пример 68: Получение соединения 137

Стадия 1: (3*S*)-3-аминотетрагидрофуран-2-он



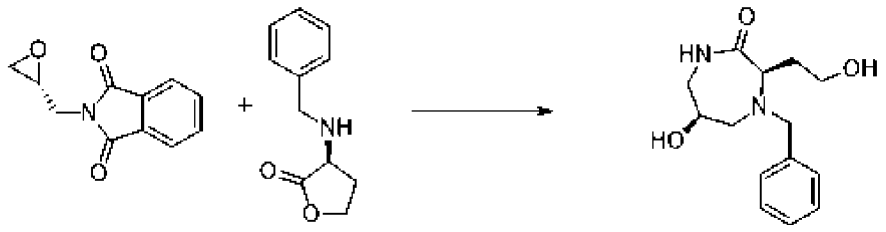
[00445] Растворяли (2*S*)-2-амино-4-гидроксимасляную кислоту (23,58 г, 197,95 ммоль) в водном растворе HCl (380 мл, 2,4 М, 912,00 ммоль). Кипятили раствор с обратным холодильником при 140°C и перемешивали в течение 3 часов. Затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. В раствор добавляли EtOH (5×400 мл) и концентрировали, пока не оставалось белое твердое вещество. Охлаждали твердое вещество на ледяной бане и отфильтровывали. Промывали белое твердое вещество холодным этанолом (3×400 мл) и сушили с получением (3*S*)-3-аминотетрагидрофуран-2-она (гидрохлоридная соль) (20,71 г, 75%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (250 МГц, оксид дейтерия) δ 4,68-4,52 (m, 1H), 4,52-4,34 (m, 2H), 2,95-2,64 (m, 1H), 2,55-2,26 (m, 1H).

Стадия 2: (3*S*)-3-(бензиламино)тетрагидрофуран-2-он



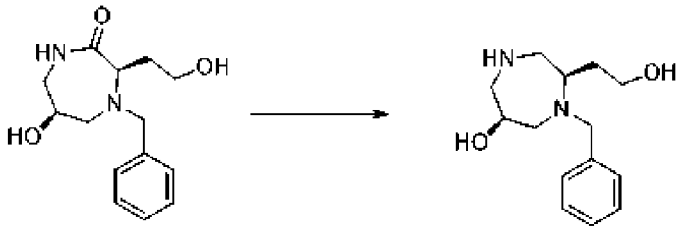
[00446] В раствор (3*S*)-3-аминотетрагидрофуран-2-она (гидрохлоридная соль) (18,36 г, 133,46 ммоль) в ДХЭ (275 мл) добавляли ТЭА (13,504 г, 18,6 мл, 133,45 ммоль) и бензальдегид (12,792 г, 12,3 мл, 120,54 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (56,6 г, 267,06 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа, после чего гасили реакцию водным бикарбонатом натрия (250 мл). Экстрагировали раствор ДХМ (3×300 мл). Промывали органические слои солевым раствором (300 мл), затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали, после чего очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% смесями гексаны-диэтиловый эфир, с получением (3*S*)-3-(бензиламино)тетрагидрофуран-2-она (17,93 г, 70%). ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,34 (m, 5H), 4,40 (td, *J*=8,9, 2,1 Гц, 1H), 4,17 (ddd, *J*=10,5, 9,2, 6,2 Гц, 1H), 3,91 (d, *J*=1,5 Гц, 2H), 3,55 (dd, *J*=10,5, 8,1 Гц, 1H), 2,66-2,26 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 1H), 2,04-1,98 (m, 1H). ИЭР-МС *m/z* расчет 191,09464, эксперимент 192,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,89 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 3: (3*R*,6*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-(2-гидроксиэтил)-1,4-диазепан-2-он



[00447] В раствор 2-[[(2*R*)-оксиран-2-ил]метил]изоиндолин-1,3-диона (18 г, 88,585 ммоль) в ACN (200 мл) добавляли (3*S*)-3-(бензиламино)тетрагидрофуран-2-он (16,93 г, 88,534 ммоль) и перхлорат магния (29,64 г, 132,79 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, после чего разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали ДХМ (3×150 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (170 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Растворяли органический остаток в метаноле (300 мл) и в реакционную смесь добавляли гидрат гидразина (8,8638 г, 11,8 мл, 129,26 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 65°C в течение 24 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и отфильтровывали белое твердое вещество. Концентрировали фильтрат, а затем разбавляли 1 н. NaOH (40 мл), после чего экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (40 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали, после чего очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0-5% смесями ДХМ-MeOH, с получением (3*R*,6*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-(2-гидроксиэтил)-1,4-диазепан-2-она (17,06 г, 73%). ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,48-7,25 (m, 5H), 6,25 (s, 1H), 4,58-3,67 (m, 5H), 3,48 (s, 2H), 3,40 (d, *J*=6,6 Гц, 1H), 3,17 (s, 1H), 3,03-2,75 (m, 1H), 2,40-1,71 (m, 2H). ИЭР-МС *m/z* расчет 264,1474, эксперимент 265,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,13 минуты; способ ЖХ Т.

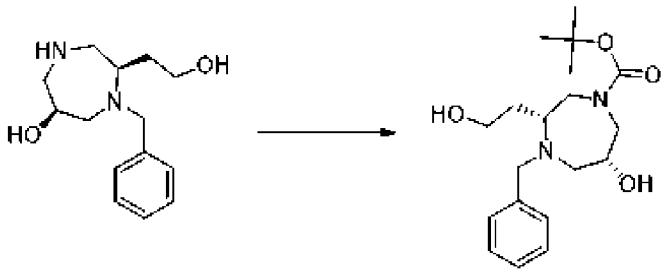
Стадия 4: (2*R*,6*S*)-1-бензил-2-(2-гидроксиэтил)-1,4-диазепан-6-ол



[00448] В раствор (3*R*,6*S*)-4-бензил-6-гидрокси-3-(2-гидроксиэтил)-1,4-диазепан-2-она (17,06 г, 64,543 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (260 мл) добавляли LAH (25 г, 658,69 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 45°C в течение ночи, после чего охлаждали до комнатной температуры. Последовательно гасили реакцию водой (25 мл), 15% NaOH (водный) (25 мл) и водой (75 мл) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь еще 30 минут, затем фильтровали через подложку с Целитом. Промывали осадок на фильтре ТГФ (3×500 мл). Концентрировали объединенные фильтраты в вакууме с получением (2*R*,6*S*)-1-бензил-2-(2-гидроксиэтил)-1,4-диазепан-6-ола (13,85 г, 86%). ИЭР-МС *m/z* расчет 250,16812, эксперимент 251,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,03 минуты; способ ЖХ Т.

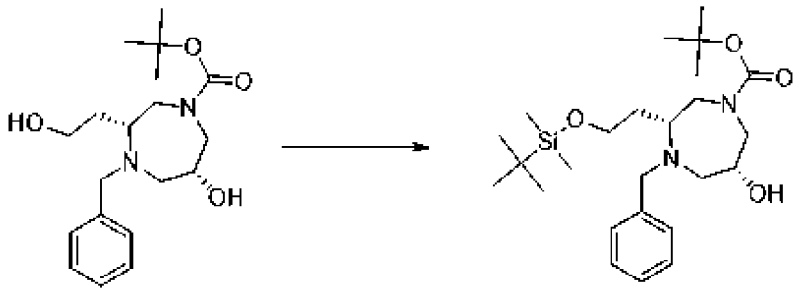
Стадия 5: *трет*-бутил-(3*R*,6*R*)-4-бензил-6-гидрокси-3-(2-гидроксиэтил)-1,4-

диазепан-1-карбоксилат



[00449] В раствор (2*R*,6*S*)-1-бензил-2-(2-гидроксиэтил)-1,4-диазепан-6-ола (13,85 г, 55,325 ммоль) в ДХМ (300 мл) добавляли Boc-ангидрид (18,1 г, 82,934 ммоль) и триэтиламин (8,4216 г, 11,6 мл, 83,226 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение ночи. Гасили реакцию солевым раствором (200 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой ДХМ (2×500 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-5% смесей ДХМ-MeOH с получением *трет*-бутил-(3*R*,6*R*)-4-бензил-6-гидрокси-3-(2-гидроксиэтил)-1,4-диазепан-1-карбоксилата (11,28 г, 58%). ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,30 (d, *J*=7,1 Гц, 5H), 4,13-3,68 (m, 7H), 3,55-3,24 (m, 3H), 3,19-2,75 (m, 2H), 2,14-1,73 (m, 2H), 1,51 (s, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 350,22055, эксперимент 351,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,37 минуты; способ ЖХ Т.

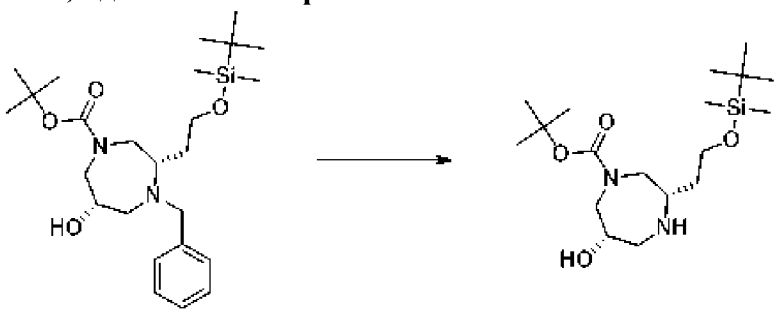
Стадия 6: *трет*-бутил-(3*R*,6*R*)-4-бензил-3-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]-оксиэтил]-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00450] В раствор *трет*-бутил-(3*R*,6*R*)-4-бензил-6-гидрокси-3-(2-гидроксиэтил)-1,4-диазепан-1-карбоксилата (4,94 г, 14,096 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли имидазол (1,9 г, 27,909 ммоль) при 0°C. Перемешивали раствор в течение 10 минут, после чего добавляли TBSCl (2,6 г, 17,250 ммоль) при указанной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение ночи, после чего гасили реакцию водным раствором хлорида аммония (50 мл) при 0°C. Экстрагировали реакционную смесь этилацетатом (3×100 мл) и промывали солевым раствором (150 мл), после чего сушили над сульфатом натрия. Концентрировали органический слой в вакууме и очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя 10-60% смесями гексаны-диэтиловый эфир, с получением *трет*-бутил-(3*R*,6*R*)-4-бензил-3-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилата (5,383 г, 82%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,60-7,31 (m, 5H), 4,97-4,82 (m, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 4,00-3,70 (m, 5H), 3,67-3,55 (m, 1H), 3,31 (ddq, *J*=35,4, 10,3, 5,4, 4,7 Гц, 1H), 3,16-2,72 (m, 3H), 1,84-1,69 (m, 1H), 1,64 (d, *J*=17,8 Гц, 9H), 1,55 (dt, *J*=13,4, 6,7 Гц, 1H), 1,12-0,96 (m, 9H), 0,26-0,21 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 464,30704, эксперимент 465,3 $(M+1)^+$; время

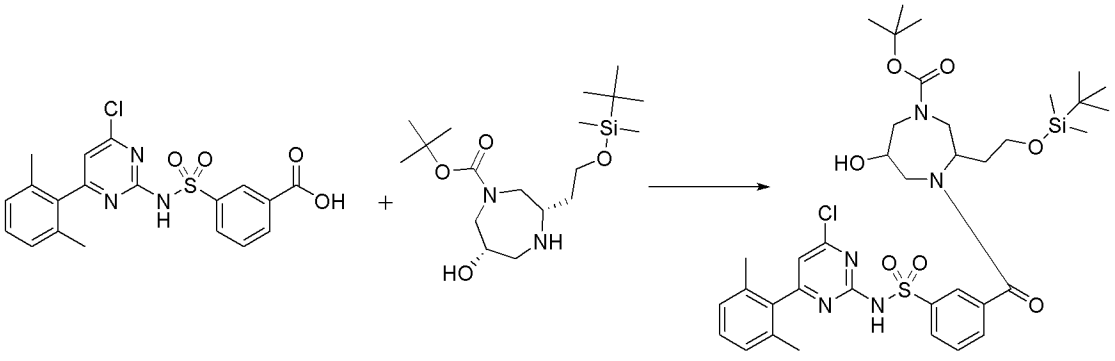
удерживания: 3,21 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 7: *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-3-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00451] В 100 мл круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-4-бензил-3-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилат (1,553 г, 3,342 ммоль) и MeOH (30 мл). Барботировали раствор азотом в течение 10 минут. Добавляли $Pd(OH)_2$ (525 мг, 20% (масс./масс.), 0,7477 ммоль) (20% влажный) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в атмосфере водорода (из двух баллонов) в течение 4 дней. Барботировали раствор азотом в течение 10 минут и фильтровали через подложку с Целитом. После концентрирования проводили микрофильтрование раствора через шприцевой дисковый фильтр и выпаривали растворитель с получением *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-3-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]-оксиэтил]-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилата (1,215 г, 97%) в виде окрашенной смолы. ИЭР-МС *m/z* расчет 374,26007, эксперимент 375,75 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,49 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 8: *трет*-бутил-3-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилат, диастереомер 1, и *трет*-бутил-3-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилат, диастереомер 2



Диастереомер 1 и
диастереомер 2

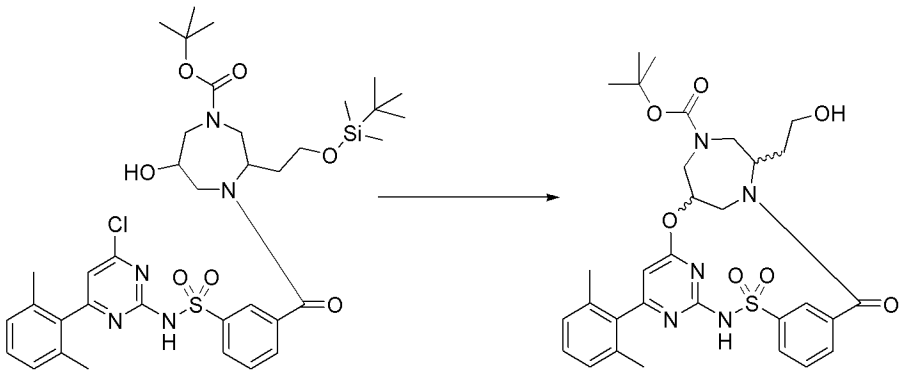
[00452] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали *трет*-бутил-(3*S*,6*S*)-3-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилат (1,215 г,

3,244 ммоль), безводный ДМФА (18 мл) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (1,15 г, 2,752 ммоль). После растворения реагентов охлаждали смесь на ледяной бане. Добавляли DIEA (3,2 мл, 18,37 ммоль) и HATU (1,36 г, 3,577 ммоль) и перемешивали смесь при 0°C в течение 30 минут, затем при к.т. в течение 5 часов. Гасили реакцию, выливая смесь в лимонную кислоту (100 мл, 10% (масс./об.), 52,05 ммоль) (10% водная) при интенсивном перемешивании, и охлаждали во льду. Отфильтровывали полученное белое твердое вещество. Растворяли твердое вещество в ДХМ. После концентрирования очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (220 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Элюировались два продукта ожидаемой массы в виде разных пиков.

[00453] Менее полярное вещество (диастереомер 1), *трет*-бутил-3-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилат (55 мг, 3%), элюировалось примерно при 2% MeOH. ИЭР-МС *m/z* расчет 773,3045, эксперимент 774,55 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,38 минуты (способ ЖХ А).

[00454] Более полярное вещество (диастереомер 2), *трет*-бутил-3-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилат (210 мг, 10%), элюировалось примерно при 3% MeOH. ИЭР-МС *m/z* расчет 773,3045, эксперимент 774,37 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,34 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 9: *трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-гидроксиэтил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилат (соединение 137)



Диастереомер 2

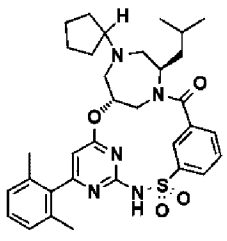
[00455] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали *трет*-бутил-3-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилат (210 мг, 0,2712 ммоль) (основной изомер, диастереомер 2) и безводный ДМФА (11 мл). Охлаждали смесь во льду. За один раз добавляли NaH (88 мг, 60% (масс./масс.), 2,200 ммоль) (60% дисперсия в

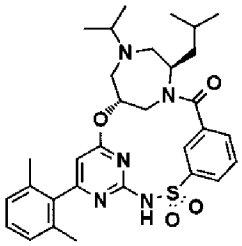
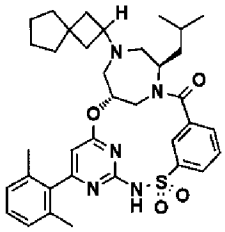
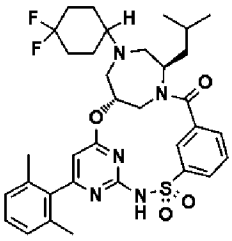
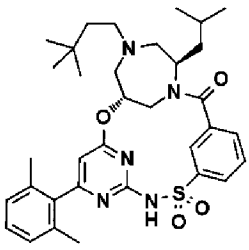
минеральном масле). Перемешивали смесь в атмосфере азота при 0°C в течение 10 минут. Удаляли ледяную баню и интенсивно перемешивали реакционную смесь в атмосфере азота в течение 2 часов. Медленно выливали реакционную смесь в ледяной 10% водный раствор лимонной кислоты (40 мл, 10% (масс./об.), 20,82 ммоль) при перемешивании. Экстрагировали полученную суспензию твердого вещества EtOAc (3×75 мл). После сушки над сульфатом натрия выпаривание растворителей приводило к получению остатка, который растворяли в ДХМ и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (24 г колонка) с использованием градиента смесей MeOH (от 0 до 5% за 30 минут) в дихлорметане. Основной продукт с удаленной защитной группой элюировался примерно при 4% MeOH. Выпаривание растворителей и несколько циклов растирания/выпаривания в смесях ДХМ/гексаны приводили к получению *трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-гидроксиэтил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилата (95 мг, 56%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 623,2414, эксперимент 624,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,39 минуты (способ ЖХ А). Очищали небольшое количество (21 мг) путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора с получением *трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-гидроксиэтил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-18-карбоксилата (15,7 мг, 41%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 623,2414, эксперимент 624,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,39 минуты (способ ЖХ А). При скрининге на основе 8 колонок для хиральной СФХ неизменно наблюдали только один пик, это позволяет предположить, что продукт представлял собой отдельный энантиомер с неизвестной структурой.

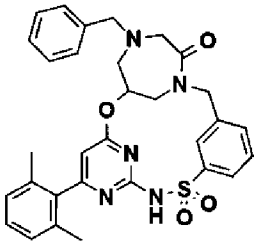
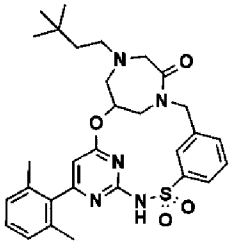
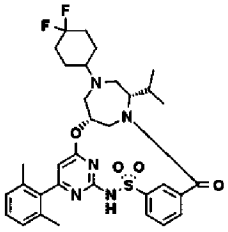
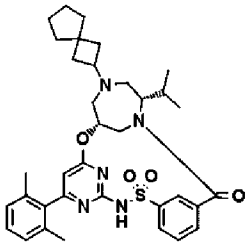
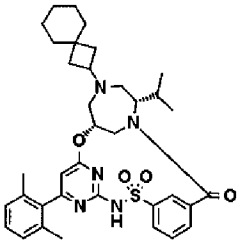
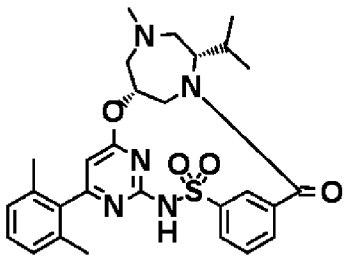
Пример 69: Описание соединений 138-159

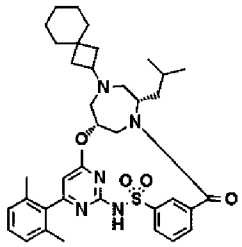
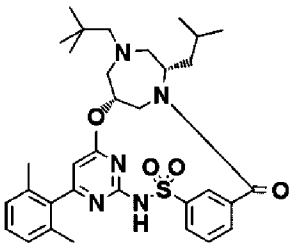
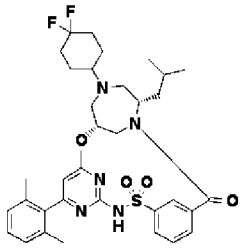
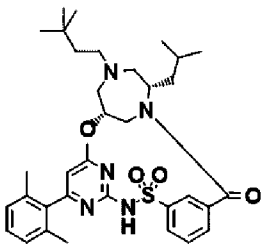
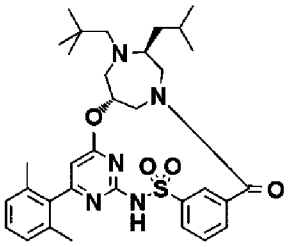
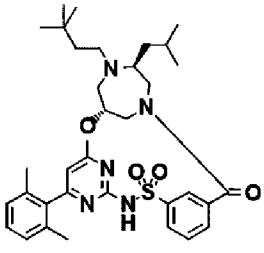
[00456] Соединения, представленные в следующих таблицах, получали способом, аналогичным тому, что описан выше, с использованием коммерчески доступных реагентов и промежуточных соединений, описанных в настоящем документе.

Таблица 7:

№ соединения	Структура	Rt ЖХМС (мин)	Расч. масса	M+1	Способ ЖХМС
138		1,32	603,288	604,4	A

139		1,25	577,272	578,4	A
140		1,59	657,335	658,5	A
141		1,51	643,319	644,4	A
142		1,51	653,285	654,4	A
143		1,5	619,319	620,4	A

144		1,57	569,21	570,3	A
145		1,42	563,257	564,4	A
146		1,4	639,269	640,55	A
147		1,4	629,304	630,65	A
148		1,47	643,319	644,82	A
149		1	535,225	536,49	A

150		1,51	657,335	658,7	A
151		1,8	605,304	606,74	A
152		1,47	653,285	654,53	A
153		1,39	619,319	620,8	A
154		1,75	605,304	606,37	A
155		1,38	619,319	620,49	A

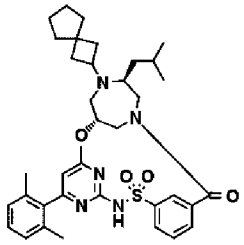
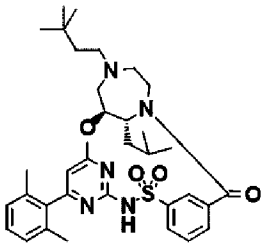
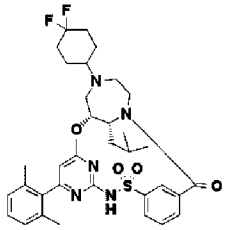
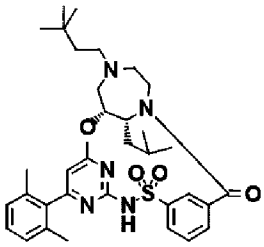
156		1,41	643,319	644,43	A
157		1,3	619,319	620,52	A
158		1,3	653,285	654,65	A
159		1,36	619,319	620,52	A

Таблица 8:

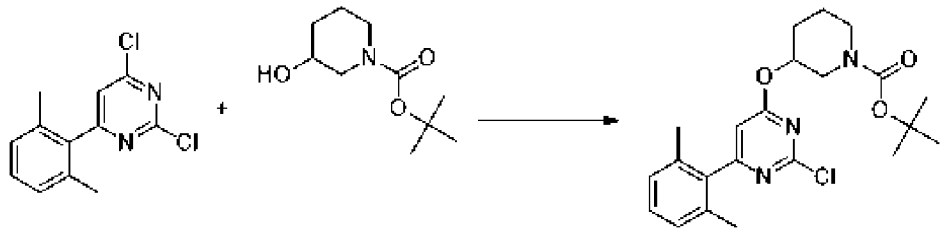
№ соединения	ЯМР
138	^{1}H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,65 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,91 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,25 (t, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,76-5,60 (m, 1H), 4,28 (q, *J*=11,1 Гц, 1H), 4,09-3,93 (m, 2H), 3,76 (td, *J*=12,3, 5,2 Гц, 1H), 3,72-3,62 (m, 2H), 3,00 (dd, *J*=14,0, 10,6 Гц, 1H), 2,59-2,51 (m, 2H), 2,19-2,10 (m, 2H), 2,03 (s, 6H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,81-1,73 (m, 2H), 1,69 (p, *J*=6,3 Гц, 1H), 1,64-1,53 (m, 2H), 1,38-1,29 (m, 1H), 0,97 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 0,91 (d, *J*=6,6 Гц, 3H).
139	^{1}H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,44 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,26 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,78-5,66 (m, 1H), 4,28-4,14 (m, 1H), 4,07-3,95 (m, 1H), 3,93-3,82 (m, 1H), 3,72 (d, *J*=11,9 Гц, 1H), 3,66 (dd, *J*=14,6, 5,0 Гц, 1H), 3,61 (dd,

	J=12,1, 5,2 Гц, 1H), 2,97 (dd, *J*=13,9, 10,6 Гц, 1H), 2,59-2,51 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,74-1,64 (m, 1H), 1,38 (d, *J*=6,5 Гц, 3H), 1,36 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 1,33 (dd, *J*=9,2, 4,3 Гц, 1H), 0,97 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 0,91 (d, *J*=6,6 Гц, 3H).
140	^{1}H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,26 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,83-5,65 (m, 1H), 4,13 (q, *J*=11,1 Гц, 1H), 3,99 (p, *J*=8,6 Гц, 2H), 3,79 (td, *J*=12,3, 5,2 Гц, 1H), 3,64 (dd, *J*=14,2, 4,9 Гц, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,17-3,11 (m, 1H), 3,07 (dd, *J*=14,0, 10,7 Гц, 1H), 2,28-2,22 (m, 1H), 2,20-2,15 (m, 1H), 2,14-2,09 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,68 (dp, *J*=13,2, 6,6 Гц, 1H), 1,54-1,45 (m, 4H), 1,44-1,28 (m, 8H), 0,96 (d, *J*=6,5 Гц, 3H), 0,91 (d, *J*=6,5 Гц, 3H).
141	^{1}H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,68 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,25 (t, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,78-5,60 (m, 1H), 4,14 (q, *J*=11,1 Гц, 1H), 4,00 (q, *J*=8,1 Гц, 2H), 3,76 (dt, *J*=12,2, 7,2 Гц, 1H), 3,63 (dd, *J*=13,9, 4,8 Гц, 1H), 3,51 (d, *J*=13,0 Гц, 1H), 3,23-3,14 (m, 1H), 3,12-3,04 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 3H), 2,03 (s, 7H), 1,66 (t, *J*=6,9 Гц, 3H), 1,62-1,51 (m, 7H), 1,39-1,28 (m, 1H), 0,96 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 0,91 (d, *J*=6,6 Гц, 3H).
142	^{1}H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,87 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,26 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,81-5,66 (m, 1H), 4,28 (q, *J*=11,5 Гц, 1H), 4,08-3,94 (m, 1H), 3,83-3,70 (m, 2H), 3,69-3,59 (m, 2H), 3,52-3,40 (m, 2H), 3,04-2,93 (m, 1H), 2,32-2,13 (m, 4H), 2,04 (s, 7H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 1H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,44-1,31 (m, 1H), 0,97 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 0,91 (d, *J*=6,6 Гц, 3H).
143	^{1}H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,05 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,25 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,25 (q, *J*=11,1 Гц, 1H), 4,03-3,92 (m, 1H), 3,85-3,74 (m, 2H), 3,60 (dd, *J*=14,1, 4,8 Гц, 1H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,05 (dd, *J*=14,0, 10,7 Гц, 1H), 2,55-2,52 (m, 1H), 2,03 (s, 6H), 1,77-1,65 (m, 3H), 1,38-1,30 (m, 1H), 0,97 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,92 (d, *J*=6,6 Гц, 3H).

144	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,32 (s, 1H), 7,83 (dt, *J*=7,1, 2,0 Гц, 1H), 7,63-7,54 (m, 4H), 7,54-7,45 (m, 3H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,11 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,19 (s, 1H), 6,14-6,03 (m, 1H), 5,78 (d, *J*=16,3 Гц, 1H), 4,44 (q, *J*=13,1 Гц, 2H), 4,36 (d, *J*=14,8 Гц, 1H), 4,06 (t, *J*=16,7 Гц, 2H), 3,88 (dd, *J*=14,8, 10,3 Гц, 1H), 3,68 (d, *J*=12,5 Гц, 1H), 3,50-3,39 (m, 1H), 3,27-3,19 (m, 1H), 2,06 (s, 6H).
145	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,28 (s, 1H), 7,84 (dt, *J*=6,7, 2,1 Гц, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,25 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,13 (tq, *J*=9,2, 2,6 Гц, 1H), 5,79 (d, *J*=16,2 Гц, 1H), 4,59 (d, *J*=14,6 Гц, 1H), 4,17 (dd, *J*=14,6, 1,5 Гц, 1H), 4,11 (d, *J*=16,2 Гц, 1H), 4,04-3,86 (m, 2H), 3,68 (t, *J*=11,9 Гц, 1H), 3,55-3,40 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 1H), 2,07 (s, 6H), 1,87-1,71 (m, 2H), 1,03 (s, 9H)
146	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6+10% D_2O) δ 8,59 (s, 1H), 7,86 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,66 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,53 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,27 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,79 (ушир.s, 1H), 4,58 (ушир.s, 1H), 3,87-3,55 (m, 3H, перекрывается с сигналом воды), 3,53-3,21 (m, 3H), 2,30-1,66 (m, 16H), 0,95 (dd, *J*=15,0, 6,8 Гц, 6H).
150	^{1}H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d_6+10% D_2O) δ 8,54 (s, 1H), 7,86 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,65 (td, *J*=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,55 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,25 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,11 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,79 (ушир.s, 1H), 4,72 (ушир.s, 1H), 3,81 (ушир.s, 1H), 3,69 (ушир.s, 1H), 3,54 (t, *J*=13,2 Гц, 1H), 3,45 (ушир.s, 1H), 3,36-3,17 (m, 2H), 3,09 (ушир.s, 1H), 2,28 (ушир.s, 1H), 2,14 (ушир.s, 1H), 2,00 (ушир.s, 6H), 1,92-1,75 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 1H), 1,49-1,25 (m, 12H), 0,92 (d, *J*=6,5 Гц, 6H).

Пример 70: Получение соединения 160

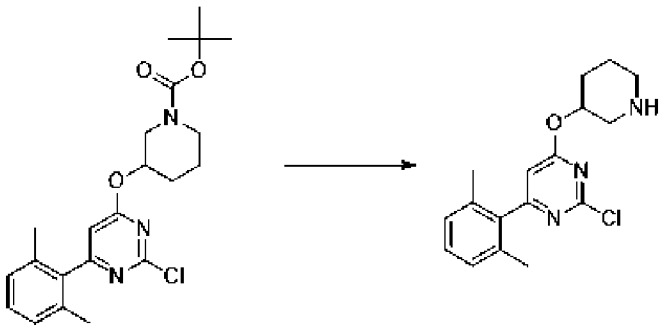
Стадия 1: *трет*-бутил-3-[2-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-4-ил]оксипиперидин-1-карбоксилат



[00457] Охлаждали раствор *трет*-бутил-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (примерно 1,209 г, 6,005 ммоль) в NMP (20 мл) на ледяной бане и добавляли гидрид натрия (0,24 г, 60% (масс./масс.), 6,001 ммоль). Через 90 минут добавляли раствор 2,4-дихлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидина (1,52 г, 6,005 ммоль) в NMP (10 мл). Оставляли

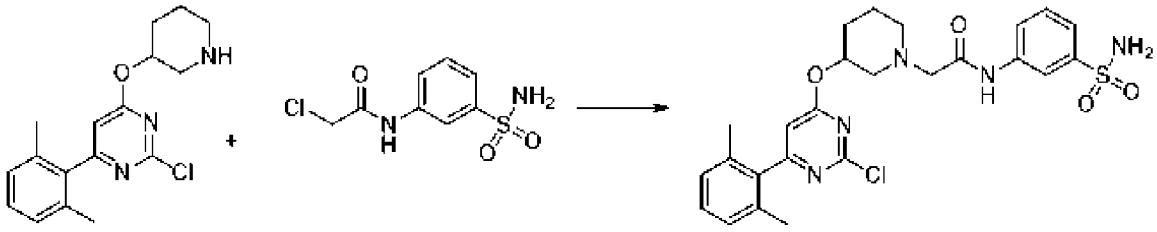
реакционную смесь медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение трех дней. Гасили реакцию насыщенным водным хлоридом аммония, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Промывали объединенные экстракты водой, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-30% смесей этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-3-[2-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-4-ил]оксипиперидин-1-карбоксилата (1,36 г, 54%) в виде бесцветного твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 417,18192, эксперимент 418,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,86 минуты; способ ЖХ D.

Стадия 2: 2-хлор-4-(2,6-диметилфенил)-6-(3-пиперидилокси)пиримидин



[00458] Перемешивали раствор *трет*-бутил-3-[2-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-4-ил]оксипиперидин-1-карбоксилата (1,36 г, 3,254 ммоль) в HCl (15 мл, 4 М, 60,00 ммоль) (в диоксане) в течение двух часов. Удаляли растворитель в вакууме, суспендировали остаток в ацетонитриле и снова удаляли растворитель в вакууме. Растирали полученное твердое вещество с диэтиловым эфиром и сушили в вакууме с получением светло-бежевого твердого вещества, 2-хлор-4-(2,6-диметилфенил)-6-(3-пиперидилокси)пиримидина (гидрохлоридная соль) (1,15 г, 100%). ИЭР-МС *m/z* расчет 317,1295, эксперимент 318,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,5 минуты; способ ЖХ D.

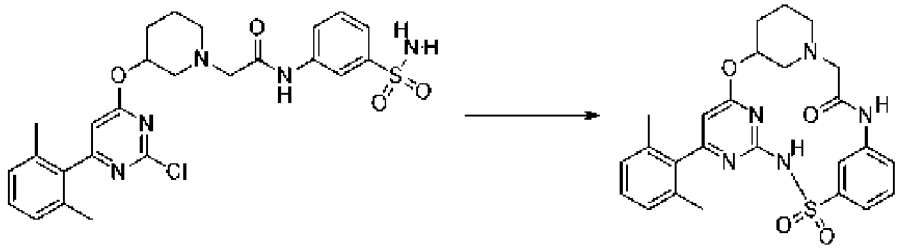
Стадия 3: 2-[3-[2-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-4-ил]окси-1-пиперидил]-*N*-(3-сульфамоилфенил)ацетамид



[00459] Перемешивали раствор 2-хлор-4-(2,6-диметилфенил)-6-(3-пиперидилокси)-пиримидина (гидрохлоридная соль) (0,14 г, 0,3952 ммоль), 2-хлор-*N*-(3-сульфамоилфенил)-ацетамида (0,11 г, 0,4423 ммоль) и бикарбоната натрия (0,17 г, 2,024 ммоль) в NMP (2 мл) в течение трех дней. Разбавляли реакционную смесь водой и экстрагировали этилацетатом. Промывали объединенные экстракты водой, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-6% метанола в дихлорметане с получением бесцветного твердого вещества, 2-[3-[2-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-4-ил]окси-1-пиперидил]-*N*-(3-сульфамоилфенил)-ацетамида (0,16 г, 76%). ИЭР-МС *m/z* расчет 529,155, эксперимент 530,3 $(M+1)^+$; время удерживания:

0,47 минуты; способ ЖХ D.

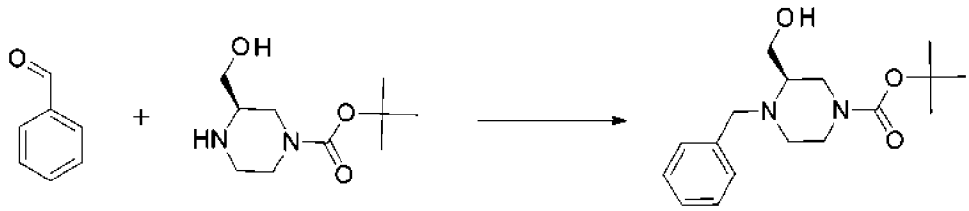
Стадия 4: 5-(2,6-диметилфенил)-2-окса-9λ⁶-тиа-6,8,15,18,24-пентаазатетрацикло[16,3.1,13,7,110,14]тетракоза-3(24),4,6,10,12,14(23)-гексаен-9,9,16-трион (соединение 160)



[00460] Дегазировали смесь 2-[3-[2-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-4-ил]окси-1-пиперидил]-*N*-(3-сульфамоилфенил)ацетамида (0,16 г, 0,3019 ммоль), ацетата палладия (II) (14 мг, 0,06236 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (36 мг, 0,06222 ммоль) и карбоната цезия (0,20 г, 0,6138 ммоль) в диоксане (15 мл) в токе азота и перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Фильтровали реакционную смесь и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением бесцветного твердого вещества, 5-(2,6-диметилфенил)-2-окса-9λ⁶-тиа-6,8,15,18,24-пентаазатетрацикло[16,3.1,13,7,110,14]тетракоза-3(24),4,6,10,12,14(23)-гексаен-9,9,16-триона (гидрохлоридная соль) (27 мг, 17%). ИЭР-МС *m/z* расчет 493,17838, эксперимент 494,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,16 минуты; способ ЖХ A.

Пример 71: Получение соединения 161

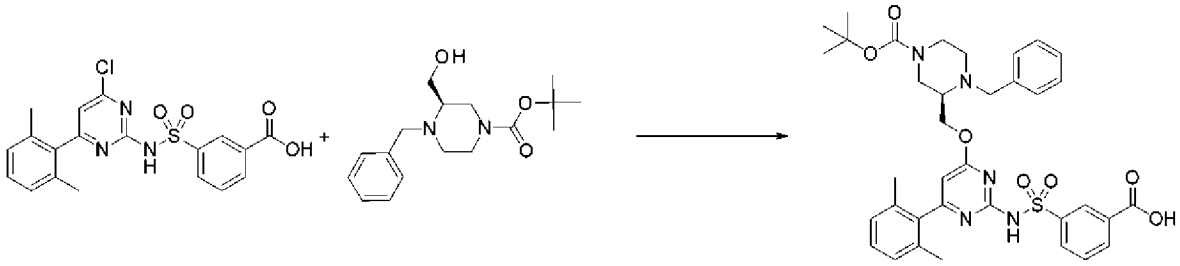
Стадия 1: *трет*-бутил-(3*R*)-4-бензил-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат



[00461] Смешивали *трет*-бутил-(3*R*)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (3 г, 13,87 ммоль) и бензальдегид (2,5 мл, 24,59 ммоль) в безводном ДХЭ (40 мл) с уксусной кислотой (1,45 мл, 25,50 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем охлаждали реакционную смесь до 0°C и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (6,2 г, 29,25 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Выливали реакционную смесь в водный бикарбонат натрия и экстрагировали 3x этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, а затем концентрировали и сушили в течение 72 часов в глубоком вакууме с получением, в виде белого твердого вещества, *трет*-бутил-(3*R*)-4-бензил-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (4,15 г, 98%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,31 (d, *J*=4,3 Гц, 4H), 2,63-2,54 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 1H), 4,61 (t, *J*=5,2 Гц, 1H), 3,99 (d, *J*=13,7 Гц, 1H), 3,79-3,66 (m, 2H), 3,48 (d, *J*=12,7 Гц, 1H), 3,36 (dd, *J*=5,6, 1,4 Гц, 1H), 3,00 (td, *J*=9,3, 4,6 Гц, 1H), 2,32 (dt, *J*=8,0, 3,8

Гц, 1H), 2,13-1,99 (m, 1H), 1,39 (s, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 306,19434, эксперимент 307,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,36 минуты; способ ЖХ D.

Стадия 2: 3-[[4-[[(2*R*)-1-бензил-4-*трет*-бутоксикарбонилпиперазин-2-ил]метокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00462] Смешивали 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойную кислоту (4,062 г, 9,721 ммоль) и *трет*-бутил-(3*R*)-4-бензил-3-(гидроксиметил)-пиперазин-1-карбоксилат (3,614 г, 11,80 ммоль) в безводном NMP (50 мл). Охлаждали реакционную смесь до 0°C и медленно по частям добавляли NaH (1,75 г, 43,75 ммоль) в токе азота. Затем перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. После этого медленно добавляли реакционную смесь в колбу, охлажденную на ледяной бане, содержащую водный хлорид аммония и этилацетат. Разделяли водный и органический слои и дополнительно экстрагировали водный слой 4x этилацетатом. Дополнительно подкисляли водный слой до pH=6 при помощи 1 M HCl и дополнительно экстрагировали 2x этилацетатом. Промывали объединенные органические слои 3x водой. Было обнаружено, что pH водного слоя после указанных процедур промывки составлял 8, и добавляли дополнительное количество водного хлорида аммония и 1 M HCl до достижения pH 6. Затем экстрагировали подкисленный водный слой 3x этилацетатом и промывали полученные отдельные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 3-[[4-[[(2*R*)-1-бензил-4-*трет*-бутоксикарбонилпиперазин-2-ил]метокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (4,34 г, 65%). ИЭР-МС *m/z* расчет 687,27264, эксперимент 688,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,54 минуты, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Отдельно промывали исходный органический слой солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очищали полученное неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% смесями метанола в дихлорметане. Объединяли фракции, содержащие продукт, и концентрировали с получением 3-[[4-[[(2*R*)-1-бензил-4-*трет*-бутоксикарбонилпиперазин-2-ил]метокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (1,6 г, 24%). ИЭР-МС *m/z* расчет 687,27264, эксперимент 688,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,54 минуты, способ ЖХ D.

Стадия 3: (8*R*)-13-(2,6-диметилфенил)-10-окса-17λ⁶-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2,17,17-трион (соединение 161)



[00463] Этап 1: Растворяли 3-[[4-[[(2*R*)-1-бензил-4-*трет*-бутоксикарбонилпиперазин-2-ил]метокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (4,34 г, 6,310 ммоль) в метаноле (40 мл) и добавляли дигидроксипалладий (800 мг, 0,5697 ммоль). Продували реакционный сосуд азотом, затем барботировали газообразный водород из баллона в течение 15 минут, после чего перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов при подключенном водородном баллоне. Затем продували реакционную смесь азотом, фильтровали и концентрировали с получением белого твердого вещества, 3-[[4-[[(2*R*)-4-*трет*-бутоксикарбонилпиперазин-2-ил]метокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (3,56 г, 94%). ИЭР-МС *m/z* расчет 597,2257, эксперимент 598,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,46 минуты, способ ЖХ D.

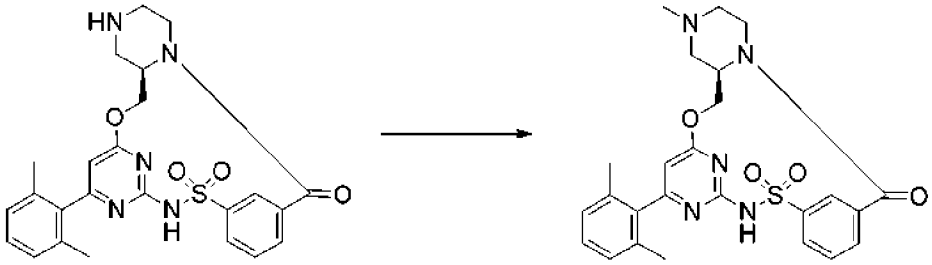
[00464] Этап 2: Смешивали продукт этапа 1 с HATU (3,12 г, 8,206 ммоль) в дихлорметане (500 мл), затем добавляли DIPEA (5,6 мл, 32,15 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем концентрировали реакционную смесь и растворяли в 150 мл этилацетата. Промывали органический слой 100 мл 1 М HCl и еще раз экстрагировали полученный водный слой 100 мл этилацетата. Затем промывали объединенные органические слои солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Очищали полученный неочищенный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с градиентом растворителя 0-10% метанола в дихлорметане, с получением *трет*-бутил-(8*R*)-13-(2,6-диметилфенил)-2,17,17-триоксо-10-окса-17λ^6-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(22),11,13,15(23),18,20-гексаен-6-карбоксилата (2,64 г, 72%) (продукт имел умеренную чистоту, но его использовали на следующей стадии). ИЭР-МС *m/z* расчет 579,21515, эксперимент 580,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,61 минуты, способ ЖХ D.

[00465] Этап 3: Растворяли продукт этапа 2 в дихлорметане (20 мл) и HCl (35 мл, 4 М, 140,0 ммоль) в диоксане и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением твердого остатка. Добавляли гексаны и снова концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: (8*R*)-13-(2,6-диметилфенил)-10-окса-17λ^6-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2,17,17-трион (гидрохлоридная соль) (2,32 г, 71%). ИЭР-МС *m/z* расчет 479,16272, эксперимент 480,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,3 минуты, способ ЖХ D.

[00466] Дополнительно очищали 10 мг навеску вещества, полученного на этапе 3, путем препаративной ВЭЖХ (1-40 MeCN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением (8*R*)-13-(2,6-диметилфенил)-10-окса-17λ^6-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2,17,17-триона (гидрохлоридная соль) (6 мг, 0%). ИЭР-МС *m/z* расчет 479,16272, эксперимент 480,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,7 минуты (способ ЖХ А).

Пример 72: Получение соединения 162

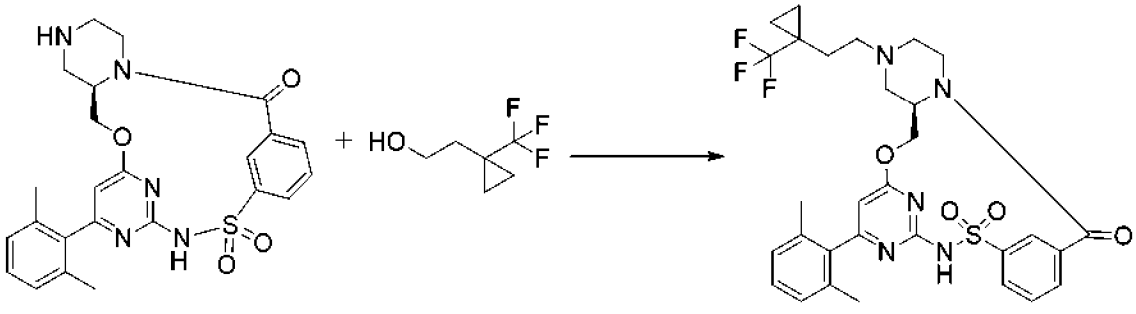
Стадия 1: (8*R*)-13-(2,6-диметилфенил)-6-метил-10-окса-17λ^6-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2,17,17-трион (соединение 162)



[00467] В 3 мл пробирке растворяли (8*R*)-13-(2,6-диметилфенил)-10-окса-17λ^6-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2,17,17-трион (гидрохлоридная соль) (14 мг, 0,02713 ммоль) в муравьиной кислоте (400 мкл) и 37% водном формальдегиде (400 мкл, 14,52 ммоль). Перемешивали полученный раствор при 70°C в течение 4 часов. Затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляли метанолом, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-40% ACN в воде, HCl в качестве модификатора, цикл 15 минут) и концентрировали с получением в виде белого порошка (8*R*)-13-(2,6-диметилфенил)-6-метил-10-окса-17λ^6-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2,17,17-триона (гидрохлоридная соль) (5,1 мг, 35%). ИЭР-МС *m/z* расчет 493,17838, эксперимент 494,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,8 минуты, способ ЖХ А.

Пример 73: Получение соединения 163

Стадия 1: (8*R*)-13-(2,6-диметилфенил)-6-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]-этил}-10-окса-17λ^6-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(22),11(23),12,14,18,20-гексаен-2,17,17-трион (соединение 163)

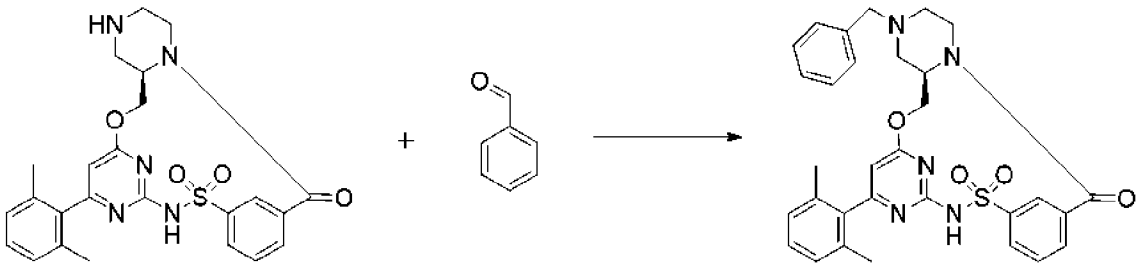


[00468] Смешивали 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанол (225 мг, 1,460 ммоль)

и периодинан Десса-Мартина (615 мг, 1,450 ммоль) в дихлорметане (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли содержимое пробирки в отдельную пробирку, содержащую (8*R*)-13-(2,6-диметилфенил)-10-окса-17λ^6-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2,17,17-трион (гидрохлоридная соль) (125 мг, 0,2422 ммоль), растворенный в уксусной кислоте (3 мл). После перемешивания в течение 30 минут при комнатной температуре добавляли триацетоксиборгидрид натрия (412 мг, 1,944 ммоль). Перемешивали реакционную смесь еще 20 минут, затем концентрировали, растворяли в ДМСО и метаноле, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ACN в воде, цикл 15 минут) с получением (8*R*)-13-(2,6-диметилфенил)-6-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил}-10-окса-17λ^6-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(22),11(23),12,14,18,20-гексаен-2,17,17-триона (гидрохлоридная соль) (60 мг, 37%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,21 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,96 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 7,71 (d, *J*=7,8 Гц, 2H), 7,27 (t, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,63 (d, *J*=14,7 Гц, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,57 (d, *J*=21,9 Гц, 2H), 3,25 (m, 3H), 3,04 (s, 2H), 2,19-1,96 (m, 8H), 0,98 (d, *J*=6,9 Гц, 2H), 0,86 (d, *J*=5,6 Гц, 2H). ИЭР-МС *m/z* расчет 615,2127, эксперимент 616,3 (M+1)$^+$; время удерживания: 1,24 минуты, способ ЖХ А.

Пример 74: Получение соединения 164

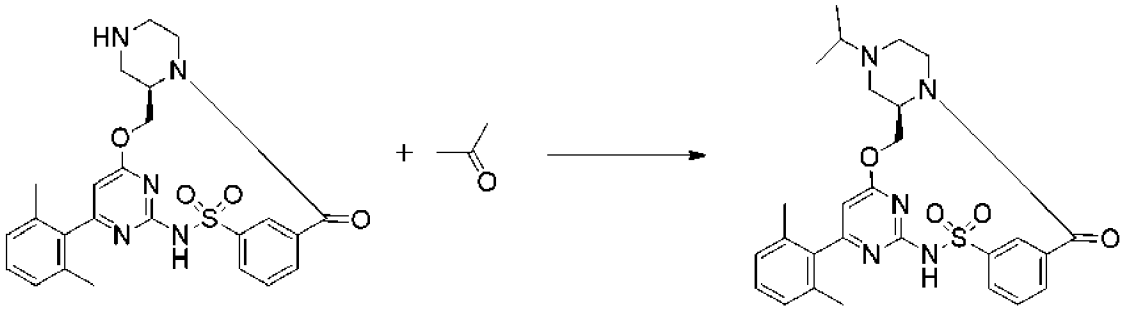
Стадия 1: (8*R*)-6-бензил-13-(2,6-диметилфенил)-10-окса-17λ^6-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2,17,17-трион (соединение 164)



[00469] Смешивали (8*R*)-13-(2,6-диметилфенил)-10-окса-17λ^6-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2,17,17-трион (12,000 мг, 0,02502 ммоль) и соответствующий бензальдегид (примерно 13,28 мг, 12,72 мкл, 0,1251 ммоль) в уксусной кислоте. Через 5 минут добавляли триацетоксиборгидрид натрия (примерно 31,81 мг, 0,1501 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 30 минут при комнатной температуре. Затем разбавляли реакционную смесь метанолом, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% или 1-40% ACN в воде, HCl в качестве модификатора, цикл 15 минут) с получением соответствующего (8*R*)-6-бензил-13-(2,6-диметилфенил)-10-окса-17λ^6-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2,17,17-триона (гидрохлоридная соль) (8 мг, 52%). ИЭР-МС *m/z* расчет 569,20966, эксперимент 570,4 (M+1)$^+$; время удерживания: 1,16 минуты; способ ЖХ А.

Пример 75: Получение соединения 165

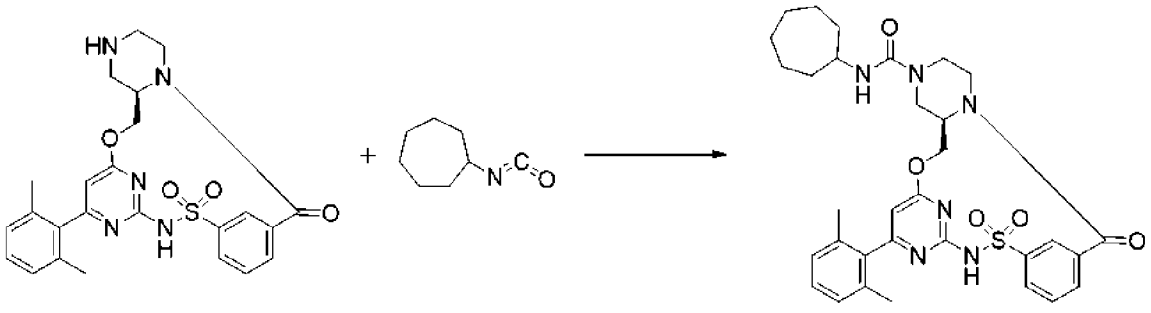
Стадия 1: (8*R*)-13-(2,6-диметилфенил)-6-(пропан-2-ил)-10-окса-17λ⁶-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2,17,17-трион (соединение 165)



[00470] Смешивали (8*R*)-13-(2,6-диметилфенил)-10-окса-17λ⁶-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2,17,17-трион (12,000 мг, 0,02502 ммоль) и соответствующий ацетон (примерно 7,266 мг, 9,186 мкл, 0,1251 ммоль) в уксусной кислоте. Через 5 минут добавляли триацетоксиборгидрид натрия (примерно 31,81 мг, 0,1501 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 30 минут при комнатной температуре. Затем разбавляли реакционную смесь метанолом, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% или 1-40% ACN в воде, HCl в качестве модификатора, цикл 15 минут) с получением соответствующего (8*R*)-13-(2,6-диметилфенил)-6-(пропан-2-ил)-10-окса-17λ⁶-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2,17,17-триона (гидрохлоридная соль) (4,5 мг, 32%). ИЭР-МС *m/z* расчет 521,20966, эксперимент 522,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,86 минуты; способ ЖХ А.

Пример 76: Получение соединения 166

Стадия 1: (8*R*)-*N*-циклогептил-13-(2,6-диметилфенил)-2,17,17-триоксо-10-окса-17λ⁶-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-6-карбоксамид (соединение 166)

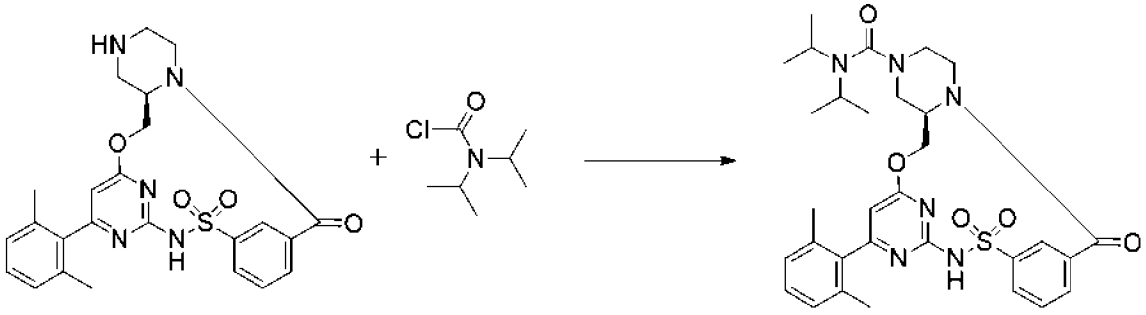


[00471] Растворяли (8*R*)-13-(2,6-диметилфенил)-10-окса-17λ⁶-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2,17,17-трион (гидрохлоридная соль) (12 мг, 0,02326 ммоль) и изоцианатоциклогептан (примерно 4,857 мг, 4,621 мкл, 0,03489 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (примерно 12,02 мг, 16,20 мкл, 0,09304 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа разбавляли реакционную

смесь метанолом, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением (8*R*)-*N*-циклогептил-13-(2,6-диметилфенил)-2,17,17-триоксо-10-окса-17λ^6-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-6-карбоксамида (8,1 мг, 56%). ИЭР-МС *m/z* расчет 618,26245, эксперимент 619,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,6 минуты; способ ЖХ А.

Пример 77: Получение соединения 167

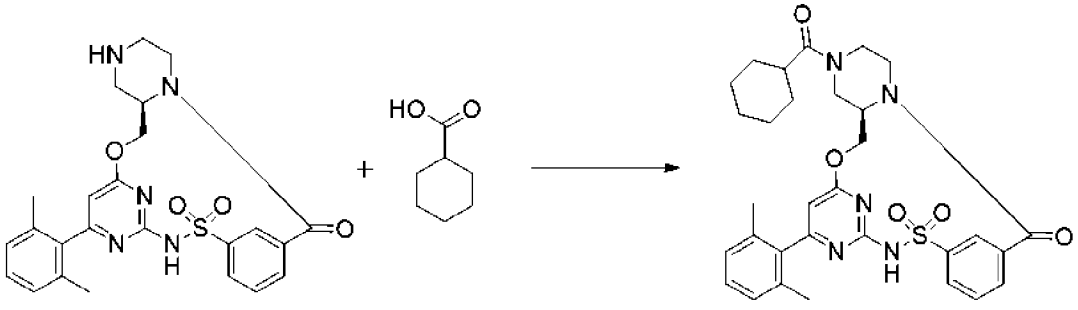
Стадия 1: (8*R*)-13-(2,6-диметилфенил)-2,17,17-триоксо-*N*, *N*-бис(пропан-2-ил)-10-окса-17λ^6-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-6-карбоксамид (соединение 167)



[00472] Смешивали (8*R*)-13-(2,6-диметилфенил)-10-окса-17λ^6-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2,17,17-трион (гидрохлоридная соль) (примерно 12,00 мг, 0,02326 ммоль) и *N*, *N*-диизопропилкарбамоилхлорид (примерно 15,23 мг, 0,09304 ммоль) в дихлорметане (0,3 мл) и добавляли триэтиламин (примерно 18,83 мг, 0,1861 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем разбавляли реакционную смесь метанолом, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ACN в воде, цикл 15 минут, HCl в качестве модификатора) с получением после концентрирования (8*R*)-13-(2,6-диметилфенил)-2,17,17-триоксо-*N*, *N*-бис(пропан-2-ил)-10-окса-17λ^6-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-6-карбоксамида (6,5 мг, 46%). ИЭР-МС *m/z* расчет 606,26245, эксперимент 607,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,67 минуты; способ ЖХ А.

Пример 78: Получение соединения 168

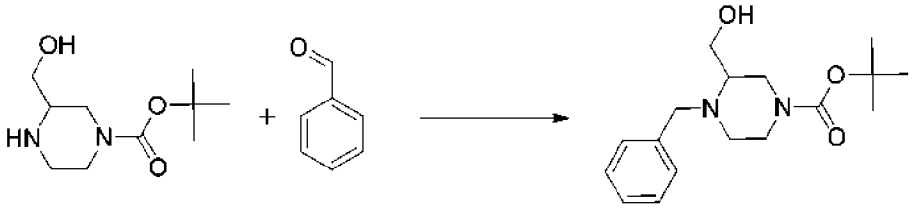
Стадия 1: (8*R*)-6-циклогексанкарбонил-13-(2,6-диметилфенил)-10-окса-17λ^6-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2,17,17-трион (соединение 168)



[00473] Смешивали (8*R*)-13-(2,6-диметилфенил)-10-окса-17λ^6-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2,17,17-трион (гидрохлоридная соль) (12 мг, 0,02326 ммоль), циклогексанкарбоновую кислоту (примерно 3,876 мг, 0,03024 ммоль) и HATU (примерно 11,50 мг, 0,03024 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) и добавляли DIPEA (примерно 15,03 мг, 20,26 мкл, 0,1163 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение одного часа, затем фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ACN в воде, с HCl) и сушили с получением (8*R*)-6-циклогексанкарбонил-13-(2,6-диметилфенил)-10-окса-17λ^6-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2,17,17-триона (9,7 мг, 71%). ИЭР-МС *m/z* расчет 589,2359, эксперимент 590,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,59 минуты; способ ЖХ А.

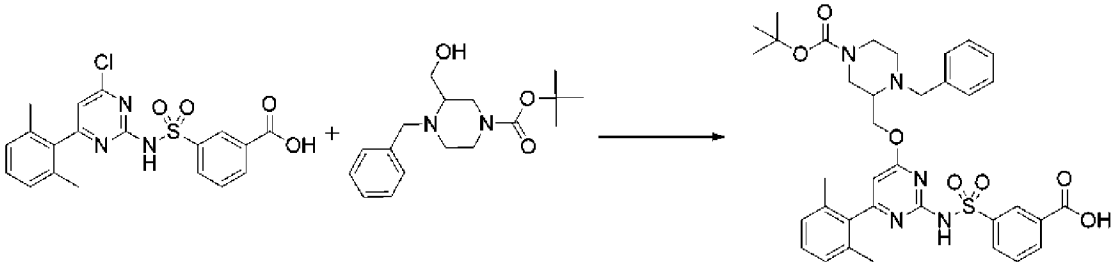
Пример 79: Получение соединения 169

Стадия 1: *трет*-бутил-4-бензил-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат



[00474] Смешивали *трет*-бутил-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (7 г, 32,37 ммоль) и бензальдегид (3,9 мл, 38,37 ммоль) в ДХЭ (100 мл) с уксусной кислотой (2,5 мл, 43,96 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем охлаждали реакционную смесь до 0°C и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (9 г, 42,46 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Выливали реакционную смесь в водный бикарбонат натрия и экстрагировали 3x этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очищали полученный неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле, элюируя с градиентом 0-100% смесями этилацетата в дихлорметане, с получением *трет*-бутил-4-бензил-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (5,1 г, 51%). ИЭР-МС *m/z* расчет 306,19434, эксперимент 307,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,35 минуты, способ ЖХ D.

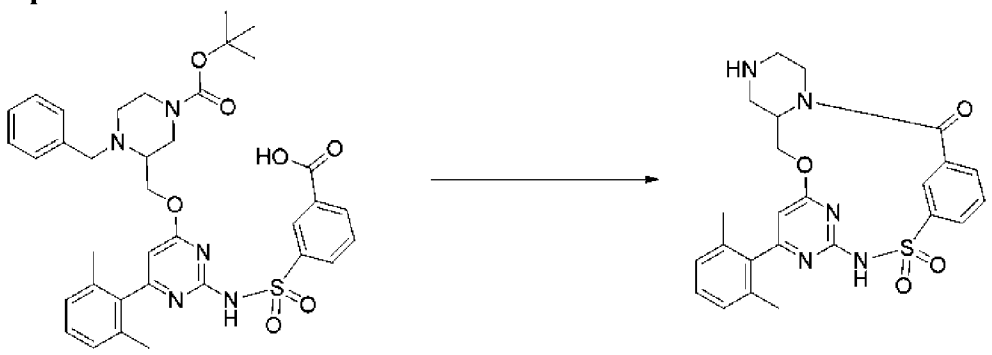
Стадия 2: 3-[[4-[(1-бензил-4-*трет*-бутоксикарбонилпиперазин-2-ил)метокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00475] Смешивали 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойную кислоту (900 мг, 2,154 ммоль) и *трет*-бутил-4-бензил-3-(гидроксиметил)-

пиперазин-1-карбоксилат (870 мг, 2,839 ммоль) в безводном NMP (12 мл). Охлаждали реакционную смесь до 0°C и медленно по частям добавляли NaH (430 мг, 10,75 ммоль) в токе азота. Затем перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. После этого медленно добавляли реакционную смесь в колбу, содержащую водный хлорид аммония и этилацетат. Разделяли водный и органический слои и дополнительно экстрагировали водный слой 4x этилацетатом. Промывали объединенные органические слои водой, солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Очищали полученное неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% смесями метанола в дихлорметане. Объединяли фракции, содержащие продукт, и концентрировали с получением 3-[[4-[(1-бензил-4-*трет*-бутоксикарбонилпиперазин-2-ил)метокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (1,103 г, 74%). ИЭР-МС *m/z* расчет 687,27264, эксперимент 688,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,54 минуты, способ ЖХ D.

Стадия 3: 13-(2,6-диметилфенил)-10-окса-17λ⁶-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2,17,17-трион



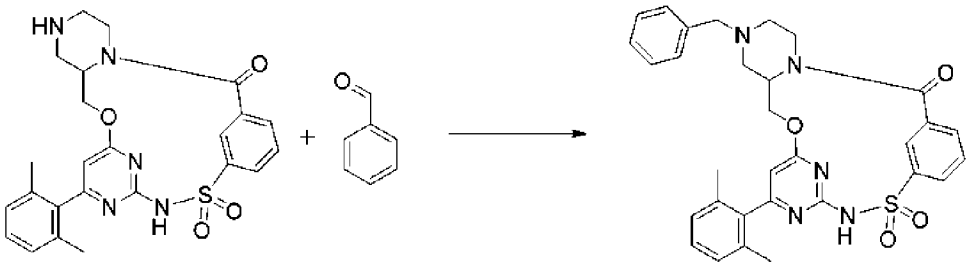
[00476] Этап 1: Растворяли 3-[[4-[(1-бензил-4-*трет*-бутоксикарбонилпиперазин-2-ил)метокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (500 мг, 0,7270 ммоль) в метаноле (10 мл) и добавляли дигидроксипалладий (225 мг, 0,3204 ммоль). Продували реакционный сосуд азотом, затем барботировали газообразный водород из баллона в течение 15 минут, после чего перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов при подключенном водородном баллоне. Затем продували реакционную смесь азотом, фильтровали и концентрировали с получением белого твердого вещества, 3-[[4-[(4-*трет*-бутоксикарбонилпиперазин-2-ил)метокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (411 мг, 95%). ИЭР-МС *m/z* расчет 597,2257, эксперимент 598,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,46 минуты (способ ЖХ D).

[00477] Этап 2: Смешивали продукт этапа 1 с HATU (360 мг, 0,9468 ммоль) в ДМФА (50 мл), затем добавляли DIPEA (650 мкл, 3,732 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем разбавляли реакционную смесь 0,3 M HCl и экстрагировали 3x этилацетатом. Затем промывали объединенные органические слои 2x водой, после этого солевым раствором и сушили над сульфатом

натрия. Очищали полученный неочищенный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с градиентом растворителя 0-10% метанола в дихлорметане, с получением *трет*-бутил-13-(2,6-диметилфенил)-2,17,17-триоксо-10-окса-17λ⁶-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-6-карбоксилата (340 мг, 81%). ИЭР-МС *m/z* расчет 579,21515, эксперимент 580,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,61 минуты, (способ ЖХ D).

[00478] Этап 3: Растворяли продукт этапа 2 в дихлорметане (4 мл) и HCl (4 мл, 4 М, 16,00 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением твердого остатка. Добавляли гексаны и снова концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: 13-(2,6-диметилфенил)-10-окса-17λ⁶-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2,17,17-трион (281 мг, 81%). ИЭР-МС *m/z* расчет 479,16272, эксперимент 480,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,27 минуты (способ ЖХ D).

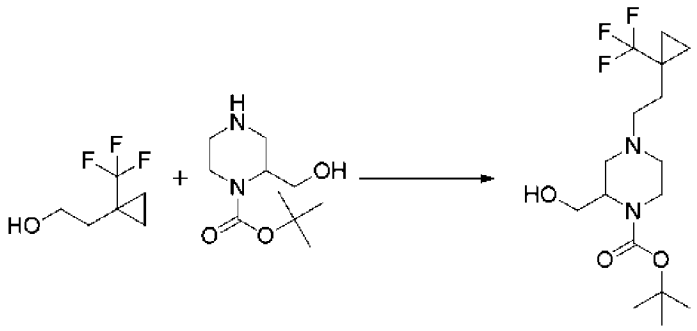
Стадия 4: 6-бензил-13-(2,6-диметилфенил)-10-окса-17λ⁶-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2,17,17-трион (соединение 169)



[00479] Смешивали 13-(2,6-диметилфенил)-10-окса-17λ⁶-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2,17,17-трион (12 мг, 0,02502 ммоль) в уксусной кислоте (0,5 мл) с бензальдегидом (13 мг, 0,1225 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 5 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (примерно 31,81 мг, 0,1501 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 20 минут. Затем разбавляли реакционную смесь 0,2 мл метанола, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-40% ACN или 1-70%, цикл 15 минут, HCl в качестве модификатора) с получением 6-бензил-13-(2,6-диметилфенил)-10-окса-17λ⁶-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2,17,17-триона (гидрохлоридная соль) (7 мг, 46%). ИЭР-МС *m/z* расчет 569,20966, эксперимент 570,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,1 минуты; способ ЖХ A.

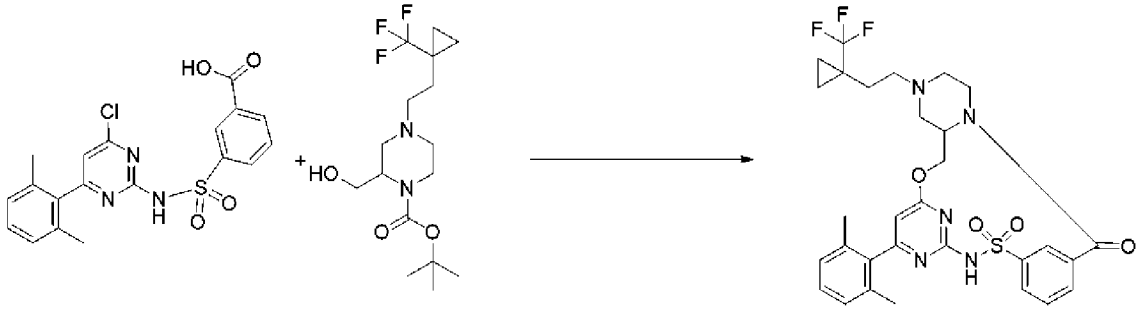
Пример 80: Получение соединения 170

Стадия 1: *трет*-бутил-2-(гидроксиметил)-4-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил]пиперазин-1-карбоксилат



[00480] Растворяли 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанол (примерно 427,6 мг, 2,774 ммоль) в 4 мл ДХЭ и добавляли периодинан Десса-Мартина (примерно 1,236 г, 2,913 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение одного часа. Затем добавляли полученную реакционную смесь в пробирку, содержащую *трет*-бутил-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (300 мг, 1,387 ммоль) в 2 мл ДХЭ. После этого добавляли уксусную кислоту (500 мкл, 8,792 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще два часа. После этого добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,3 г, 6,134 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться еще на 16 часов при комнатной температуре. Затем выливали реакционную смесь в водный бикарбонат натрия и экстрагировали 3х этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очищали полученный неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% смесями этилацетата в дихлорметане (продукт элюировался достаточно поздно во время цикла, не был активен в УФ-области, но обнаруживался при помощи ELSD), с получением *трет*-бутил-2-(гидроксиметил)-4-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил]пиперазин-1-карбоксилата (269 мг, 55%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 352,1974, эксперимент 353,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,48 минуты; способ ЖХ D.

Стадия 2: 13-(2,6-диметилфенил)-6-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил}-10-окса-17λ⁶-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(22),11,13,15(23),18,20-гексаен-2,17,17-трион (соединение 170)



[00481] Этап 1: Смешивали 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (30 мг, 0,07179 ммоль) и *трет*-бутил-2-(гидроксиметил)-4-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил]пиперазин-1-карбоксилат (50 мг, 0,1419 ммоль) с *трет*-бутоксидом натрия (30 мг, 0,3122 ммоль) в безводном ТГФ (0,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Через 2 часа добавляли дополнительное

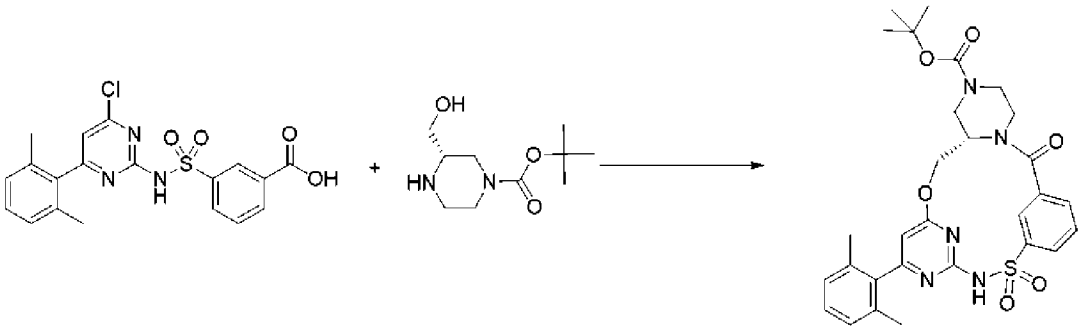
количество *трет*-бутоксида натрия (17 мг, 0,1769 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться еще на 16 часов. Гасили реакцию уксусной кислотой, разбавляли смесь метанолом, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ACN, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением 3-[[4-[[1-*трет*-бутоксикарбонил-4-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил]пиперазин-2-ил]метокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (8 мг, 14%). ИЭР-МС *m/z* расчет 733,2757, эксперимент 734,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,56 минуты (способ ЖХ D).

[00482] Этап 2: Растворяли Boc-защищенный продукт в дихлорметане (0,5 мл) с HCl (500 мкл, 4 М, 2,000 ммоль) и перемешивали в течение 90 минут при комнатной температуре. Затем добавляли вещество с удаленными Boc-защитными группами, полученное после проведения обращенно-фазовой ВЭЖХ на стадии 1, растворенное в 1 мл дихлорметана, и концентрировали реакционную смесь с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[[4-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил]пиперазин-2-ил]метокси]-пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (10 мг, 21%). ИЭР-МС *m/z* расчет 633,22327, эксперимент 634,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,46 минуты (способ ЖХ D).

[00483] Этап 3: Смешивали продукт стадии 2 с HATU (8 мг, 0,02104 ммоль) в ДМФА (0,8 мл) и добавляли DIPEA (17 мкл, 0,09760 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре разбавляли реакционную смесь 0,3 мл метанола, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ACN, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением 13-(2,6-диметилфенил)-6-{2-[1-(трифторметил)-циклопропил]этил}-10-окса-17λ^6-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(22),11,13,15(23),18,20-гексаен-2,17,17-триона (гидрохлоридная соль) (6,5 мг, 14%). ИЭР-МС *m/z* расчет 615,2127, эксперимент 616,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,19 минуты (способ ЖХ A).

Пример 81: Получение соединения 171

Стадия 1: *трет*-бутил-(3*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (соединение 171)

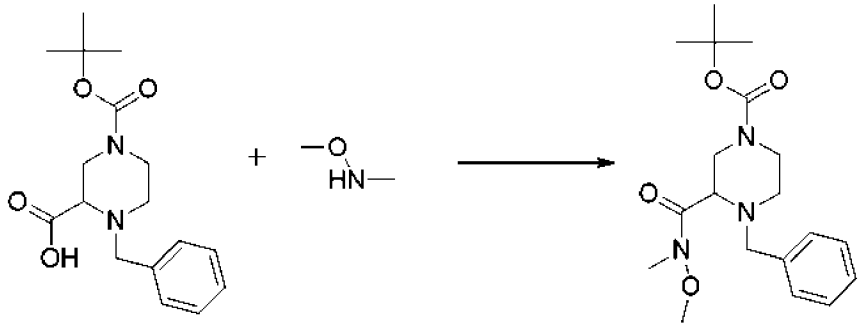


[00484] Смешивали 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойную кислоту (100 мг, 0,2393 ммоль), *трет*-бутил-(3*S*)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (55 мг, 0,2543 ммоль) и EDC (гидрохлоридная соль) (66 мг, 0,2893 ммоль) в

безводном дихлорметане (1,2 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 20 минут. Затем добавляли реакционную смесь в 20 мл этилацетата и 20 мл 0,5 М HCl. Разделяли слои и экстрагировали водный слой второй раз 20 мл этилацетата. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% смесями этилацетата в гексанах. Концентрировали фракции, содержащие продукт, с получением промежуточного соединения, *трет*-бутил-(3*S*)-4-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (54 мг, 37%). ИЭР-МС *m/z* расчет 615,19183, эксперимент 616,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,71 минуты; способ ЖХ D. Смешивали амидный продукт с NaH (30 мг, 0,7501 ммоль) в безводном NMP (20 мл) в продутой азотом пробирке и нагревали до 70°C в течение 2 часов. Затем гасили реакцию 1М HCl и выливали смесь в 50 мл 0,5 М HCl и 50 мл этилацетата. Разделяли слои и экстрагировали водный слой 2х 30 мл этилацетата. Промывали объединенные органические слои 5 раз водой, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очищали полученный неочищенный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-10% смесей метанола в дихлорметане. Объединяли фракции, содержащие продукт, и концентрировали с получением *трет*-бутил-(8*S*)-13-(2,6-диметилфенил)-2,17,17-триоксо-10-окса-17λ^6-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,98]трикоза-1(22),11(23),12,14,18,20-гексаен-6-карбоксилата (26 мг, 19%). ИЭР-МС *m/z* расчет 579,21515, эксперимент 580,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,62 минуты (способ ЖХ А).

Пример 82: Получение соединения 172 и соединения 173

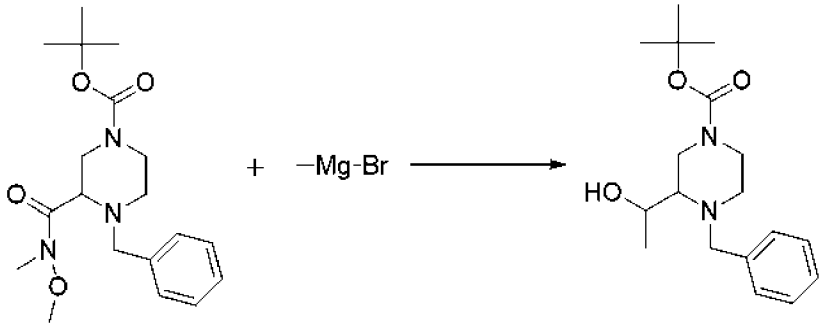
Стадия 1: *трет*-бутил-4-бензил-3-[метокси(метил)карбамоил]пиперазин-1-карбоксилат



[00485] Перемешивали смесь 1-бензил-4-*трет*-бутоксикарбонилпиперазин-2-карбоновой кислоты (1,0234 г, 3,194 ммоль), *N*-метоксиметанамина (гидрохлоридная соль) (521,5 мг, 5,346 ммоль), DIPEA (1,7 мл, 9,760 ммоль), EDCI (771,7 мг, 4,026 ммоль) и HOBt (473,8 мг, 3,506 ммоль) в ДМФА (10 мл) при комнатной температуре в течение 4 часов, а затем гасили реакцию насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл х 2). Промывали органический слой водой (10 мл), затем солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-4-бензил-3-[метокси(метил)-карбамоил]пиперазин-1-карбоксилата (1,2667 г, 109%). ИЭР-МС *m/z* расчет 363,21582,

эксперимент 364,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,0 минуты, способ ЖХ А.

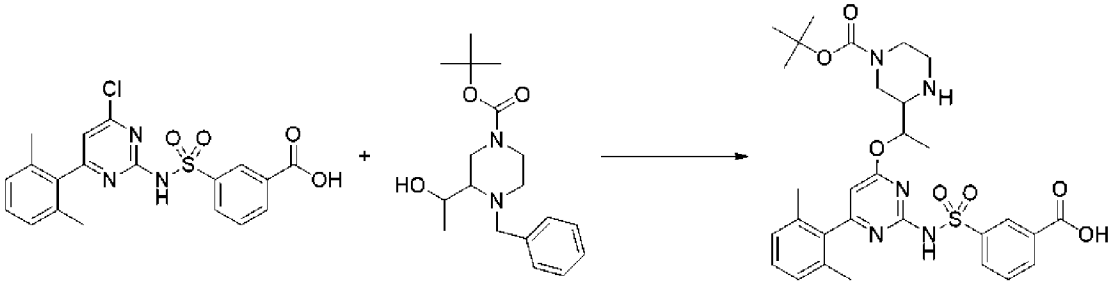
Стадия 2: *трет*-бутил-4-бензил-3-(1-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилат



[00486] Этап 1: Охлаждали смесь *трет*-бутил-4-бензил-3-[метокси(метил)карбамоил]-пиперазин-1-карбоксилата (400,6 мг, 1,102 ммоль) в ТГФ (5 мл) до 0°С и обрабатывали, добавляя по каплям бром(метил)магний (750 мкл, 3 М, 2,250 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Обрабатывали реакционную смесь насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-3-ацетил-4-бензилпиперазин-1-карбоксилата (416,2 мг, 119%). ИЭР-МС *m/z* расчет 318,19434, эксперимент 319,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,42 минуты (способ ЖХ А).

[00487] Этап 2: Помещали полученный выше продукт в MeOH (10 мл), охлаждали до 0°С и обрабатывали, добавляя по частям боргидрид натрия (80,4 мг, 2,125 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа, а затем обрабатывали насыщенным хлоридом аммония (10 мл). Экстрагировали продукт этилацетатом (15 мл х 2), промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (12 г диоксида кремния). Элюировали соединение смесями этилацетат/гексаны (0-70%) в течение 30 минут с получением *трет*-бутил-4-бензил-3-(1-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилата (267,3 мг, 76%). ИЭР-МС *m/z* расчет 320,21, эксперимент 321,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,92 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 3: 3-[[4-[1-(4-*трет*-бутоксикарбонилпиперазин-2-ил)этокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота

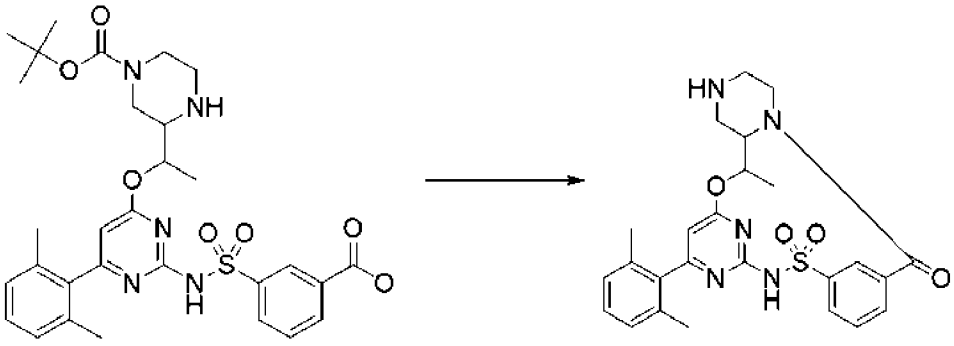


[00488] Этап 1: Перемешивали смесь *трет*-бутил-4-бензил-3-(1-гидроксиэтил)-

пиперазин-1-карбоксилата (188,4 мг, 0,5880 ммоль), 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (163,8 мг, 0,3920 ммоль) и *трет*-бутоксида натрия (172,3 мг, 1,793 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 16 часов. Фильтровали раствор и растворяли фильтрат в 1,4 мл MeOH и вводили (5 проб x 400 мкл) в систему обращенно-фазовой ВЭЖХ для хроматографии с использованием 15-минутного градиента 1-99% смесей MeCN в воде (модификатор HCl) с получением 3-[[4-[1-(1-бензил-4-*трет*-бутоксикарбонилпиперазин-2-ил)этокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (101,4 мг, 35%). ИЭР-МС *m/z* расчет 701,2883, эксперимент 702,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,39 минуты (способ ЖХ А).

[00489] Этап 2: Помещали продукт в MeOH (3 мл) и барботировали азотом в течение 3 минут, а затем обрабатывали $Pd(OH)_2$ (19,7 мг, 0,02806 ммоль). Вакуумировали и продували азотом систему (3x), а затем перемешивали в атмосфере водорода и баллона (из баллона) при комнатной температуре в течение 2 часов, после чего фильтровали через подложку с Целитом. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением 3-[[4-[1-(4-*трет*-бутоксикарбонилпиперазин-2-ил)этокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (90,2 мг, 36%). ИЭР-МС *m/z* расчет 611,2414, эксперимент 612,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,04 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 4: *трет*-бутил-13-(2,6-диметилфенил)-9-метил-2,17,17-триоксо-10-окса-17λ⁶-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(22),11,13,15(23),18,20-гексаен-6-карбоксилат (соединение 173) и 13-(2,6-диметилфенил)-9-метил-10-окса-17λ⁶-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(22),11,13,15(23),18,20-гексаен-2,17,17-трион (соединение 172)



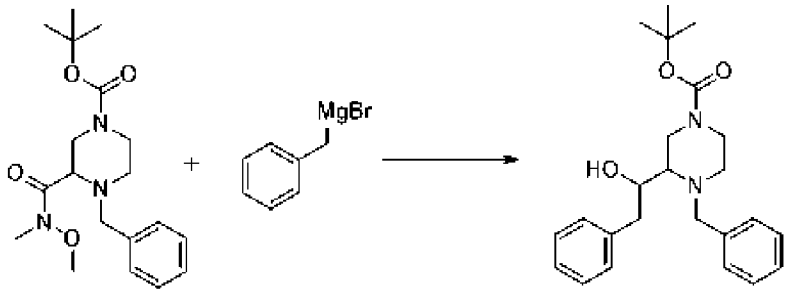
[00490] Этап 1: Перемешивали смесь 3-[[4-[1-(4-*трет*-бутоксикарбонилпиперазин-2-ил)этокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (35,2 мг, 0,05431 ммоль) и HATU (34,2 мг, 0,08995 ммоль) в ДМФА (5 мл) при комнатной температуре и обрабатывали DIPEA (50 мкл, 0,2871 ммоль). Перемешивали смесь в течение 30 минут, а затем гасили реакцию 1 М HCl (10 мл) и разбавляли этилацетатом (40 мл). Отделяли органический слой и промывали водой (10 мл), а затем солевым раствором (10 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия,

фильтровали и концентрировали в вакууме. Разбавляли неочищенный остаток MeOH (1,5 мл) и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием 15-минутного градиента 1-99% смесей MeCN в воде (модификатор HCl) с получением *трет*-бутил-13-(2,6-диметилфенил)-9-метил-2,17,17-триоксо-10-окса-17λ⁶-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(22),11,13,15(23),18,20-гексаен-6-карбоксилата (6,1 мг, 19%). ИЭР-МС *m/z* расчет 593,23083, эксперимент 594,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,69 минуты (способ ЖХ А).

[00491] Этап 2: Обрабатывали половину продукта этапа 1 HCl (800 мкл, 4 М, 3,200 ммоль) (в диоксане) и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Концентрировали смесь в вакууме и растворяли в MeOH (1,5 мл), и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием 15-минутного градиента 1-99% смесей MeCN в воде (модификатор HCl) с получением 13-(2,6-диметилфенил)-9-метил-10-окса-17λ⁶-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(22),11,13,15(23),18,20-гексаен-2,17,17-триона (гидрохлоридная соль) (3,1 мг, 11%). ИЭР-МС *m/z* расчет 493,17838, эксперимент 494,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,81 минуты (способ ЖХ А).

Пример 83: Получение соединения 174, соединения 175 и соединения 176

Стадия 1: *трет*-бутил-4-бензил-3-(1-гидрокси-2-фенилэтил)пиперазин-1-карбоксилат

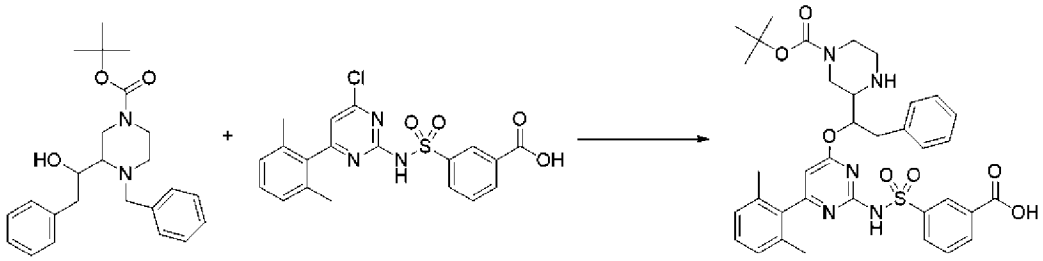


[00492] Этап 1: Охлаждали смесь *трет*-бутил-4-бензил-3-[метокси(метил)карбамоил]-пиперазин-1-карбоксилата (404,3 мг, 1,112 ммоль) в ТГФ (5 мл) до 0°C и обрабатывали, добавляя по каплям бромид бензилмагния (2,5 мл, 0,9 М, 2,250 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Обрабатывали реакционную смесь насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-4-бензил-3-(2-фенилацетил)пиперазин-1-карбоксилата (139,6 мг, 32%). ИЭР-МС *m/z* расчет 394,22565, эксперимент 395,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,49 минуты (способ ЖХ А).

[00493] Этап 2: Помещали полученный выше продукт в MeOH (10 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали, добавляя по частям боргидрид натрия (64,7 мг, 1,710 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа, а затем обрабатывали насыщенным хлоридом аммония (10 мл). Экстрагировали продукт этилацетатом (15 мл x 2), промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме.

Очищали неочищенный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (12 г диоксида кремния). Элюировали соединение смесями этилацетат/гексаны (0-70%) в течение 30 минут с получением *трет*-бутил-4-бензил-3-(1-гидрокси-2-фенилэтил)пиперазин-1-карбоксилата (127,8 мг, 29%). ИЭР-МС *m/z* расчет 396,2413, эксперимент 397,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,51 минуты (способ ЖХ A).

Стадия 2: 3-[[4-[1-(4-*трет*-бутоксикарбонилпиперазин-2-ил)-2-фенилэтокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота

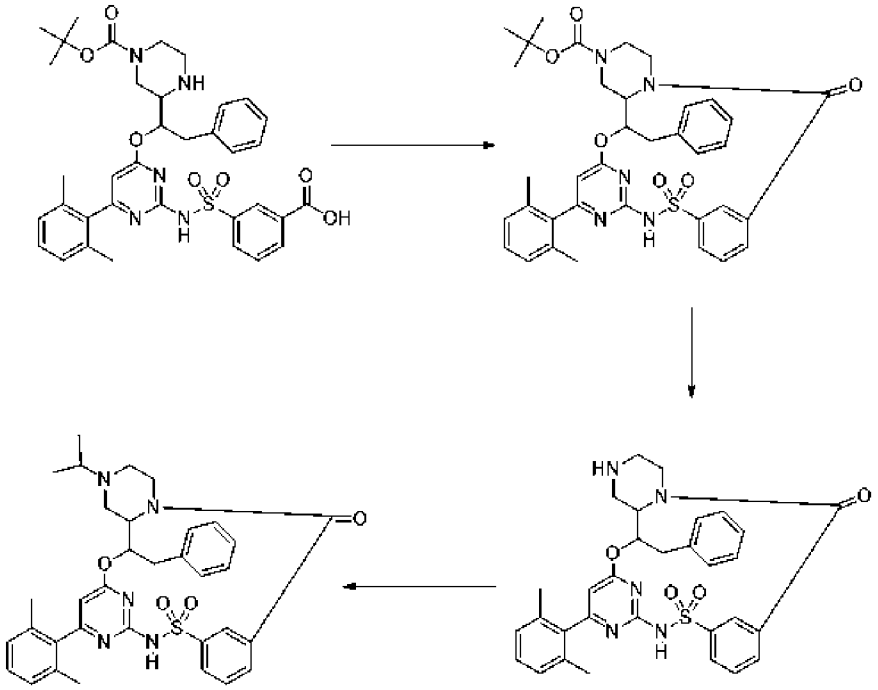


[00494] Этап 1: Перемешивали смесь *трет*-бутил-4-бензил-3-(1-гидрокси-2-фенилэтил)-пиперазин-1-карбоксилата (143,4 мг, 0,3616 ммоль), *трет*-бутоксида натрия (157,2 мг, 1,636 ммоль) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (165,7 мг, 0,3965 ммоль) в ТГФ (2 мл) при комнатной температуре в течение 20 часов. Фильтровали раствор и разбавляли фильтрат 0,5 мл MeOH, и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием 15-минутного градиента 1-99% смесей MeCN в воде (модификатор HCl) с получением 3-[[4-[1-(1-бензил-4-*трет*-бутоксикарбонилпиперазин-2-ил)-2-фенилэтокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (192,1 мг, 65%). ИЭР-МС *m/z* расчет 777,31964, эксперимент 778,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,68 минуты (способ ЖХ A).

[00495] Этап 2: Помещали продукт в MeOH (5 мл) и продували азотом в течение 5 минут, а затем обрабатывали дигидроксипалладием (99,3 мг, 0,1414 ммоль). Вакуумировали и продували азотом систему (3x), а затем перемешивали в атмосфере водорода и баллона (из баллона) в течение 4 часов. Фильтровали реакционную смесь через подложку с Целитом и концентрировали в вакууме с получением 3-[[4-[1-(4-*трет*-бутоксикарбонилпиперазин-2-ил)-2-фенилэтокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (187,3 мг, 72%). ИЭР-МС *m/z* расчет 687,27264, эксперимент 688,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,54 минуты (способ ЖХ D).

Стадия 3: *трет*-бутил-9-бензил-13-(2,6-диметилфенил)-2,17,17-триоксо-10-окса-17λ⁶-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(22),11,13,15(23),18,20-гексаен-6-карбоксилат (соединение 175), 9-бензил-13-(2,6-диметилфенил)-10-окса-17λ⁶-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(22),11,13,15(23),18,20-гексаен-2,17,17-трион (соединение 176) и 9-бензил-13-(2,6-диметилфенил)-6-(пропан-2-ил)-10-окса-17λ⁶-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-

1(22),11,13,15(23),18,20-гексаен-2,17,17-трион (соединение 174)



[00496] Этап 1: Перемешивали раствор 3-[[4-[1-(4-*трет*-бутоксикарбонилпиперазин-2-ил)-2-фенилэтокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (86,4 мг, 0,1193 ммоль), HATU (67,3 мг, 0,1770 ммоль) и DIPEA (80 мкл, 0,4593 ммоль) в ДМФА (11 мл) при комнатной температуре в течение 5 минут, а затем концентрировали в вакууме. Помещали остаток в MeOH (2 мл) и фильтровали раствор, и очищали фильтрат путем обращенно-фазовой хроматографии с использованием 15-минутного градиента 1-99% смесей MeCN в воде (модификатор HCl) с получением *трет*-бутил-9-бензил-13-(2,6-диметилфенил)-2,17,17-триоксо-10-окса-17λ^6-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(22),11,13,15(23),18,20-гексаен-6-карбоксилата (гидрохлоридная соль) (46,4 мг, 55%). ИЭР-МС *m/z* расчет 669,2621, эксперимент 670,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,96 минуты (способ ЖХ А).

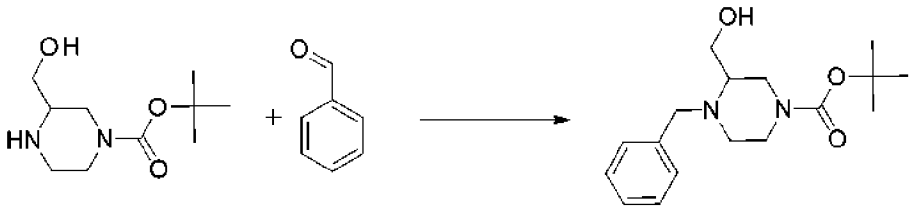
[00497] Этап 2: Помещали продукт в HCl (3 мл, 4 М, 12,00 ммоль) (в диоксане) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем концентрировали в вакууме. Фильтровали раствор и растворяли фильтрат в 1,8 мл MeOH, и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием 15-минутного градиента 1-99% смесей MeCN в воде (модификатор HCl) с получением 9-бензил-13-(2,6-диметилфенил)-10-окса-17λ^6-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(22),11,13,15(23),18,20-гексаен-2,17,17-триона (гидрохлоридная соль) (4,9 мг, 7%). ИЭР-МС *m/z* расчет 569,20966, эксперимент 570,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,14 минуты (способ ЖХ А).

[00498] Этап 3: Помещали продукт стадии 2 в уксусную кислоту (1 мл, 17,58 ммоль) и обрабатывали ацетоном (20 мкл, 0,2724 ммоль), затем триацетоксиборгидридом натрия (26,7 мг, 0,1260 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Фильтровали раствор и очищали фильтрат путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с

использованием 15-минутного градиента 1-99% смесей MeCN в воде (модификатор HCl) с получением 9-бензил-13-(2,6-диметилфенил)-6-(пропан-2-ил)-10-окса-17λ⁶-тиа-3,6,14,16,23-пентаазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(22),11,13,15(23),18,20-гексаен-2,17,17-триона (гидрохлоридная соль) (7,4 мг, 9%). ИЭР-МС *m/z* расчет 611,25665, эксперимент 612,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,3 минуты (способ ЖХ A).

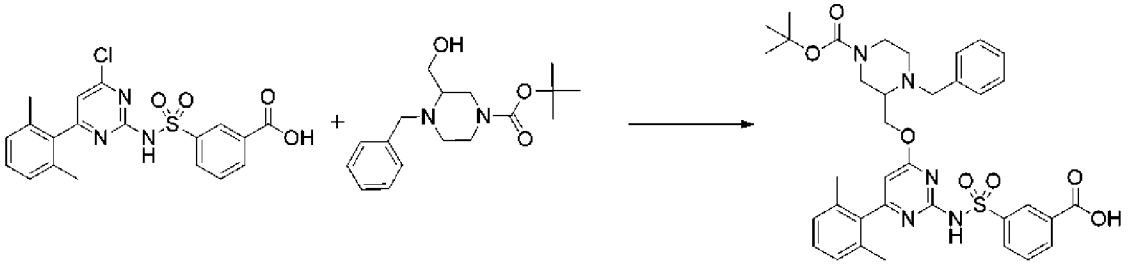
Пример 84: Получение соединения 177 и соединения 178

Стадия 1: *трет*-бутил-4-бензил-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат



[00499] Смешивали *трет*-бутил-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (7 г, 32,37 ммоль) и бензальдегид (3,9 мл, 38,37 ммоль) в ДХЭ (100 мл) с уксусной кислотой (2,5 мл, 43,96 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем охлаждали реакционную смесь до 0°C и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (9 г, 42,46 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Выливали реакционную смесь в водный бикарбонат натрия и экстрагировали 3x этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очищали полученный неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле, элюируя с градиентом 0-100% смесями этилацетата в дихлорметане, с получением *трет*-бутил-4-бензил-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (5,1 г, 51%). ИЭР-МС *m/z* расчет 306,19434, эксперимент 307,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,35 минуты, способ ЖХ D.

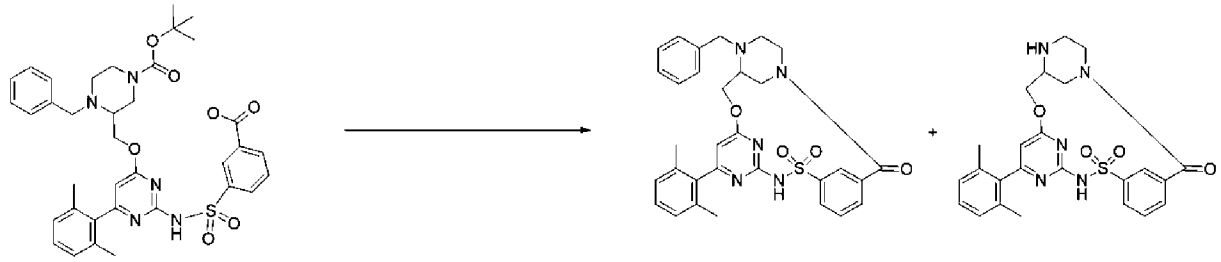
Стадия 2: 3-[[4-[(1-бензил-4-*трет*-бутоксикарбонилпиперазин-2-ил)метокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00500] Смешивали 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойную кислоту (900 мг, 2,154 ммоль) и *трет*-бутил-4-бензил-3-(гидроксиметил)-пиперазин-1-карбоксилат (870 мг, 2,839 ммоль) в безводном NMP (12 мл). Охлаждали реакционную смесь до 0°C и медленно по частям добавляли NaH (430 мг, 10,75 ммоль) в токе азота. Затем перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. После этого медленно добавляли реакционную смесь в колбу, содержащую водный хлорид аммония и этилацетат. Разделяли водный и органический слои и дополнительно экстрагировали водный слой 4x этилацетатом. Промывали объединенные органические

слои водой, солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Очищали полученное неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% смесями метанола в дихлорметане. Объединяли фракции, содержащие продукт, и концентрировали с получением 3-[[4-[(1-бензил-4-*трет*-бутоксикарбонилпиперазин-2-ил)метокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (1,103 г, 74%). ИЭР-МС *m/z* расчет 687,27264, эксперимент 684,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,54 минуты, способ ЖХ D.

Стадия 3: 18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[15,3.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 178) и 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатерацикло[15,3.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион



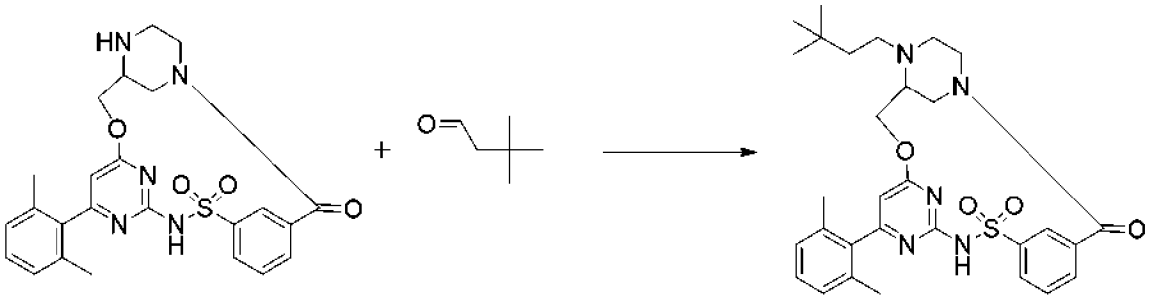
[00501] Этап 1: Смешивали 3-[[4-[(1-бензил-4-*трет*-бутоксикарбонилпиперазин-2-ил)метокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (610 мг, 0,8869 ммоль) в дихлорметане (5 мл) с HCl (5 мл, 4 М, 20,00 ммоль, в диоксане). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 90 минут, затем концентрировали в вакууме. Добавляли гексаны и второй раз концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением 3-[[4-[(1-бензилпиперазин-2-ил)метокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (дигидрохлоридная соль) (590 мг, 101%). ИЭР-МС *m/z* расчет 587,2202, эксперимент 588,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,46 минуты (способ ЖХ D).

[00502] Этап 2: Смешивали продукт в ДМФА (70 мл) с HATU (440 мг, 1,157 ммоль) и добавляли DIPEA (927 мкл, 5,322 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, затем разбавляли водой и этилацетатом и разделяли слои. Экстрагировали водный слой 2х этилацетатом, а затем промывали объединенные органические слои 2х водой, затем солевым раствором. После этого сушили органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Образовывалось значительное количество побочного димерного продукта, и использовали две колонки с силикагелем (1-10% метанола в дихлорметане, затем 0-100% этилацетата в дихлорметане) для получения 18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[15,3.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (185 мг, 37%). ИЭР-МС *m/z* расчет 569,20966, эксперимент 570,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,21 минуты (способ ЖХ A). Дополнительно очищали 12 мг навеску указанного продукта путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ACN в воде, модификатор

HCl, цикл 15 минут) с получением 18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[15,3.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (6 мг, 1%). ИЭР-МС *m/z* расчет 569,20966, эксперимент 570,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,21 минуты (способ ЖХ А).

[00503] Этап 3: Растворяли основную партию продукта этапа 2 в метаноле (15 мл) в продутой азотом пробирке (требовалась обработка ультразвуком). Добавляли дигидроксипалладий (80 мг, 0,1139 ммоль) и через реакционную смесь барботировали газообразный водород из баллона в течение 15 минут, после чего перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов при подключенном баллоне с водородом. Затем продували реакционный сосуд азотом, фильтровали содержимое через Целит и концентрировали с получением в виде белого твердого вещества 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[15,3.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (94 мг, 22%). ИЭР-МС *m/z* расчет 479,16272, эксперимент 480,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,32 минуты (способ ЖХ D).

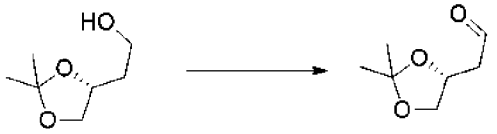
Стадия 4: 18-(3,3-диметилбутил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[15,3.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 177)



[00504] Смешивали 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[15,3.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (12 мг, 0,02502 ммоль) в уксусной кислоте (0,5 мл) с 3,3-диметилбутаналем (13 мг, 0,1298 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 5 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (примерно 31,81 мг, 0,1501 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 20 минут. Затем разбавляли реакционную смесь 0,2 мл метанола, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-40% ACN или 1-70%, цикл 15 минут, HCl в качестве модификатора) с получением 18-(3,3-диметилбутил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[15,3.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (6 мг, 38%). ИЭР-МС *m/z* расчет 563,25665, эксперимент 564,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,16 минуты; способ ЖХ А.

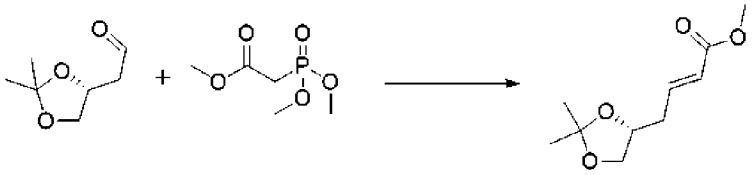
Пример 85: Получение соединения 179, соединения 180 и соединения 181

Стадия 1: 2-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]ацетальдегид



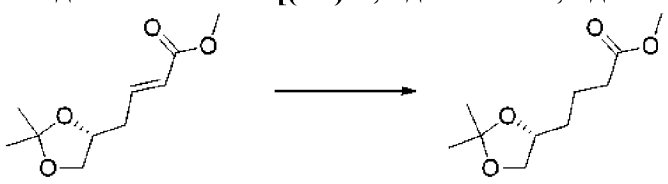
[00505] В суспензию активированных молекулярных сит (4Å, 16 г) в сухом дихлорметане (150 мл) медленно добавляли хлорхромат пиридиния (16 г, 74,227 ммоль). Растворяли коммерчески доступный 2-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]этанол (3 г, 20,522 ммоль) в дихлорметане (15 мл) и добавляли в полученную выше смесь, которую перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Затем разбавляли смесь диэтиловым эфиром (150 мл), фильтровали через силикагель и концентрировали при пониженном давлении с получением чистого 2-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]ацетальдегида (2,05 г, 69%) в виде бесцветного маслянистого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,84-9,78 (m, 1H), 4,65-4,42 (m, 1H), 4,25-4,10 (m, 1H), 3,64-3,54 (m, 1H), 2,94-2,78 (m, 1H), 2,72-2,58 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

Стадия 2: метил-(*E*)-4-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]бут-2-еноат



[00506] В суспензию гидрида натрия (830 мг, 20,752 ммоль) в тетрагидрофуране (35 мл) по каплям добавляли метил-2-диметоксифосфорилацетат (3,3750 г, 3 мл, 18,533 ммоль) при 0°C в атмосфере азота и интенсивно перемешивали смесь с белой взвесью при 0°C в течение 30 минут. Затем по каплям добавляли раствор 2-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]ацетальдегида (2,3 г, 15,954 ммоль) в тетрагидрофуране (23 мл) при 0°C и перемешивали объединенную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Разбавляли смесь водой (25 мл), а затем экстрагировали диэтиловым эфиром (50 мл). Промывали полученную органическую фазу солевым раствором (50 мл) и сушили над сульфатом натрия. Очищали неочищенный остаток путем колоночной хроматографии (80 г, дихлорметан/диэтиловый эфир: 3/7) с получением метил-(*E*)-4-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]бут-2-еноата (2,8 г, 88%) в виде бесцветного маслянистого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 6,95 (dt, *J*=15,7, 7,1 Гц, 1H), 6,00-5,84 (m, 1H), 4,32-4,12 (m, 1H), 4,11-4,00 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,59 (dd, *J*=8,2, 6,8 Гц, 1H), 2,60-2,37 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,36 (s, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 200,1049, эксперимент 201,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,69 минуты, способ ЖХ К.

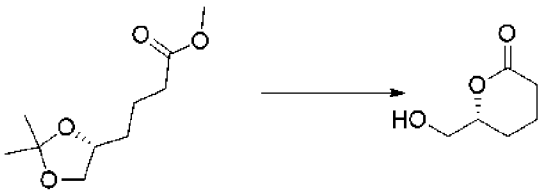
Стадия 3: метил-4-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]бутаноат



[00507] Растворяли метил-(*E*)-4-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]бут-2-еноат (3 г, 14,983 ммоль) в этилацетате (75 мл), а затем добавляли 10% палладий на углеродной

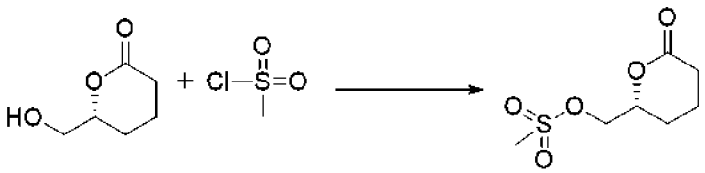
подложке (800 мг, 0,7517 ммоль). Барботировали полученную смесь водородом в течение 15 минут, а затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода из баллона в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал полную конверсию исходного вещества. Фильтровали неочищенную смесь через Целит, промывали этилацетатом (75 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]бутаноата (2,9 г, 96%) в виде бесцветного маслянистого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 4,27-3,87 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,53 (t, *J*=6,9 Гц, 1H), 2,51-2,26 (m, 2H), 1,84-1,52 (m, 4H), 1,41 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

Стадия 4: (6*R*)-6-(гидроксиметил)тетрагидропиран-2-он



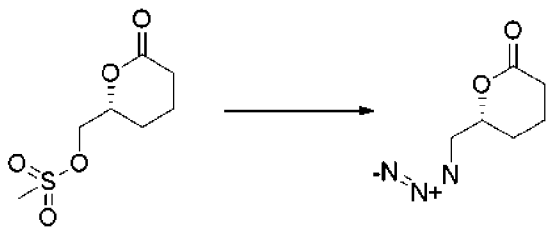
[00508] В раствор метил-4-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]бутаноата (3,5 г, 17,305 ммоль) в ацетонитриле (339,99 мл) добавляли активированные 4 Å молекулярные сита (5 г), смолу Amberlyst 15 Hydrogen (5 г). Интенсивно перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 48 часов. Отслеживали прохождение взаимодействия путем ТСХ. Затем фильтровали смесь и упаривали при пониженном давлении. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (40 г; элюировали EtOAc) с получением (6*R*)-6-(гидроксиметил)тетрагидропиран-2-она (1,15 г, 51%) в виде бесцветного маслянистого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 4,49-4,36 (m, 1H), 3,89-3,75 (m, 1H), 3,73-3,62 (m, 1H), 2,71-2,56 (m, 1H), 2,55-2,35 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 1H), 2,05-1,85 (m, 3H), 1,80-1,65 (m, 1H).

Стадия 5: [(2*R*)-6-оксотетрагидропиран-2-ил]метил-метансульфонат



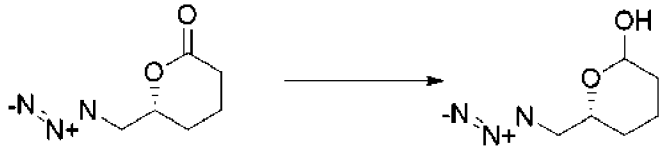
[00509] В раствор (6*R*)-6-(гидроксиметил)тетрагидропиран-2-она (1,1 г, 8,4523 ммоль) в дихлорметане (33 мл) добавляли триэтиламин (1,7424 г, 2,4 мл, 17,219 ммоль) при комнатной температуре и метансульфонилхлорид (1,1840 г, 0,8 мл, 10,336 ммоль) при комнатной температуре, а затем перемешивали полученную смесь при указанной температуре в течение 1 часа. Разбавляли полученную смесь дихлорметаном (50 мл) и гасили реакцию насыщенным водным раствором NaCl (50 мл). Экстрагировали водный слой дихлорметаном (2X 50 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка путем колоночной хроматографии на силикагеле (40 г, гептаны/этилацетат=1:3) приводила к получению [(2*R*)-6-оксотетрагидропиран-2-ил]метил-метансульфоната (1,5 г, 85%) в виде бесцветного маслянистого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 4,71-4,51 (m, 1H), 4,44-4,26 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,74-2,41 (m, 2H), 2,11-1,89 (m, 3H), 1,84-1,66 (m, 1H).

Стадия 6: (6*R*)-6-(азидометил)тетрагидропиран-2-он



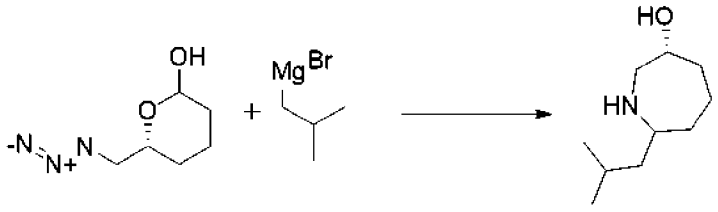
[00510] В раствор [(2*R*)-6-оксотетрагидропиран-2-ил]метил-метансульфоната (1,5 г, 7,2035 ммоль) в диметилформамиде (30 мл) добавляли азид натрия (700 мг, 10,768 ммоль) при комнатной температуре, а затем перемешивали полученную смесь при 90°C в течение 2 часов. Гасили реакцию водой (50 мл) при 0°C. Экстрагировали водный слой диэтиловым эфиром (2X 50 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка путем колоночной хроматографии на силикагеле (40 г, гептан/EtOAc=1:3) приводила к получению (6*R*)-6-(азидометил)тетрагидропиран-2-она (800 мг, 72%) в виде бесцветного маслянистого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 4,53-4,38 (m, 1H), 3,59-3,40 (m, 2H), 2,73-2,57 (m, 1H), 2,56-2,35 (m, 1H), 2,08-1,83 (m, 3H), 1,81-1,62 (m, 1H).

Стадия 7: (6*R*)-6-(азидометил)тетрагидропиран-2-ол



[00511] В раствор (-70°C) (6*R*)-6-(азидометил)тетрагидропиран-2-она (800 мг, 5,1561 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) медленно добавляли раствор гидрида диизобутилалюминия (5,5 мл, 1 М, 5,5000 ммоль) в гексанах. Перемешивали смесь в течение 45 минут при -70°C. Добавляли еще одну порцию раствора гидрида диизобутилалюминия (1,6 мл, 1 М, 1,6000 ммоль) в гексанах и перемешивали смесь при -60°C в течение по меньшей мере 6 часов. Затем гасили реакцию, добавляя воду (15 мл) при -60°C при интенсивном перемешивании. Оставляли нагреваться до комнатной температуры и добавляли 0,5 М HCl (25 мл) и дихлорметан (75 мл). Отделяли органический слой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (40 г, этилацетат) с получением (6*R*)-6-(азидометил)-тетрагидропиран-2-ола (710 мг, 88%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

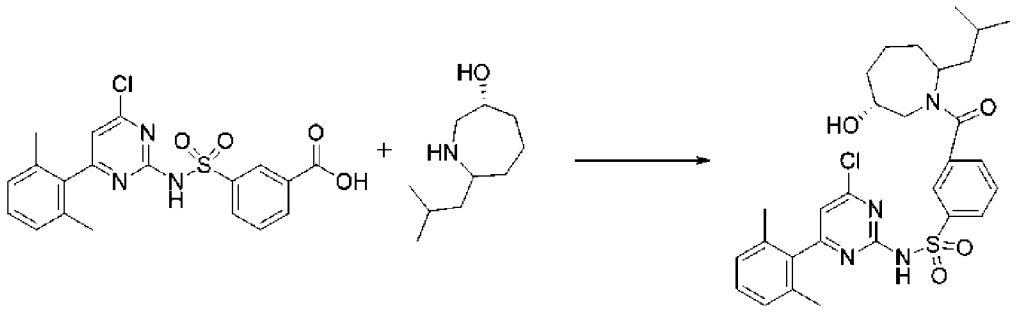
Стадия 8: (3*R*)-7-изобутилазепан-3-ол



[00512] В раствор (6*R*)-6-(азидометил)тетрагидропиран-2-ола (700 мг, 4,4538 ммоль) в метаноле (14 мл) добавляли триметилфосфин (9 мл, 1 М, 9,0000 ммоль) в толуоле в атмосфере азота. После израсходования исходного вещества (обнаруживали путем ТСХ,

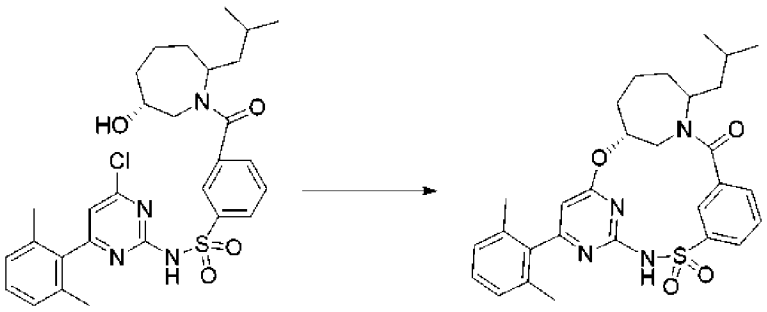
элюент: гептан/EtOAc=1/1, об./об.) и образованием промежуточного имина (обнаруживали путем ТСХ, элюент: EtOAc/MeOH=10/1, об./об.) концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении и дважды упаривали остаток совместно с толуолом (15 мл). Собирали продукт в смеси безводного тетрагидрофурана (14 мл) и толуола (14 мл), а затем добавляли бром(изобутил)магний (12 мл, 2 М, 24,000 ммоль) в диэтиловом эфире при 0°C в атмосфере азота. После израсходования промежуточного имина гасили реакцию насыщенным хлоридом аммония (50 мл). Экстрагировали водный слой диэтиловым эфиром (3х 50 мл), сушили объединенные органические фазы над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Растворяли неочищенный остаток в растворе HCl в метаноле (3 мл, 3 М, 9,0000 ммоль), а затем перемешивали в течение 2 часов, после чего концентрировали в вакууме с получением (3*R*)-7-изобутилазепан-3-ола (гидрохлоридная соль) (800 мг, 86%) в виде коричневатого твердого вещества; ИЭР-МС *m/z* расчет 171,1623, эксперимент 172,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,25 минуты, способ ЖХ K.

Стадия 9: *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-[(6*R*)-6-гидрокси-2-изобутилазепан-1-карбонил]бензолсульфонамид



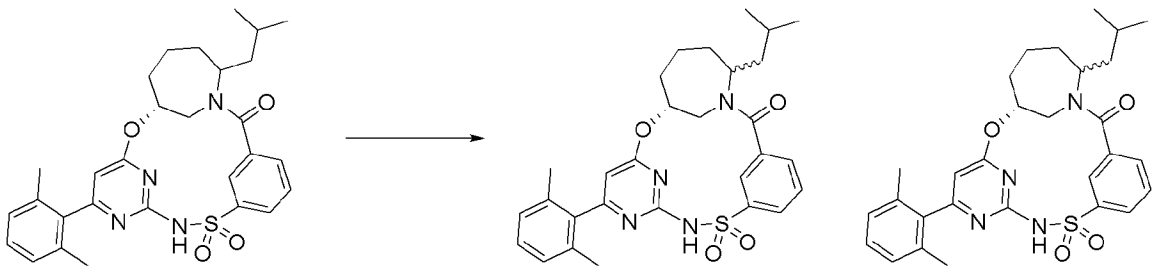
[00513] Растворяли 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойную кислоту (550 мг, 1,3162 ммоль) в диметилформамиде (22 мл). Барботировали смесь азотом в течение 15 минут, а затем добавляли HATU (600 мг, 1,5780 ммоль) и триэтиламин (435,60 мг, 0,6 мл, 4,3048 ммоль), а после них (3*R*)-7-изобутилазепан-3-ол (гидрохлоридная соль) (300 мг, 1,4441 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. Разбавляли реакционную смесь диэтиловым эфиром (50 мл) и промывали водной HCl (1 М, 2× 50 мл) и солевым раствором (2× 50 мл). Сушили органический слой над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-[(6*R*)-6-гидрокси-2-изобутилазепан-1-карбонил]-бензолсульфонамида (650 мг, 86%) в виде беловатой твердой пены; ИЭР-МС *m/z* расчет 570,2068, эксперимент 571,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,12 минуты, способ ЖХ K.

Стадия 10: (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,22-тетраазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион (соединение 181)



[00514] Растворяли *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-[(6*R*)-6-гидрокси-2-изобутилазепан-1-карбонил]бензолсульфонамид (950 мг, 1,6634 ммоль) в тетрагидрофуране (95 мл), а затем добавляли *трет*-бутоксид натрия (960 мг, 9,9892 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 24 часов. Разбавляли реакционную смесь EtOAc (50 мл) и промывали водной HCl (1 М, 1× 25 мл) и солевым раствором (2× 25 мл). Сушили органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем хроматографии на 40-граммовой колонке с силикагелем, элюируя смесью EtOAc/гексан (9/1), с получением 110 мг целевого продукта (чистота 87% согласно ЖХМС), а затем очищали полученный продукт путем препаративной ВЭЖХ с получением (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,22-тетраазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (40 мг, 4%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,40 (ушир.s., 1H), 7,82 (d, *J*=6,5 Гц, 1H), 7,60 (t, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,53-7,42 (m, 1H), 7,31-7,19 (m, 1H), 7,16-7,06 (m, 2H), 6,29-6,03 (m, 1H), 5,60-5,32 (m, 1H), 4,65-4,38 (m, 1H), 3,28-3,17 (m, 1H), 3,10-2,95 (m, 1H), 2,33-2,20 (m, 2H), 2,13-1,92 (m, 6H), 1,91-1,70 (m, 2H), 1,67-1,28 (m, 6H), 0,93 (d, *J*=6,5 Гц, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 534,2301, эксперимент 535,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,34 минуты, способ ЖХ U.

Стадия 11: (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,22-тетраазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион, диастереомер 1 (соединение 180), и (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,22-тетраазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-трион, диастереомер 2 (соединение 179)



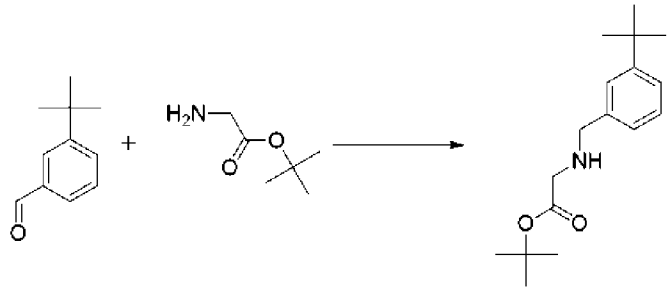
Диастереомер 1 Диастереомер 2

[00515] Разделяли 6,6-диоксид (31*R*)-16-(2,6-диметилфенил)-37-изобутил-2-окса-6-

тиа-7-аза-3(3,1)-азепана-1(4,2)-пиримидина-5(1,3)-бензациклогептафан-4-она (36,1 мг, 0,06752 ммоль) (смесь диастереомеров) способом нормально-фазовой СФХ-МС на колонке AS-H (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), реализуемой Chiral Technologies (№ партии: 20945) с использованием цикла с двойным градиентом 5-40% подвижной фазы B в течение 17,5 минуты. Подвижная фаза A=CO_2. Подвижная фаза B=MeOH (20 мМ NH_3). Расход=5-15% MeOH [20 мМ NH_3] 80 мл/мин, 15-80% MeOH [20 мМ NH_3] 40 мл/мин. Объем пробы=переменный, и температура колонки=40°C, с получением: элюируемого первым диастереомера 1, (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,22-тетраазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (17,1 мг, 95%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,90 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,26 (s, 1H), 3,05 (d, *J*=16,6 Гц, 1H), 2,25 (s, 2H), 2,03 (s, 6H), 1,77 (s, 1H), 1,61 (s, 2H), 1,45 (s, 2H), 1,36 (s, 2H), 1,20 (d, *J*=44,8 Гц, 1H), 0,94 (d, *J*=6,3 Гц, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 534,2301, эксперимент 535,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,95 минуты (способ ЖХ A); и элюируемого вторым диастереомера 2, (16*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-20-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,22-тетраазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3(23),4,6,10(22),11,13-гексаен-2,8,8-триона (6,5 мг, 36%) ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,41 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,25 (s, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,25 (s, 2H), 2,02 (s, 6H), 1,80 (s, 1H), 1,58 (s, 2H), 1,45 (s, 2H), 1,36 (s, 2H), 1,25 (s, 1H), 1,16 (s, 1H), 0,94 (s, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 534,2301, эксперимент 535,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,97 минуты (цикл 3 минуты) (способ ЖХ A).

Пример 86: Получение соединения 182 и соединения 183

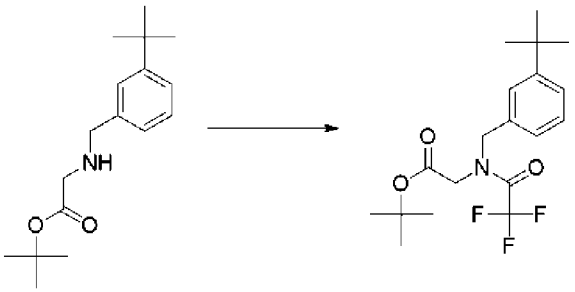
Стадия 1: *трет*-бутил-2-[(3-*трет*-бутилфенил)метиламино]ацетат



[00516] Растворяли 3-*трет*-бутилбензальдегид (3,1742 г, 19,566 ммоль) в ДХЭ (100 мл), добавляли *трет*-бутил-2-аминоацетат (гидрохлоридная соль) (3,28 г, 19,566 ммоль) и ТЭА (2,1779 г, 2,9999 мл, 21,523 ммоль) и перемешивали смесь в течение 30 минут при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (6,4275 г, 30,327 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 24 часов. Гасили реакцию насыщенным карбонатом калия (50 мл) и разделяли слои. Промывали водный слой хлороформом (2×50 мл), объединяли органические фракции, сушили над сульфатом натрия и упаривали, очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-20% смесей гексаны-этилацетат с получением *трет*-бутил-2-[(3-*трет*-бутилфенил)метиламино]ацетата (3,753 г, 62%) в виде желтого маслянистого вещества.

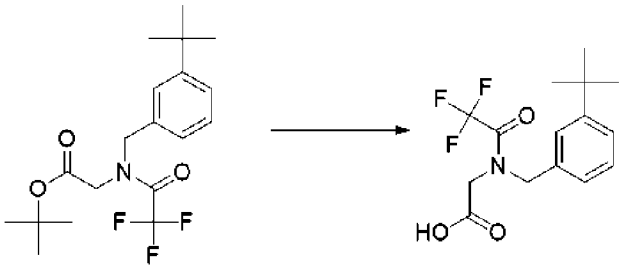
ИЭР-МС *m/z* расчет 277,2042, эксперимент 278,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,49 минуты, способ ЖХ Т.

Стадия 2: *трет*-бутил-2-[(3-*трет*-бутилфенил)метил-(2,2,2-трифторацетил)-амино]ацетат



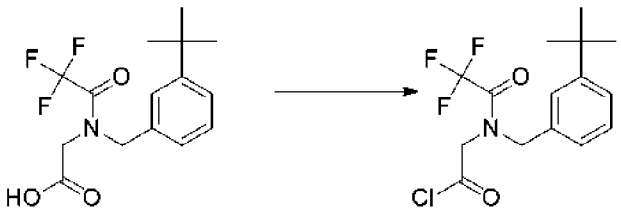
[00517] В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-2-[(3-*трет*-бутилфенил)метиламино]-ацетата (3,753 г, 13,529 ммоль) и ТЭА (2,7380 г, 3,7713 мл, 27,058 ммоль) в ДХМ (50 мл) по каплям добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (3,1257 г, 2,0686 мл, 14,882 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли насыщенный хлорид аммония (50 мл), отделяли водную фазу и экстрагировали хлороформом (2×20 мл). Объединяли органические фракции, сушили над сульфатом натрия и упаривали, и очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-10% смесей гексаны-этилацетат с получением *трет*-бутил-2-[(3-*трет*-бутилфенил)метил-(2,2,2-трифторацетил)амино]ацетата (4,82 г, 86%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,48-7,12 (m, 3H), 7,03 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 4,72 (d, *J*=6,8 Гц, 2H), 4,01-3,71 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,32 (s, 9H).

Стадия 3: 2-[(3-*трет*-бутилфенил)метил-(2,2,2-трифторацетил)амино]-уксусная кислота



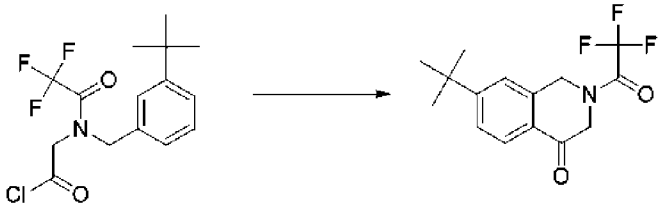
[00518] Растворяли *трет*-бутил-2-[(3-*трет*-бутилфенил)метил-(2,2,2-трифторацетил)-амино]ацетат (4,82 г, 12,908 ммоль) в смеси ТФУК (37,000 г, 25 мл, 324,50 ммоль) и ДХМ (25 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем упаривали смесь с получением 2-[(3-*трет*-бутилфенил)метил-(2,2,2-трифторацетил)-амино]уксусной кислоты (3,83 г, 85%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 317,1239, эксперимент 318,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,14 минуты, способ ЖХ Т.

Стадия 4: 2-[(3-*трет*-бутилфенил)метил-(2,2,2-трифторацетил)амино]-ацетилхлорид



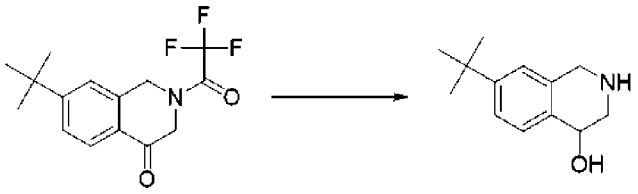
[00519] Растворяли 2-[(3-*трет*-бутилфенил)метил-(2,2,2-трифторацетил)амино]-уксусную кислоту (4,3 г, 13,552 ммоль) в ДХМ (80 мл) в атмосфере аргона и добавляли тионилхлорид (2,4184 г, 1,4746 мл, 20,328 ммоль). Кипятили смесь с обратным холодильником в течение 5 часов и упаривали в вакууме с получением неочищенного 2-[(3-*трет*-бутилфенил)метил-(2,2,2-трифтороацетил)амино]ацетилхлорида (4,5 г, 89%) в виде беловатого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,55-7,10 (m, 3H), 7,10-6,85 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 1,32 (s, 9H).

Стадия 5: 7-*трет*-бутил-2-(2,2,2-трифторацетил)-1,3-дигидроизохинолин-4-он



[00520] Растворяли 2-[(3-*трет*-бутилфенил)метил-(2,2,2-трифторацетил)амино]-ацетилхлорид (4,5 г, 13,403 ммоль) в ДХМ (150 мл) в атмосфере аргона, охлаждали раствор до -78°C и добавляли $AlCl_3$ (6,2550 г, 46,910 ммоль) за один раз. Оставляли смесь медленно нагреваться до -10°C, затем охлаждали до -30°C и по каплям добавляли HCl (100 мл, 3 М, 300,00 ммоль). Оставляли смесь нагреваться до 0°C, разделяли слои и экстрагировали водный слой ДХМ (2×50 мл). Объединяли органические фракции, сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением неочищенного 7-*трет*-бутил-2-(2,2,2-трифторацетил)-1,3-дигидроизохинолин-4-она (4 г, 94%), который использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС *m/z* расчет 299,1133, эксперимент 300,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,27 минуты, способ ЖХ Т.

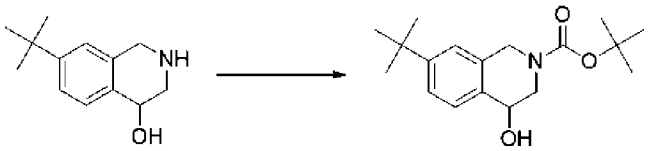
Стадия 6: 7-*трет*-бутил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ол



[00521] Растворяли 7-*трет*-бутил-2-(2,2,2-трифторацетил)-1,3-дигидроизохинолин-4-он (4 г, 13,365 ммоль) в этаноле (100 мл) и по частям добавляли боргидрид натрия (1,5169 г, 1,6052 мл, 40,095 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов, добавляли насыщенный бикарбонат натрия (50 мл) и экстрагировали смесь хлороформом (3×50 мл). Объединяли органические фракции, упаривали и очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-10% смесей дихлорметан-метанол с получением 7-*трет*-бутил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ола

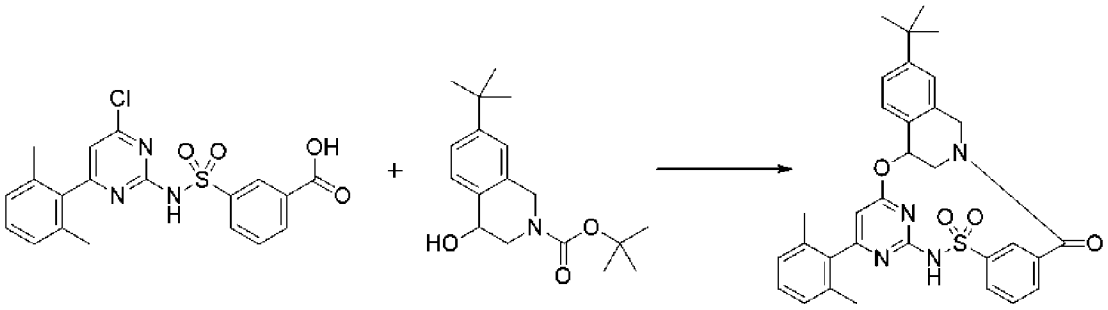
(2,513 г, 87%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 205,1467, эксперимент 206,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,93 минуты, способ ЖХ Т.

Стадия 7: *трет*-бутил-7-*трет*-бутил-4-гидрокси-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбоксилат



[00522] Растворяли 7-*трет*-бутил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ол (2,513 г, 12,241 ммоль) в ДХМ (100 мл), добавляли NaOH (8,7412 г, 50 мл, 15% (масс./масс.), 32,782 ммоль), затем *трет*-бутоксикарбонил-*трет*-бутил-карбонат (2,6716 г, 2,8122 мл, 12,241 ммоль). Интенсивно перемешивали смесь в течение 2 часов, разделяли фазы и экстрагировали водный слой ДХМ (2×20 мл). Объединяли органические фракции, сушили над сульфатом натрия и упаривали, очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-20% смесей гексаны-этилацетат с получением *трет*-бутил-7-*трет*-бутил-4-гидрокси-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбоксилата (3,045 г, 78%). ИЭР-МС *m/z* расчет 305,1991, эксперимент 306,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,65 минуты. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,35 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,26 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,41 (d, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,52 (d, *J*=13,9 Гц, 3H), 3,72 (dd, *J*=12,8, 4,4 Гц, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,27 (s, 9H). способ ЖХ Т.

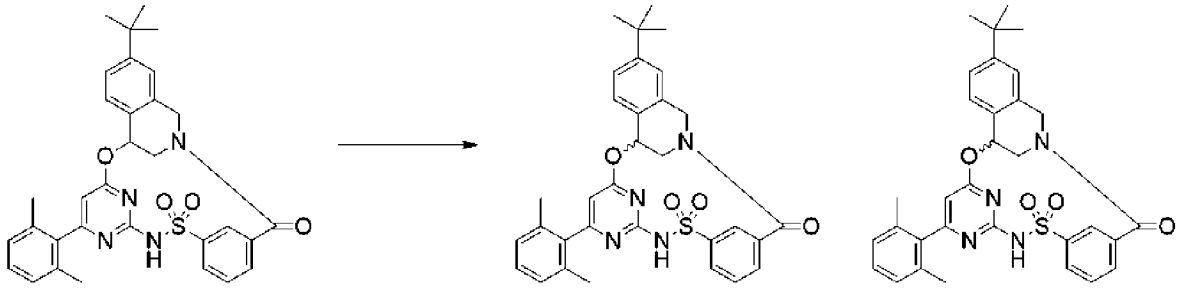
Стадия 8: 20-*трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,25-тетраазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10,12,14(25),17,19,21-нонаен-2,8,8-трион



[00523] В 20 мл пробирке растворяли *трет*-бутил-7-*трет*-бутил-4-гидрокси-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбоксилат (353,8 мг, 1,111 ммоль) в диоксане (3,0 мл), после чего добавляли раствор HCl в диоксане (3,0 мл, 4,0 М, 12,00 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, затем при 70°C в течение 1 часа. Затем охлаждали полученную смесь до комнатной температуры, после чего выпаривали ее досуха в вакууме с получением желтого твердого вещества. Использовали полученное промежуточного соединение на следующей стадии без дополнительной очистки. В 20 мл пробирке смешивали продукт с ТГФ (3,0 мл), после чего добавляли NaOtBu (498,3 мг, 5,185 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 10 минут, после чего охлаждали до 0°C. Затем добавляли 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (550 мг, 1,316

ммоль) и перемешивали полученную смесь при 0°C в течение 30 минут и при комнатной температуре в течение 30 минут. В отдельной 20 мл пробирке готовили раствор HATU (845,2 мг, 2,223 ммоль) в ДМФА (6,0 мл). По каплям добавляли полученную выше смесь субстрата в полученный раствор HATU и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем гасили реакцию 1 н. раствором HCl (30 мл) и разбавляли смесь этилацетатом (120 мл). Разделяли слои и промывали органический слой 1 н. раствором HCl (40 мл), водой (40 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме с получением ~600 мг желтого твердого вещества. Очистка путем хроматографии на силикагеле (24 г колонка с диоксидом кремния) с использованием градиентного элюирования 1-70% смесями этилацетата в гексанах приводила к получению 20-*трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,25-тетраазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10,12,14(25),17,19,21-нонаен-2,8,8-триона (90,7 мг, 14%). ИЭР-МС *m/z* расчет 568,2144, эксперимент 569,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,97 минуты, способ ЖХ А.

Стадия 9: 20-*трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,25-тетраазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10,12,14(25),17,19,21-нонаен-2,8,8-трион, пик 1 (соединение 182), и 20-*трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,25-тетраазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10,12,14(25),17,19,21-нонаен-2,8,8-трион, пик 2 (соединение 183)

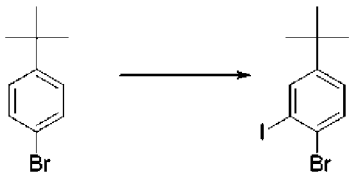


[00524] В 3 мл пробирке растворяли 20-*трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,25-тетраазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10,12,14(25),17,19,21-нонаен-2,8,8-трион (90,7 мг, 0,1595 ммоль) в смеси MeCN (2,5 мл) и ДМСО (2,5 мл) до достижения примерно 20 мг/мл концентрации. Разделяли энантиомеры способом очистки путем СФХ с использованием колонки (R, R)-Whelk-O (250 × 10 мм, размер частиц 5 мкм) при 40°C и подвижной фазы 34% MeCN:MeOH (+ 20 мМ NH_3) + 66% CO_2, расход 70 мл/мин, объем пробы 500 мкл, и давление 100 бар (10 МПа). Собранные партии обозначали «пик 1» (27 мг) и «пик 2» (18 мг). Повторно очищали указанные продукты по отдельности путем обращенно-фазовой препаративной хроматографии на колонке C_{18} с градиентным элюированием 1-99% смесями ацетонитрила в воде, содержащими 5 мМ хлороводородной кислоты, с получением: пика 1, 20-*трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,25-тетраазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10,12,14(25),17,19,21-нонаен-2,8,8-триона (19,6 мг, 22%). ИЭР-МС *m/z* расчет 568,2144, эксперимент 569,5

$(M+1)^+$; время удерживания: 1,97 минуты (способ ЖХ А); 3,04 минуты (способ с использованием хиральной колонки RR 5-мин); 2,08 минуты (способ с использованием хиральной колонки AS-3 5-мин); 2,79 минуты (способ с использованием хиральной колонки LUX-4 5-мин); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,45-11,78 (ушир.d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,05-7,92 (m, 1H), 7,87-7,62 (m, 2H), 7,53 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,43 (d, *J*=1,9 Гц, 1H), 7,39 (dd, *J*=8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,27 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,14 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,68-6,32 (m, 2H), 5,28 (d, *J*=17,3 Гц, 1H), 4,44 (d, *J*=17,3 Гц, 1H), 4,09 (dd, *J*=13,0, 4,4 Гц, 1H), 3,13 (dd, *J*=13,0, 10,7 Гц, 1H), 2,25-1,99 (ушир.s, 6H), 1,31 (s, 9H); и пика 2, 20-*трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,25-тетраазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10,12,14(25),17,19,21-нонаен-2,8,8-триона (12,4 мг, 14%). ИЭР-МС *m/z* расчет 568,2144, эксперимент 569,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,97 минуты (способ ЖХ А); 3,25 минуты (способ с использованием хиральной колонки RR 5-мин); 2,33 минуты (способ с использованием хиральной колонки AS-3 5-мин); 3,12 минуты (способ с использованием хиральной колонки LUX-4 5-мин); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,71-11,61 (ушир.d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,05-7,92 (m, 1H), 7,86-7,65 (m, 2H), 7,53 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,43 (d, *J*=1,9 Гц, 1H), 7,39 (dd, *J*=8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,27 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,14 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,65-6,31 (m, 2H), 5,28 (d, *J*=17,4 Гц, 1H), 4,44 (d, *J*=17,3 Гц, 1H), 4,09 (dd, *J*=13,2, 4,6 Гц, 1H), 3,13 (dd, *J*=13,0, 10,7 Гц, 1H), 2,25-1,99 (ушир.s, 6H), 1,31 (s, 9H).

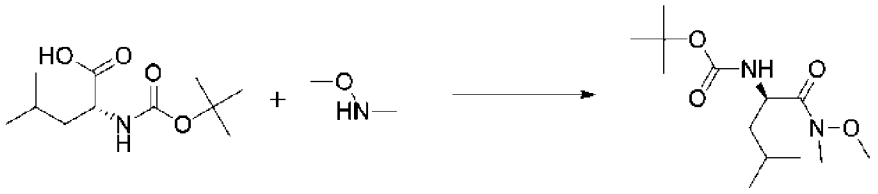
Пример 87: Получение соединения 184 и соединения 185

Стадия 1: 1-бром-4-*трет*-бутил-2-йодбензол



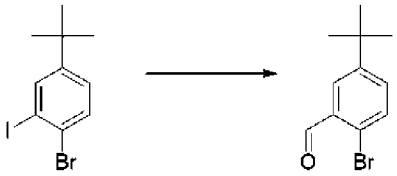
[00525] В раствор 1-бром-4-*трет*-бутилбензола (100 г, 469,23 ммоль) в ТФУК (1,5000 л) по частям добавляли NIS (110,85 г, 492,69 ммоль) при комнатной температуре. Оставляли реакционную смесь перемешиваться на 4 часа, после чего удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Разбавляли неочищенный остаток водой (500 мл) и EtOAc (500 мл). Трижды экстрагировали водный слой EtOAc (3×1 л). Промывали объединенные органические слои бикарбонатом натрия (1 л), водой (1 л) и солевым раствором (1 л), затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Растворяли полученный неочищенный остаток в гексанах и пропускали через подложку с силикагелем. Трижды промывали подложку с силикагелем гексанами (3х 500 мл), концентрировали полученный остаток с получением 1-бром-4-*трет*-бутил-2-йодбензола (158,86 г, 98%).^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,84 (s, 1H), 7,58-7,40 (m, 1H), 7,29-7,08 (m, 1H), 1,28 (s, 9H).

Стадия 2: *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[метокси(метил)карбамоил]-3-метилбутил]карбамат



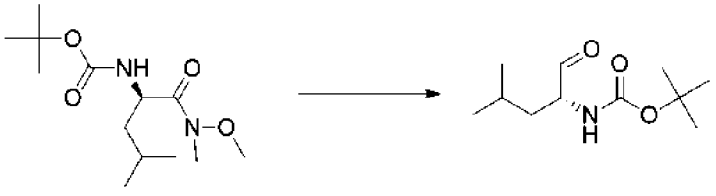
[00526] Растворяли (2*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-метилпентановую кислоту (20 г, 86,472 ммоль), EDC (24,866 г, 129,71 ммоль) и HOBt (17,527 г, 129,71 ммоль) в ДХМ (200 мл) и охлаждали до 0°C. Затем добавляли *N*-метоксиметанамин (7,9231 г, 129,71 ммоль) и DIPEA (22,351 г, 30,123 мл, 172,94 ммоль). Оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре на ночь и гасили реакцию водой (100 мл). Разделяли слои и трижды экстрагировали водный слой ДХМ (50 мл), и сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной флэш-хроматографии с использованием 0-50% смесей гексаны:диэтиловый эфир в качестве элюента с получением *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[метокси(метил)карбамоил]-3-метилбутил]карбамата (15,62 г, 63%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 274,1893, эксперимент 275,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,04 минуты, способ ЖХ Т.

Стадия 3: 2-бром-5-*трет*-бутилбензальдегид



[00527] В раствор 1-бром-4-*трет*-бутил-2-йодбензола (235,93 г, 695,94 ммоль) в сухом ТГФ (2 л) по каплям добавляли i-PrMgBr (1,6 л, 1 М, 1,6000 моль) при -78°C. Перемешивали раствор при указанной температуре в течение 4,5 часа. В раствор добавляли ДМФА (203,48 г, 215,55 мл, 2,7838 моль) при -78°C и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при указанной температуре, после чего оставляли нагреваться до комнатной температуры на ночь. Гасили реакцию в растворе водой (1 л), отделяли водный слой и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×1 л). Промывали органические слои солевым раствором (1 л) и сушили над сульфатом натрия. Очищали органический остаток путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0-2% смесями гексаны-диэтиловый эфир, с получением 2-бром-5-*трет*-бутилбензальдегида (122,09 г, 73%). ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 10,36 (s, 1H), 7,94 (d, *J*=2,5 Гц, 1H), 7,57 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,50 (d, *J*=2,5 Гц, 1H), 1,33 (s, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 240,01498, время удерживания: 3,34 минуты; способ ЖХ Т.

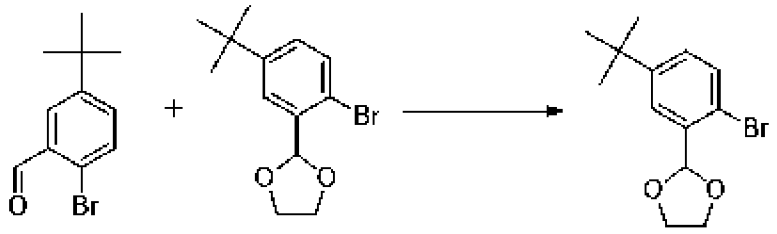
Стадия 4: *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-формил-3-метилбутил]карбамат



[00528] Растворяли *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[метокси(метил)карбамоил]-3-

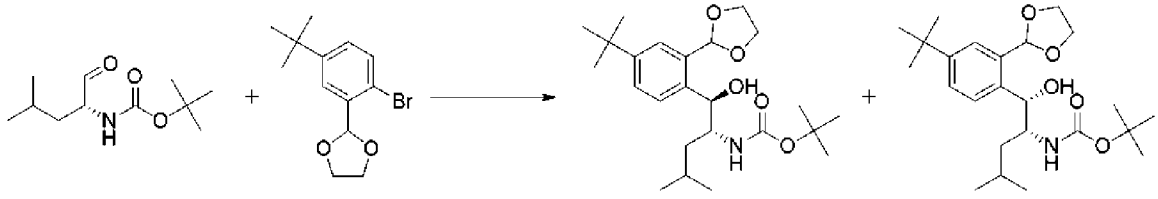
метилбутил]карбамат (31,881 г, 116,20 ммоль) в ТГФ (750 мл) и охлаждали до 0°C. Затем медленно добавляли LAH (2,6462 г, 69,720 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 часов, затем гасили реакцию 200 мл насыщенного раствора соли Рошелля. Оставляли реакционную смесь перемешиваться на ночь, пока смесь не становилась двухфазной, и водный слой был слегка мутным. Разделяли слои и дважды экстрагировали водный слой диэтиловым эфиром (200 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия и концентрировали. Наносили неочищенный остаток в сухом виде в силикагель и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (0-15% гексаны:диэтиловый эфир). Анализ фракций путем ТСХ (окрашивание $KMnO_4$) показал надлежащие фракции, которые собирали с получением *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-формил-3-метилбутил]карбамата (15 г, 48%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) d 9,58 (s, 1H), 5,02-4,87 (m, 1H), 4,33-4,12 (m, 1H), 1,92-1,54 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 0,96 (dd, *J*=6,5, 1,5 Гц, 6H).

Стадия 5: 2-(2-бром-5-*трет*-бутилфенил)-1,3-диоксолан



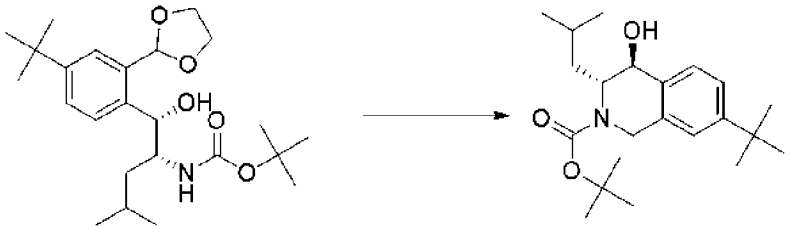
[00529] В раствор 2-бром-5-*трет*-бутилбензальдегида (49,29 г, 204,42 ммоль) в EtOH (492,90 мл) добавляли боргидрид натрия (9,2803 г, 9,8204 мл, 245,30 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при указанной температуре в течение 1 часа, после чего гасили реакцию, медленно добавляя воду. Концентрировали раствор в вакууме для удаления растворителя, после чего экстрагировали ДХМ (3×300 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (500 мл), после чего сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очищали органический остаток путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0-4% смесями гексаны-диэтиловый эфир, с получением 2-(2-бром-5-*трет*-бутилфенил)-1,3-диоксолана (26,68 г, 46%) в виде желтого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 284,0412, эксперимент 285,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,32 минуты. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,61 (d, *J*=2,6 Гц, 1H), 7,48 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,35-7,09 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,38-4,13 (m, 2H), 4,13-3,99 (m, 2H), 1,31 (s, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 284,0412, эксперимент 285,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,32 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 6: *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[(*R*)-[4-*трет*-бутил-2-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]гидроксиметил]-3-метилбутил]карбамат и *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[(*S*)-[4-*трет*-бутил-2-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]гидроксиметил]-3-метилбутил]карбамат



[00530] Растворяли 2-(2-бром-5-*трет*-бутилфенил)-1,3-диоксолан (26,6 г, 93,275 ммоль) в ТГФ (80 мл) и добавляли магний (2,7205 г, 111,93 ммоль). Кипятили реакционную смесь с обратным холодильником в течение 5 часов. Затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Охлаждали темно-коричневую смесь до 0°C и через канюлю добавляли в раствор *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-формил-3-метилбутил]карбамата (8,0324 г, 37,31 ммоль) в ТГФ (80 мл), охлажденный до 0°C. Оставляли реакционную смесь перемешиваться на 2 часа и охлаждали до 0°C, и гасили реакцию хлоридом аммония (150 мл). Разделяли слои и дважды экстрагировали водный слой диэтиловым эфиром (100 мл). Промывали объединенные органические слои водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали. Наносили неочищенный остаток в сухом виде в силикагель и очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием 0-50% смесей гексаны:диэтиловый эфир в качестве элюента с получением двух продуктов: *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[(*R*)-[4-*трет*-бутил-2-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]гидроксиметил]-3-метилбутил]карбамата (3,57 г, 20%), который собирали в виде желтой пены. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,63-7,33 (m, 3H), 5,96 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,78 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,23-3,94 (m, 4H), 1,62-1,44 (m, 2H), 1,30 (s, 18H), 0,97-0,84 (m, 6H). время удерживания ЖХМС: 3,90 минуты (способ ЖХ Т), и *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[(*S*)-[4-*трет*-бутил-2-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]-гидроксиметил]-3-метилбутил]карбамата (3,2 г, 17%), который собирали в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) d 7,60-7,38 (m, 3H), 6,01 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 5,03 (d, *J*=5,7 Гц, 1H), 4,83 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 4,26-3,95 (m, 4H), 1,65-1,43 (m, 2H), 1,30 (s, 18H), 1,03-0,78 (m, 6H), время удерживания ЖХМС: 3,90 минуты (способ ЖХ Т).

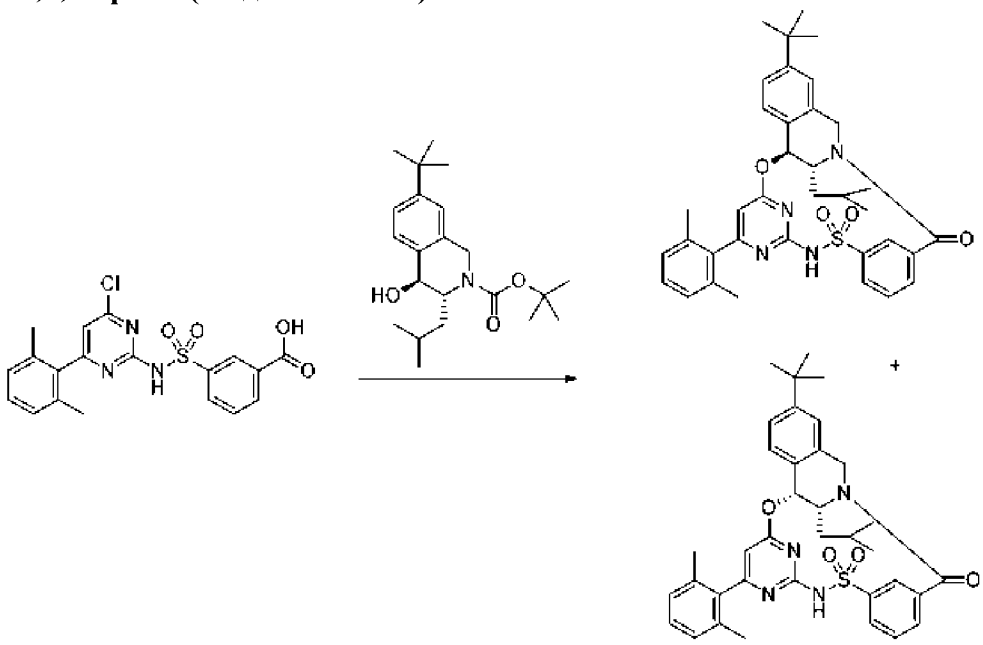
Стадия 7: *трет*-бутил-(3*R*,4*S*)-7-*трет*-бутил-4-гидрокси-3-изобутил-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбоксилат



[00531] Растворяли *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[(*S*)-[4-*трет*-бутил-2-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]гидроксиметил]-3-метилбутил]карбамат (3,788 г, 8,9855 ммоль) в HCl (4M в диоксанах) (22,5 мл, 4 M, 90,000 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. Удаляли летучие вещества в вакууме. Растворяли неочищенный остаток в EtOH (70 мл) и охлаждали до 0°C. Затем в реакционную смесь по частям добавляли триацетоксиборгидрид натрия (3,82 г, 18,024 ммоль). Через 1 час удаляли летучие вещества и разбавляли реакционную смесь хлоридом аммония и EtOAc. Трижды экстрагировали водную фазу EtOAc, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Растворяли неочищенный остаток в ТГФ (70 мл) и 3,75M растворе NaOH (70 мл). Добавляли Boc-ангидрид (3,95 г, 18,099 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Разделяли слои и трижды экстрагировали водный слой EtOAc (20 мл). Сушили объединенные органические слои над

сульфатом натрия и концентрировали. Наносили неочищенный остаток в сухом виде в силикагель и очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием 0-40% смесей гексаны:диэтиловый эфир в качестве элюента (отслеживали при 220 нм). Собирали соответствующие фракции (визуализировали путем ТСХ/окрашивание $KMnO_4$) с получением *трет*-бутил-(3*R*,4*S*)-7-*трет*-бутил-4-гидрокси-3-изобутил-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбоксилата (668 мг, 20%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 361,2617, эксперимент 362,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,33 минуты, (способ ЖХ W). ^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,41 (d, *J*=8,0 Гц, 1Н), 7,24 (d, *J*=8,2 Гц, 1Н), 7,12 (d, *J*=9,7 Гц, 1Н), 5,63 (d, *J*=5,4 Гц, 1Н), 4,76 (dd, *J*=24,6, 17,5 Гц, 1Н), 4,68-4,59 (m, 1Н), 4,53-4,33 (m, 1Н), 4,05 (dd, *J*=60,7, 17,6 Гц, 1Н), 1,42 (s, 9Н), 1,39 (dd, *J*=8,1, 4,5 Гц, 1Н), 1,25 (s, 9Н), 1,09-0,95 (m, 2Н), 0,95-0,78 (m, 6Н)

Стадия 8: (16*S*,24*R*)-20-*трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-24-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,25-тетраазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10,12,14(25),17,19,21-нонаен-2,8,8-трион (соединение 184) и (16*R*,24*R*)-20-*трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-24-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,25-тетраазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10,12,14(25),17,19,21-нонаен-2,8,8-трион (соединение 185)

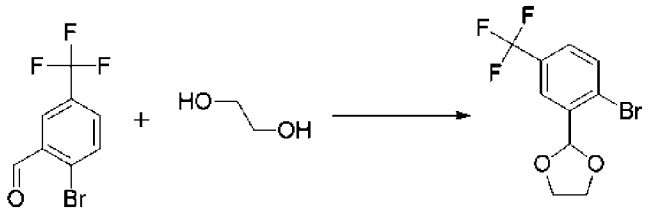


[00532] В 20 мл пробирке растворяли *трет*-бутил-(3*R*,4*S*)-7-*трет*-бутил-4-гидрокси-3-изобутил-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбоксилат (260,7 мг, 0,7211 ммоль) в диоксане (3,0 мл), после чего добавляли раствор HCl в диоксане (3,0 мл, 4,0 М, 12,00 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 4,5 часа. Затем выпаривали полученную смесь досуха в вакууме с получением 224,6 мг (выход >100%) желтого твердого вещества. В 20 мл пробирке смешивали продукт с ТГФ (3,0 мл), после чего добавляли NaOtBu (512,2 мг, 5,330 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 10 минут, после чего охлаждали до 0°С. Затем добавляли

3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (349,1 мг, 0,8354 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 0°C в течение 1 часа и при комнатной температуре в течение 1 часа. В отдельной 20 мл пробирке готовили раствор HATU (845,2 мг, 2,223 ммоль) в ДМФА (6,0 мл). По каплям добавляли полученную выше реакционную смесь в полученный раствор HATU и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем гасили реакцию 1 н. раствором HCl (30 мл) и разбавляли смесь этилацетатом (120 мл). Разделяли слои и промывали органический слой 1 н. раствором HCl (40 мл), водой (40 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме с получением желтого твердого вещества. Очистка путем хроматографии на силикагеле (24 г колонка с диоксидом кремния) с использованием градиентного элюирования 1-70% смесями этилацетата в гексанах приводила к получению 2 партий продукта (80 мг вещества с чистотой 70% и 125 мг вещества с чистотой 60%). Растворяли их по отдельности в теплом ДМСО (по 2 мл) и очищали путем обращенно-фазовой препаративной хроматографии на колонке C_{18} с градиентным элюированием 1-99% смесями ацетонитрила в воде, содержащими 5 мМ хлороводородной кислоты, с получением: основного продукта, (16*S*,24*R*)-20-*трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-24-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,25-тетраазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10,12,14(25),17,19,21-нонаен-2,8,8-триона (122,5 мг, 27%); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,17-11,55 (ушир.s, 1H), 8,44 (t, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,89 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,69 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,64 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,58 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,45 (d, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,25 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 5,53 (s, 1H), 5,48 (d, *J*=18,1 Гц, 1H), 4,25 (d, *J*=18,1 Гц, 1H), 3,48-3,30 (m, 1H, закрыт пиком воды), 2,08-1,72 (ушир.s, 6H), 1,44-1,19 (m, 3H), 1,33 (s, 9H), 0,56 (d, *J*=6,3 Гц, 3H), 0,44 (d, *J*=6,3 Гц, 3H); ИЭР-МС *m/z* расчет 624,27704, эксперимент 625,5 (M+1)$^+$; время удерживания: 2,13 минуты (способ ЖХ А); и неосновного продукта, (16*R*,24*R*)-20-*трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-24-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,25-тетраазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10,12,14(25),17,19,21-нонаен-2,8,8-триона (5,9 мг, 1%); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,22-11,61 (ушир.s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,89 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,73-7,58 (m, 3H), 7,50 (dd, *J*=8,2, 2,1 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,25 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 5,52 (s, 1H), 5,40 (d, *J*=18,1 Гц, 1H), 4,22 (d, *J*=18,1 Гц, 1H), 3,48-3,30 (m, 1H, закрыт пиком воды), 2,11-1,81 (ушир.s, 6H), 1,43-1,15 (m, 3H), 1,30 (s, 9H), 0,55 (d, *J*=6,2 Гц, 3H), 0,44 (d, *J*=6,3 Гц, 3H); ИЭР-МС *m/z* расчет 624,27704, эксперимент 625,5 (M+1)$^+$; время удерживания: 2,1 минуты (способ ЖХ А); и побочного продукта, (16*S*,24*R*)-20-*трет*-бутил-4-(2,6-диметилфенил)-24-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,5,7,26-тетраазапентацикло[14,7.1,12,6,19,13,017,22]гексакоза-2(26),3,5,9(25),10,12,17,19,21-нонаен-8,8,14-триона (16,3 мг, 4%); ИЭР-МС *m/z* расчет 624,27704, эксперимент 625,5 (M+1)$^+$; время удерживания: 2,22 минуты (способ ЖХ А).

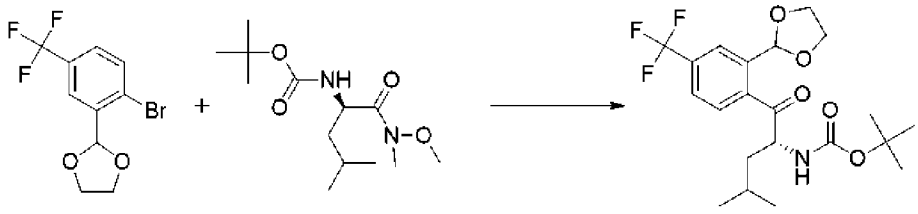
Пример 88: Получение соединения 186 и соединения 187

Стадия 1: 2-[2-бром-5-(трифторметил)фенил]-1,3-диоксолан



[00533] Растворяли 2-бром-5-(трифторметил)бензальдегид (25 г, 93,868 ммоль) в бензоле (450 мл). Добавляли этиленгликоль (5,8425 г, 5,3 мл, 93,190 ммоль), затем гидрат пТСК (893 мг, 4,6242 ммоль). Грели смесь в круглодонной колбе, оборудованной насадкой Дина-Старка, и перемешивали в атмосфере азота из баллона на масляной бане при 100°C в течение 16 часов. Охлаждали реакционную смесь до к.т. и разбавляли водой. Разделяли слои и промывали органический слой насыщенным водным бикарбонатом натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-40% EtOAc в гексанах с получением 2-[2-бром-5-(трифторметил)фенил]-1,3-диоксолана в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 295,966, эксперимент 295,2 $(M-1)^-$; время удерживания: 4,08 минуты, способ ЖХ Т.

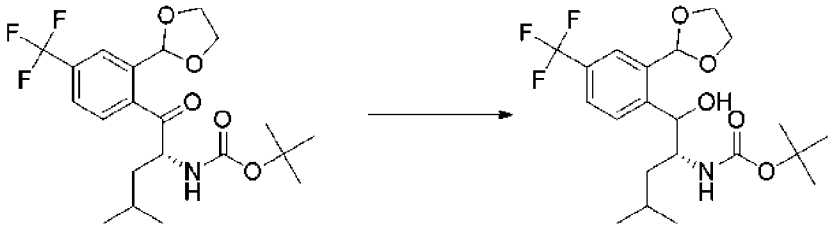
Стадия 2: *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-(трифторметил)-бензоил]-3-метилбутил]карбамат



[00534] Растворяли 2-[2-бром-5-(трифторметил)фенил]-1,3-диоксолан (14,62 г, 46,753 ммоль) в толуоле (55 мл), охлаждали на бане с ледяной водой в атмосфере азота из баллона и перемешивали в течение 15 минут. Быстро по каплям добавляли nBuLi (19 мл, 2,5 М, 47,500 ммоль). Перемешивание смеси затруднялось. Добавляли дополнительное количество толуола (всего 30 мл) по стенке реакционной колбы. Смесь по-прежнему требовала ручного перемешивания. Выдерживали смесь при 0°C в течение 45 минут. При помощи шприца добавляли раствор *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[метокси(метил)карбамоил]-3-метилбутил]карбамата (5,4 г, 18,698 ммоль) в толуоле (20 мл и 5 мл для промывки). Оставляли полученную смесь перемешиваться, удаляли ледяную баню через 45 минут. Добавляли хлорид аммония (20 мл, насыщенный водный). Экстрагировали смесь EtOAc (50 мл X 2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-40% смесей EtOAc в гексанах (Rt: 0,6 (1/3 EtOAc/гексаны) с получением (5,8 г, 68%) продукта в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 431,192, эксперимент 432,7 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,29 минуты, способ ЖХ Т.

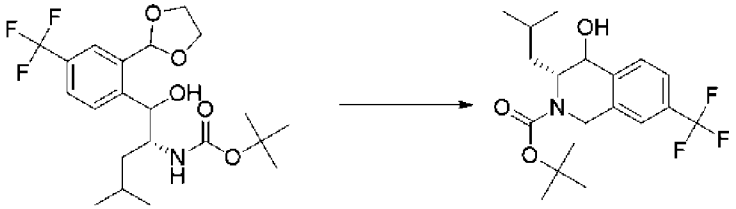
Стадия 3: *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[[2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-(трифторметил)-

фенил]гидроксиметил]-3-метилбутил]карбамат



[00535] Растворяли *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-(трифторметил)-бензоил]-3-метилбутил]карбамат (4 г, 8,8076 ммоль) в EtOH (50 мл) и охлаждали на бане с ледяной водой. Небольшими порциями добавляли боргидрид натрия (740 мг, 19,169 ммоль). Перемешивали смесь в течение 10 минут. Добавляли MeOH (5 мл). Продолжали взаимодействие в течение 30 минут. Добавляли хлорид аммония (20 мл, насыщенный водный). Концентрировали смесь для удаления основной части летучих веществ и разделяли остаток в воде (40 мл) и ДХМ (50 мл). Разделяли слои и сушили раствор в ДХМ над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[[2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-(трифторметил)фенил]-гидроксиметил]-3-метилбутил]карбамата (4 г, 100%) в виде смеси изомеров. ИЭР-МС *m/z* расчет 433,2076, эксперимент 434,7 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,1 минуты, способ ЖХ Т.

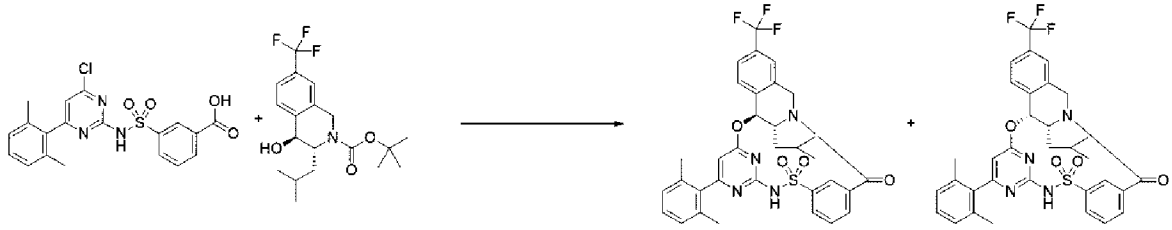
Стадия 4: *трет*-бутил-(3*R*)-4-гидрокси-3-изобутил-7-(трифторметил)-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбоксилат



[00536] Растворяли *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[[2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-(трифторметил)фенил]гидроксиметил]-3-метилбутил]карбамат (4 г, 9,1357 ммоль) в HCl (30 мл, 4 М, 120,00 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 4 часов. Затем концентрировали смесь. Помещали неочищенный остаток (имин) в EtOH (20 мл) и охлаждали на бане с ледяной водой. Небольшими порциями добавляли боргидрид натрия (520 мг, 0,5503 мл, 13,745 ммоль). Перемешивали смесь при КТ в течение 1 часа, а затем добавляли хлорид аммония (20 мл, насыщенный водный). Концентрировали смесь в вакууме для удаления основной части EtOH. Разделяли остаток в воде (~ 30 мл) и ДХМ (40 мл). Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой ДХМ (20 мл). Охлаждали объединенные растворы в ДХМ на бане с ледяной водой. Добавляли ТЭА (1,4520 г, 2 мл, 14,349 ммоль), затем Boc-ангидрид (3 г, 3,1579 мл, 13,746 ммоль). Затем перемешивали смесь при КТ в атмосфере азота в течение 15 часов. Добавляли воду (40 мл). Дополнительно промывали выделенный слой в ДХМ при помощи HCl (20 мл, 1 н. водная), насыщенного бикарбоната натрия и солевого раствора. Затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (80 г колонка) с использованием 5-40% смесей EtOAc в

гексанах в течение 90 минут с получением *трет*-бутил-(3*R*)-4-гидрокси-3-изобутил-7-(трифторметил)-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбоксилата (1,62 г, 47%). ИЭР-МС *m/z* расчет 373,1865, эксперимент 374,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,22 минуты. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,72-7,45 (m, 3H), 5,45 (d, *J*=5,3 Гц, 1H), 4,93 (t, *J*=15,6 Гц, 1H), 4,58-4,31 (m, 2H), 4,28-4,01 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,16-0,63 (m, 9H). Способ ЖХ W.

Стадия 5: (16*S*,24*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-24-(2-метилпропил)-20-(трифторметил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,25-тетраазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10,12,14(25),17,19,21-нонаен-2,8,8-трион (соединение 186) и (16*R*,24*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-24-(2-метилпропил)-20-(трифторметил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,25-тетраазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10,12,14(25),17,19,21-нонаен-2,8,8-трион (соединение 187)

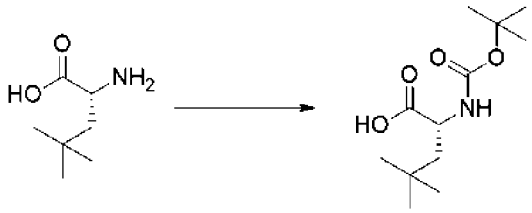


[00537] В 100 мл круглодонной колбе растворяли *трет*-бутил-(3*R*,4*S*)-4-гидрокси-3-изобутил-7-(трифторметил)-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбоксилат (801,2 мг, 2,146 ммоль) в диоксане (10 мл), после чего добавляли раствор HCl в диоксане (10 мл, 4,0 М, 40,00 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 6,5 часа. Затем выпаривали полученную смесь досуха в вакууме с получением 1,4 г (выход >100%) светло-желтого твердого вещества. В 100 мл круглодонной колбе растворяли продукт 1 в ТГФ (10 мл), после чего добавляли NaOtBu (1,5128 г, 15,74 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 10 минут, после чего охлаждали до 0°C. Затем добавляли 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (965,4 мг, 2,310 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 0°C в течение 2 часов. В отдельной 100 мл круглодонной колбе готовили раствор HATU (2,5088 г, 6,598 ммоль) в ДМФА (20 мл). По каплям добавляли полученную выше реакционную смесь в полученный раствор HATU и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем гасили реакцию 1 н. раствором HCl (60 мл) и разбавляли смесь этилацетатом (250 мл). Разделяли слои и промывали органический слой 1 н. раствором HCl (100 мл), водой (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме с получением желтой взвеси. Очистка путем хроматографии на силикагеле (наносили твердое вещество в 10 г Целита; 40 г колонка с диоксидом кремния) с использованием градиентного элюирования 1-70% смесями этилацетата в гексанах приводила к получению 3 порций продукта (порция неосновного диастереомера, смешанная порция и порция практически чистого основного диастереомера). Растворяли их по отдельности в смеси 1:1 ДМСО:MeOH и очищали путем обращенно-фазовой препаративной хроматографии на

колонке C_{18} с градиентным элюированием 1-99% смесями ацетонитрила в воде, содержащими 5 мМ хлороводородной кислоты, с получением нескольких смешанных порций, а также чистых продуктов: Основной продукт, (16*S*,24*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-24-(2-метилпропил)-20-(трифторметил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,25-тетраазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10,12,14(25),17,19,21-нонаен-2,8,8-трион (70,6 мг, 5%); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,40-11,38 (ушир.s, 1H), 8,45 (t, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,96-7,88 (m, 3H), 7,78-7,70 (m, 2H), 7,66 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,25 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 5,63 (s, 1H), 5,60 (d, *J*=18,6 Гц, 1H), 4,35 (d, *J*=18,6 Гц, 1H), 3,41 (t, *J*=7,2 Гц, 1H), 2,11-1,79 (ушир.s, 6H), 1,45-1,28 (m, 2H), 1,28-1,17 (m, 1H), 0,56 (d, *J*=6,2 Гц, 3H), 0,41 (d, *J*=6,2 Гц, 3H) ИЭР-МС *m/z* расчет 636,2018, эксперимент 637,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,96 минуты (способ ЖХ А); и неосновной продукт, (16*R*,24*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-24-(2-метилпропил)-20-(трифторметил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,25-тетраазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10,12,14(25),17,19,21-нонаен-2,8,8-трион (34,8 мг, 3%); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,75-11,52 (ушир.d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03-7,91 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81-7,56 (m, 4H), 7,35-7,21 (m, 2H), 7,21-7,08 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 5,70 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 4,62 (d, *J*=17,1 Гц, 1H), 3,85 (td, *J*=10,6, 5,8 Гц, 1H), 2,29-1,85 (ушир.s, 6H), 1,42-1,29 (m, 1H), 0,59 (d, *J*=6,5 Гц, 3H), 0,41 (d, *J*=6,4 Гц, 3H), 0,41-0,33 (m, 1H), 0,19-0,01 (m, 1H) ИЭР-МС *m/z* расчет 636,2018, эксперимент 637,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,03 минуты, способ ЖХ А.

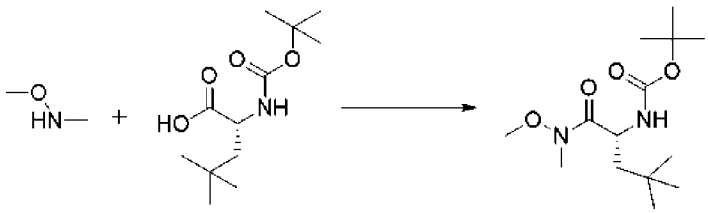
Пример 89: Получение соединения 188 и соединения 189

Стадия 1: (2*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4,4-диметилпентановая кислота



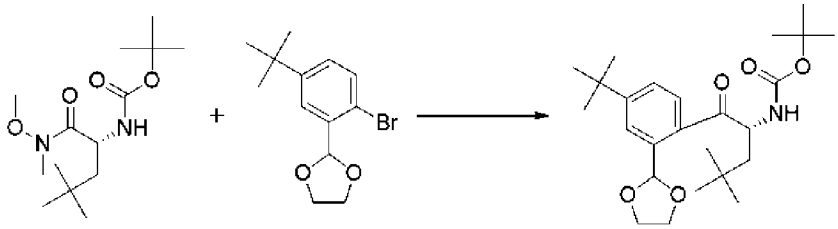
[00538] В раствор (2*R*)-2-амино-4,4-диметилпентановой кислоты (10 г, 68,871 ммоль) в воде (70 мл) добавляли NaOH (3,0301 г, 75,758 ммоль), затем раствор *трет*-бутоксикарбонил-*трет*-бутил-карбоната (15,8 г, 16,632 мл, 72,395 ммоль) в ТГФ (70 мл). Перемешивали мутную смесь, которая постепенно становилась прозрачной, а затем снова мутнела, при комнатной температуре в течение ночи. Выпаривали основную часть ТГФ и подкисляли остаток 1н. HCl (76 мл), и экстрагировали ДХМ (3×100 мл. Сушили объединенные органические фазы, фильтровали и упаривали с получением (2*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4,4-диметилпентановой кислоты (16,8 г, 99%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 12,40 (s, 1H), 7,07 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 3,98-3,90 (m, 1H), 1,54 (d, *J*=6,7 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,88 (s, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 245,1627, эксперимент 268,2 $(M+Na)^+$; время удерживания: 1,89 минуты, способ ЖХ К.

Стадия 2: *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[метокси(метил)карбамоил]-3,3-диметилбутил]карбамат



[00539] Охлаждали раствор (2*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4,4-диметилпентановой кислоты (16,8 г, 68,483 ммоль) и *N*-метоксиметанамина (гидрохлоридная соль) (8 г, 82,014 ммоль) в ДМФА (120 мл) на ледяной бане и обрабатывали HATU (28,6 г, 75,218 ммоль). Примерно через 10-15 минут добавляли DIPEA (19,515 г, 26,3 мл, 150,99 ммоль), удаляли ледяную баню и оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре на ночь. Охлаждали реакционную смесь на бане лед-вода. Добавляли воду (350 мл). Интенсивно перемешивали смесь в течение 30 минут и фильтровали. Растворяли твердое вещество в EtOAc (300 мл). Промывали раствор солевым раствором (40 мл). Сушили органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[метокси(метил)карбамоил]-3,3-диметилбутил]карбамата (15,8 г, 80%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 5,06-4,94 (m, 1H), 4,84-4,70 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 1,54-1,33 (m, 11H), 0,97 (s, 9H). $(M+Na)^+$=311,2, время удерживания: 1,99 минуты, способ ЖХ K.

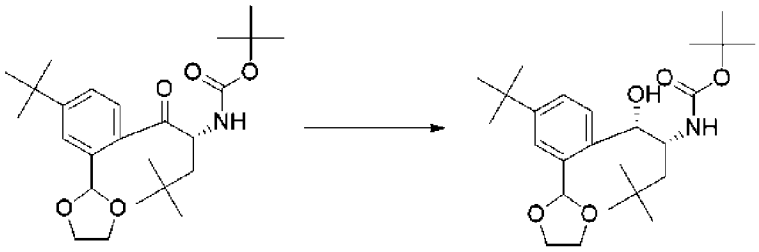
Стадия 3: *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[4-*трет*-бутил-2-(1,3-диоксолан-2-ил)бензоил]-3,3-диметилбутил]карбамат



[00540] В раствор 2-(2-бром-5-*трет*-бутилфенил)-1,3-диоксолана (5,14 г, 18,02 ммоль) в толуоле (18 мл) добавляли *n*-BuLi (7,2 мл, 2,5 М, 18,00 ммоль) (в гексанах) при 0°C и перемешивали в течение 30 минут. В реакционную смесь добавляли раствор *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[метокси(метил)карбамоил]-3,3-диметилбутил]карбамата (2,07 г, 7,178 ммоль) в безводном толуоле (9 мл) при -10-0°C. Перемешивали реакционную смесь при указанной температуре в течение 1 часа, затем гасили реакцию насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл) при 0°C. Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой диэтиловым эфиром (2×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-30% смесей диэтилового эфира в гексанах (120 г колонка) с получением *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[4-*трет*-бутил-2-(1,3-диоксолан-2-ил)бензоил]-3,3-диметилбутил]карбамата (1,32 г, 42%); ИЭР-МС *m/z* расчет 433,28284, эксперимент 378,4 $(M-tBu)^-$; время удерживания: 2,34

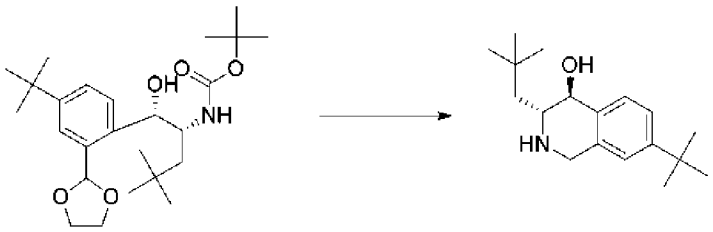
минуты, способ ЖХ А.

Стадия 4: *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[(*S*)-[4-*трет*-бутил-2-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]гидроксиметил]-3,3-диметилбутил]карбамат



[00541] Обрабатывали раствор *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[4-*трет*-бутил-2-(1,3-диоксолан-2-ил)бензоил]-3,3-диметилбутил]карбамата (1,32 г, 3,044 ммоль) в EtOH (12 мл) боргидридом натрия (117,2 мг, 3,098 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 50 минут. Осторожно гасили реакцию насыщенным водным хлоридом аммония (ПРИМЕЧАНИЕ: выделение газа, 15 мл) и разбавляли этилацетатом (30 мл). Отделяли органический слой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[(*S*)-[4-*трет*-бутил-2-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]гидроксиметил]-3,3-диметилбутил]карбамата (1,27 г, 96%); ИЭР-МС *m/z* расчет 435,29846, эксперимент 374,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,15 минуты, способ ЖХ А.

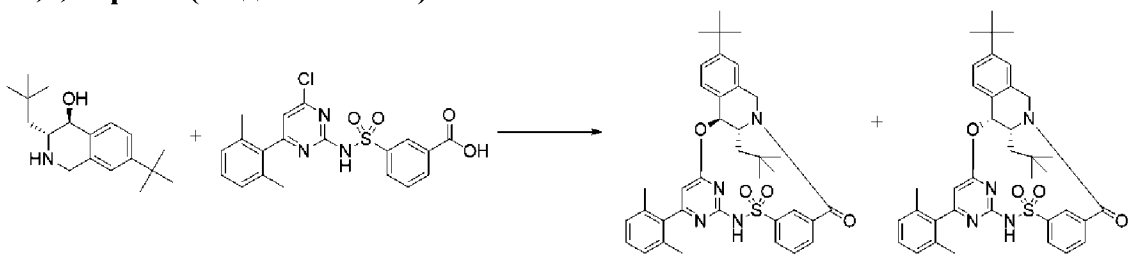
Стадия 5: (3*R*,4*S*)-7-*трет*-бутил-3-(2,2-диметилпропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ол



[00542] Обрабатывали *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[[4-*трет*-бутил-2-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]гидроксиметил]-3,3-диметилбутил]карбамат (1,27 г, 2,916 ммоль) хлороводородом (10 мл, 4 М, 40,00 ммоль) при комнатной температуре, перемешивали в течение 50 минут, а затем концентрировали в вакууме. Растворяли неочищенный остаток в EtOH (15 мл) и охлаждали до 0°C, и обрабатывали, добавляя по частям боргидрид натрия (165,8 мг, 4,295 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов и концентрировали в вакууме. Разбавляли остаток этилацетатом (50 мл) и осторожно гасили реакцию насыщенным водным раствором хлорида аммония (30 мл). Экстрагировали водный слой EtOAc (20 мл) и сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, и концентрировали в вакууме. Растворяли неочищенный остаток в ТГФ (15 мл) и обрабатывали Boc-ангидридом (994,4 мг, 4,556 ммоль), затем триэтиламином (900 мкл, 6,457 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов, а затем разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония (40 мл), затем этилацетатом (40 мл). Отделяли органический слой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали в вакууме. Наносили остаток в силикагель (80 г) и очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием 0-5% смесей MeOH/ДХМ в качестве элюента в течение 35 минут. Собирали соответствующие фракции с получением *трет*-бутил-(3*R*,4*S*)-7-*трет*-бутил-3-(2,2-диметилпропил)-4-гидрокси-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбоксилата; ИЭР-МС *m/z* расчет 375,27734, эксперимент 302,4 $(M\text{-}OtBu)^+$; время удерживания: 0,88 минуты (способ ЖХ D). Обрабатывали полученный выше продукт HCl (16 мл, 4 М, 64,00 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем концентрировали в вакууме с получением (3*R*,4*S*)-7-*трет*-бутил-3-(2,2-диметилпропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ола (гидрохлоридная соль); ИЭР-МС *m/z* расчет 275,2249, эксперимент 276,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,5 минуты (способ ЖХ D).

Стадия 6: (16*S*,24*R*)-20-*трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-24-(2,2-диметилпропил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,25-тетраазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3(26),4,6,10(25),11,13,17,19,21-нонаен-2,8,8-трион (соединение 188) и (16*R*,24*R*)-20-*трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-24-(2,2-диметилпропил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,25-тетраазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3(26),4,6,10(25),11,13,17,19,21-нонаен-2,8,8-трион (соединение 189)

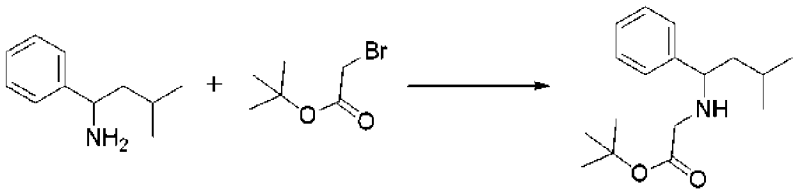


[00543] В 20 мл пробирке смешивали (3*R*,4*S*)-7-*трет*-бутил-3-(2,2-диметилпропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ол (307 мг, 1,115 ммоль) с ТГФ (4,0 мл), после чего добавляли *трет*-бутоксид натрия (746,7 мг, 7,770 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 10 минут, после чего охлаждали до 0°C. Затем добавляли 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (540,4 мг, 1,293 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 0°C в течение 1 часа и при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем при помощи пипетки переносили реакционную смесь в раствор HATU (1,2713 г, 3,344 ммоль) в ДМФА (9 мл) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь в течение 15 минут. Затем гасили реакцию 1 н. раствором HCl (30 мл) и разбавляли этилацетатом (120 мл). Разделяли слои и промывали органический слой 1 н. раствором HCl (40 мл), водой (40 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме с получением желтого твердого вещества. Очистка путем хроматографии на силикагеле (24 г колонка с диоксидом кремния) с использованием градиентного элюирования 1-70% смесями этилацетата в гексанах приводила к получению 2 партий получистых продуктов. Растворяли их по отдельности в горячем ДМСО (по 2 мл)

и очищали путем обращенно-фазовой препаративной хроматографии на колонке C_{18} с градиентным элюированием 1-99% смесями ацетонитрила в воде, содержащими 5 мМ хлороводородную кислоту, с получением (16*S*,24*R*)-20-*трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-24-(2,2-диметилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,25-тетраазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3(26),4,6,10(25),11,13,17,19,21-нонаен-2,8,8-триона (19,8 мг, 3%); ИЭР-МС *m/z* расчет 638,29266, эксперимент 639,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,29 минуты (основной диастереомер); и (16*R*,24*R*)-20-*трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-24-(2,2-диметилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,25-тетраазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3(26),4,6,10(25),11,13,17,19,21-нонаен-2,8,8-триона (2,5 мг, 0%); ИЭР-МС *m/z* расчет 638,29266, эксперимент 639,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,37 минуты (неосновной диастереомер), способ ЖХ А.

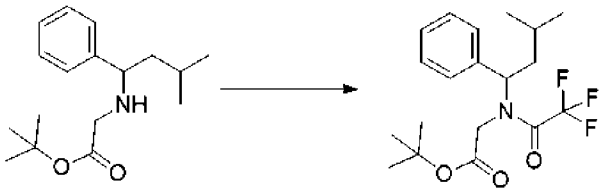
Пример 90: Получение соединения 190

Стадия 1: *трет*-бутил-2-[(3-метил-1-фенилбутил)амино]ацетат



[00544] В раствор 3-метил-1-фенилбутан-1-амина (гидрохлоридная соль) (5 г, 25,035 ммоль) в ДМФА (100 мл) при 0°С добавляли карбонат калия (7,3 г, 52,820 ммоль), затем по каплям *трет*-бутил-2-бромацетат (5,03 г, 25,788 ммоль). Перемешивали смесь при 0°С в течение 4 часов и оставляли медленно нагреваться до к.т. и перемешивали в течение ночи. Добавляли ледяную воду (200 г). Экстрагировали смесь ДХМ (200 мл) и сушили сульфатом натрия. Флэш-хроматография (120 г силикагеля, ДХМ/МеОН 0-5%) приводила к получению *трет*-бутил-2-[(3-метил-1-фенилбутил)амино]ацетата (5,78 г, 83%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 277,2042, эксперимент 278,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,64 минуты. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,44-7,12 (m, 5H), 3,72-3,56 (m, 1H), 3,20-2,99 (m, 2H), 1,85 (ушир.s, 1H), 1,66-1,45 (m, 3H), 1,43 (s, 9H), 0,89 (dd, *J*=8,5, 6,5 Гц, 6H), способ ЖХ К.

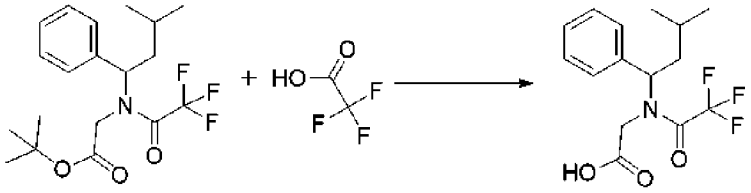
Стадия 2: *трет*-бутил-2-[(3-метил-1-фенилбутил)-(2,2,2-трифторацетил)амино]ацетат



[00545] В раствор *трет*-бутил-2-[(3-метил-1-фенилбутил)амино]ацетата (3,02 г, 10,887 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°С добавляли ТЭА (5,0094 г, 6,9 мл, 49,505 ммоль), затем по каплям раствор ТФУКА (3,48 г, 2,3031 мл, 16,569 ммоль) в ДХМ (10 мл). Перемешивали смесь при к.т. в течение 1,5 часа. Анализ ВЭЖХ (1) показывал завершение взаимодействия. Охлаждали смесь на бане лед-вода. Медленно добавляли 60 мл 5% водного бикарбоната

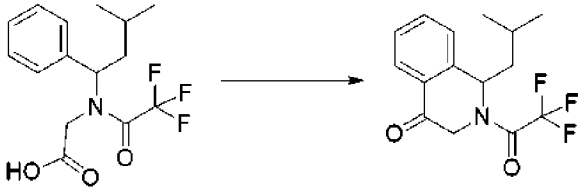
натрия. Экстрагировали смесь ДХМ (100 мл) и сушили сульфатом натрия. Флэш-хроматография (24 г силикагеля, гептаны/EtOAc 0-35%) приводила к получению *трет*-бутил-2-[(3-метил-1-фенилбутил)-(2,2,2-трифторацетил)амино]ацетата (3,91 г, 96%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 373,1865, эксперимент 396,2 $(M+Na)^+$; время удерживания: 2,4 минуты; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,44-7,28 (m, 5H), 5,89 (t, *J*=7,8 Гц, 0,5H), 5,22 (dd, *J*=10,4, 4,6 Гц, 0,5H), 3,83 (dd, *J*=4,6, 1,6 Гц, 1H), 3,76 (s, 1H), 2,13 (ddd, *J*=13,3, 10,1, 3,7 Гц, 1H), 1,89-1,57 (m, 2H), 1,32 (s, 5H), 1,29 (s, 4H), 1,00-0,87 (m, 6H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) δ -67,47 (s, 1,6F), -69,20 (s, 1,4F). Способ ЖХ К.

Стадия 3: 2-[(3-метил-1-фенилбутил)(2,2,2-трифторацетил)амино]уксусная кислота



[00546] В раствор *трет*-бутил-2-[(3-метил-1-фенилбутил)-(2,2,2-трифторацетил)амино]-ацетата (3,91 г, 10,471 ммоль) в ДХМ (50 мл) при 0°С добавляли ТФУК (37,000 г, 25 мл, 324,50 ммоль). Оставляли смесь медленно нагреваться до к.т. и перемешивали при к.т. в течение ночи. Анализ ВЭЖХ (1) показывал завершение взаимодействия. Трижды концентрировали и упаривали смесь совместно с 1,2-дихлорэтаном с получением 2-[(3-метил-1-фенилбутил)(2,2,2-трифторацетил)амино]уксусной кислоты (3,75 г, 99%) в виде светло-желтого маслянистого вещества, которое содержало примеси 5% 1,2-дихлорэтана и 7% ТФУК. ИЭР-МС *m/z* расчет 317,1239, эксперимент 316,1 $(M-1)^-$; время удерживания: 2,03 минуты. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,15 (ушир.s, 1H), 7,47-7,27 (m, 5H), 5,91 (t, *J*=7,8 Гц, 0,3H), 5,25 (dd, *J*=10,4, 4,3 Гц, 0,7H), 4,04-3,76 (m, 2H), 2,24-2,04 (m, 1H), 1,90-1,51 (m, 2H), 1,05-0,82 (m, 6H). 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3) δ -67,47 (s, 2,1F), -69,26 (s, 0,9F), способ ЖХ К.

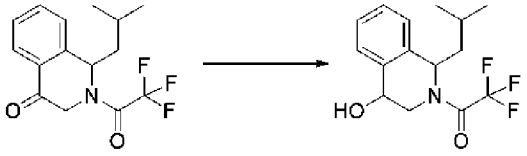
Стадия 4: 1-изобутил-2-(2,2,2-трифторацетил)-1,3-дигидроизохинолин-4-он



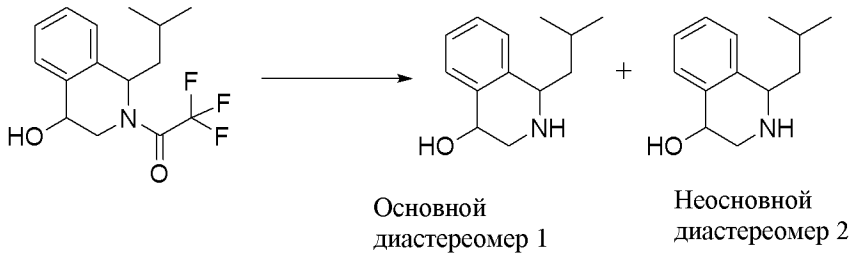
[00547] В раствор 2-[(3-метил-1-фенилбутил)(2,2,2-трифторацетил)амино]уксусной кислоты (3,55 г, 9,8454 ммоль) и ДМФА (100 мг, 0,1059 мл, 1,3681 ммоль) в ДХМ (50 мл) при 0°С по каплям добавляли хлорангидрид щавелевой кислоты (4,26 г, 2,9278 мл, 33,563 ммоль). Перемешивали смесь при к.т. в течение ночи, концентрировали и дважды упаривали совместно с 1,2-дихлорэтаном. Растворяли остаток в 1,2-дихлорэтане (50 мл), охлаждали до 0°С и добавляли $AlCl_3$ (3 г, 22,499 ммоль). Перемешивали смесь при к.т. в течение 30 минут и при 35°С в течение 1,5 часа. Анализ ЖХМС (1) показывал завершение взаимодействия. В смесь медленно добавляли 2 н. водную HCl (80 мл) при 0°С.

экстрагировали полученную смесь ДХМ, промывали солевым раствором и сушили сульфатом натрия. Флэш-хроматография (120 г силикагеля, гептаны/EtOAc 0-15%) приводила к получению 1-изобутил-2-(2,2,2-трифторацетил)-1,3-дигидроизохинолин-4-она (2,53 г, 86%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 299,1133, эксперимент 300,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,14 минуты. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,67-7,56 (m, 1H), 7,52-7,39 (m, 1H), 7,35-7,21 (m, 1H), 5,87 (dd, *J*=10,7, 3,7 Гц, 0,7H), 5,23-5,10 (m, 0,6H), 4,64 (dd, *J*=18,8, 1,2 Гц, 0,7H), 4,27 (d, *J*=18,8 Гц, 0,7H), 4,05 (d, *J*=19,7 Гц, 0,3H), 1,97-1,81 (m, 0,7H), 1,79-1,69 (m, 0,6H), 1,66-1,47 (m, 1,7H), 1,10-0,90 (m, 6H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) δ -68,42 (ушир.s, 0,9F), -68,75 (s, 2,1F), способ ЖХ K.

Стадия 5: 2,2,2-трифтор-1-(4-гидрокси-1-изобутил-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)этанон



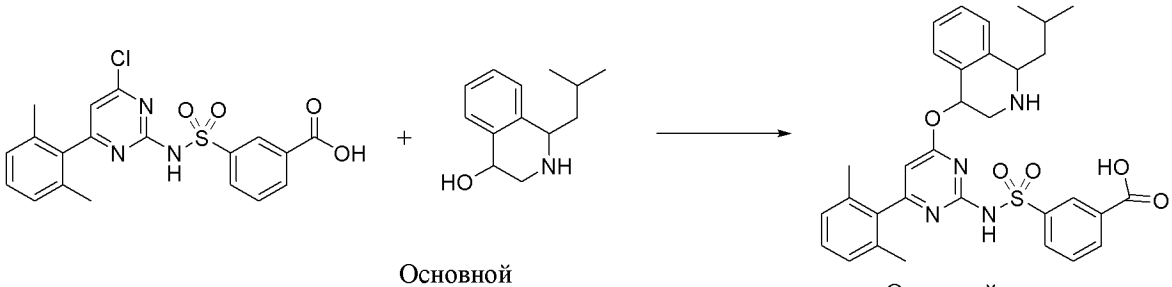
[00548] В раствор 1-изобутил-2-(2,2,2-трифторацетил)-1,3-дигидроизохинолин-4-она (2,53 г, 8,4534 ммоль) в EtOH (50 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор боргидрида натрия (307 мг, 8,1147 ммоль) в EtOH (15 мл). Перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа. Обрабатывали смесь 8,5 мл 1 н. водной HCl и концентрировали. Разделяли остаток в воде и EtOAc. Сушили органическую фазу сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 2,2,2-трифтор-1-(4-гидрокси-1-изобутил-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)этанона (2,54 г, 100%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 301,129, эксперимент 302,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,03 минуты, способ ЖХ K.



[00549] Перемешивали смесь 2,2,2-трифтор-1-(4-гидрокси-1-изобутил-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)этанона (2,54 г, 8,4300 ммоль) и аммиака (30 мл, 7 М, 210,00 ммоль) в MeOH при 50°C в течение ночи. Концентрировали смесь и очищали остаток путем флэш-хроматографии (80 г силикагеля, ДХМ (1% NH_3)/MeOH 0-8%) с получением основного диастереомера 1 (менее полярный в анализе ТСХ) 1-изобутил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ола (1,173 г, 66%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 205,1467, эксперимент 206,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,59 минуты. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,40-7,16 (m, 4H), 4,53 (t, *J*=2,5 Гц, 1H), 3,97 (dd, *J*=10,0, 3,2 Гц, 1H), 3,26 (dd,

J=12,5, 3,1 Гц, 1H), 3,02 (dd, *J*=12,6, 2,3 Гц, 1H), 2,24 (ушир.s, 2H), 1,98-1,82 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,67-1,54 (m, 1H), 1,02 (d, *J*=6,5 Гц, 3H), 0,97 (d, *J*=6,5 Гц, 3H), , и неосновного диастереомера 2 (более полярный в анализе ТСХ) 1-изобутил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ола (204 мг, 11%) в виде беловатого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 205,1467, эксперимент 206,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,72 минуты. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42-7,31 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,10-6,99 (m, 1H), 4,51 (t, *J*=3,2 Гц, 1H), 3,88 (dd, *J*=10,9, 3,2 Гц, 1H), 3,26 (dd, *J*=13,1, 3,1 Гц, 1H), 2,97 (dd, *J*=13,1, 3,4 Гц, 1H), 2,27 (ушир.s, 2H), 1,88-1,67 (m, 2H), 1,30 (ddd, *J*=14,0, 10,3, 3,2 Гц, 1H), 1,00 (d, *J*=6,5 Гц, 3H), 0,96 (d, *J*=6,5 Гц, 3H), (способ ЖХ G).

Стадия 7: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(1-изобутил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)окси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота, основной диастереомер 1

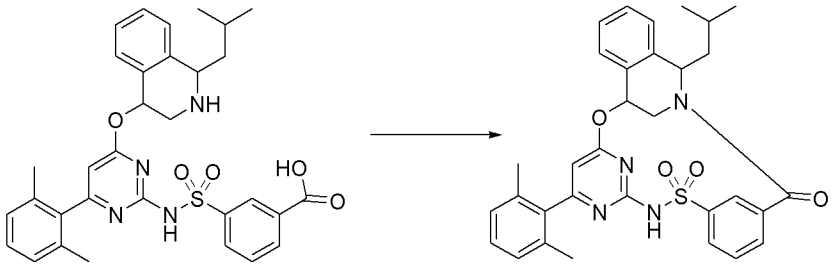


Основной диастереомер 1

Основной диастереомер 1

[00550] В раствор 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойной кислоты (104 мг, 0,2489 ммоль) и 1-изобутил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ола, основной диастереомер 1 (60 мг, 0,2923 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли *трет*-бутоксид натрия (125 мг, 1,301 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов. Выпаривали растворитель, помещали остаток в смесь 1:1 ДМСО: МеОН, фильтровали и очищали путем ВЭЖХ (1-99% ACN в воде (модификатор HCl)) с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(1-изобутил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)окси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты, основной диастереомер 1 (гидрохлоридная соль) (80 мг, 52%) ИЭР-МС *m/z* расчет 586,225, эксперимент 587,3 (M+1)+; время удерживания: 0,49 минуты (способ ЖХ D).

Стадия 8: 12-(2,6-диметилфенил)-23-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,25-тетраазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3(26),4,6,10(25),11,13,17,19,21-нонаен-2,8,8-трион, основной диастереомер 1 (соединение 190)



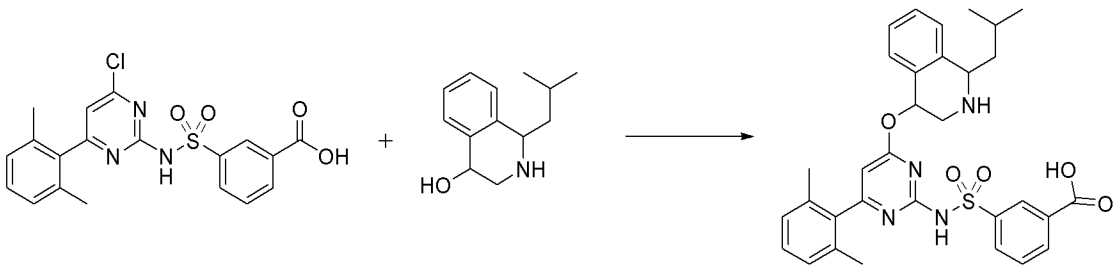
Основной диастереомер 1

Основной диастереомер 1

[00551] В раствор 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(1-изобутил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)окси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты, основной диастереомер 1 (гидрохлоридная соль) (27 мг, 0,04602 ммоль) и HATU (19,25 мг, 0,05063 ммоль) в ДМФА (0,4 мл) добавляли DiPEA (40 мкл, 0,2296 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь MeOH, фильтровали и очищали путем ВЭЖХ (1-99% ACN в воде (модификатор HCl)) с получением 12-(2,6-диметилфенил)-23-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,25-тетраазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3(26),4,6,10(25),11,13,17,19,21-нонаен-2,8,8-триона, основной диастереомер (13,8 мг, 53%). ИЭР-МС *m/z* расчет 568,2144, эксперимент 569,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,0 минуты, способ ЖХ А.

Пример 91: Получение соединения 191

Стадия 1: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(1-изобутил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)окси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота, неосновной диастереомер 2



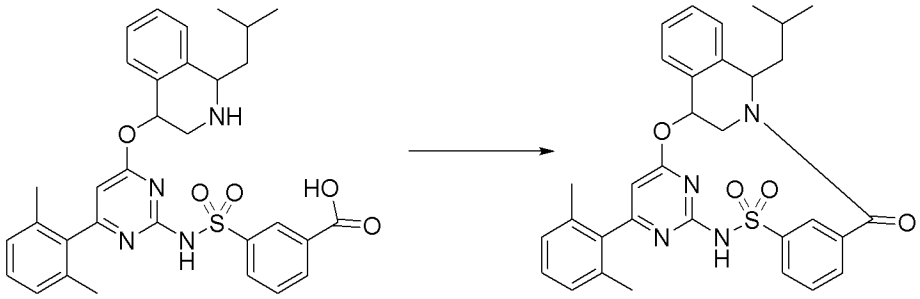
Неосновной диастереомер 2

Неосновной диастереомер 2

[00552] В раствор 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойной кислоты (104 мг, 0,2489 ммоль) и 1-изобутил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ола, неосновной диастереомер 2 (60 мг, 0,2923 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли *трет*-бутоксид натрия (125 мг, 1,301 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов. Выпаривали растворитель, помещали остаток в смесь ДМСО:MeOH (1:1, об.:об.), фильтровали и очищали путем ВЭЖХ (1-99% ACN в воде (модификатор HCl)) с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(1-изобутил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)окси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль),

неосновной диастереомер 2 (80 мг, 52%). ИЭР-МС *m/z* расчет 586,225, эксперимент 587,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,49 минуты, способ ЖХ D.

Стадия 2: 12-(2,6-диметилфенил)-23-(2-метилпропил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,25-тетраазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3(26),4,6,10(25),11,13,17,19,21-нонаен-2,8,8-трион, неосновной диастереомер 2 (соединение 191)



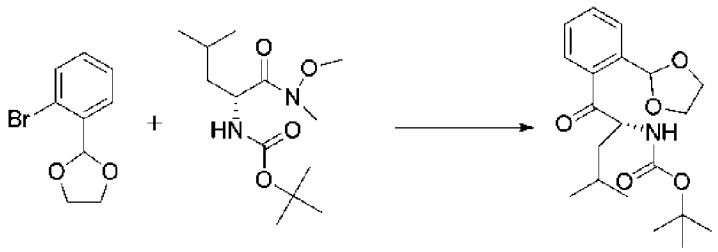
Неосновной диастереомер 2

Неосновной диастереомер 2

[00553] В раствор 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(1-изобутил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)окси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (15 мг, 0,02557 ммоль) и HATU (10,70 мг, 0,02814 ммоль) в ДМФА (0,1 мл) добавляли DiPEA (23 мкл, 0,1320 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь MeOH, фильтровали и очищали путем ВЭЖХ (1-99% ACN в воде (модификатор HCl)) с получением 12-(2,6-диметилфенил)-23-(2-метилпропил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,25-тетраазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3(26),4,6,10(25),11,13,17,19,21-нонаен-2,8,8-триона, неосновной диастереомер (1,1 мг, 8%). ИЭР-МС *m/z* расчет 568,2144, эксперимент 569,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,94 минуты, способ ЖХ A.

Пример 92: Получение соединения 192

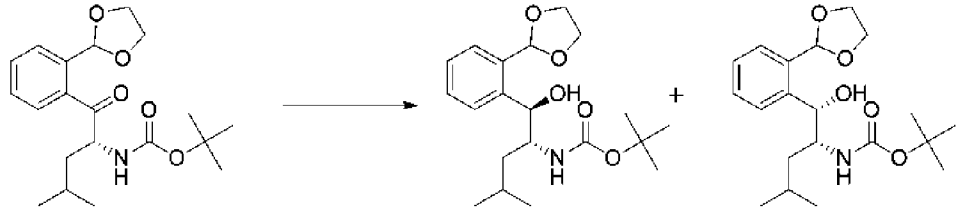
Стадия 1: *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[2-(1,3-диоксолан-2-ил)бензоил]-3-метилбутил]карбамат



[00554] В продутую азотом круглодонную колбу добавляли 2-(2-бромфенил)-1,3-диоксолан (10,6 г, 46,27 ммоль) и безводный толуол (35 мл). Охлаждали раствор до 0°C, после чего по каплям добавляли раствор *n*-BuLi (18,2 мл, 2,5 M, 45,50 ммоль). Оставляли реакционную смесь перемешиваться при 0°C на 15 минут, после чего добавляли *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[метокси(метил)карбамоил]-3-метилбутил]карбамат (4,24 г, 15,45 ммоль) в виде раствора в толуоле. Перемешивали реакционный раствор при 0°C, а затем при комн. темп. в течение 2 часов. Гасили реакцию в растворе водным хлоридом аммония и

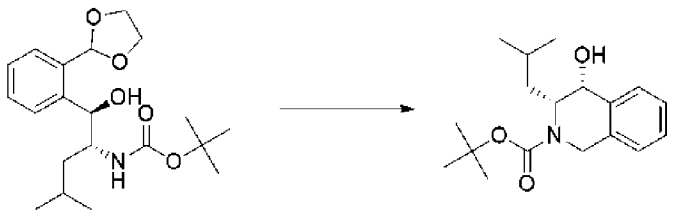
разбавляли EtOAc. Сушили отделенную фракцию в EtOAc над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали путем хроматографии колонке с силикагелем с использованием градиента от 100% гексанов до 50% ЭА/гексаны за 17 минут с получением *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[2-(1,3-диоксолан-2-ил)бензоил]-3-метилбутил]-карбамата (4,1 г, 73%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,63 (dd, *J*=7,2, 1,6 Гц, 2H), 7,52 (dtd, *J*=18,4, 7,3, 1,6 Гц, 2H), 7,23 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 4,71 (ddd, *J*=11,3, 8,2, 3,6 Гц, 1H), 4,10-3,99 (m, 2H), 3,99-3,85 (m, 3H), 1,65 (tq, *J*=10,6, 6,6 Гц, 1H), 1,48 (ddd, *J*=13,8, 10,9, 4,3 Гц, 1H), 1,34 (s, 10H), 0,83 (t, *J*=6,9 Гц, 6H).

Стадия 2: *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[(*R*)-[2-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]гидроксиметил]-3-метилбутил]карбамат и *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[(*S*)-[2-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]гидроксиметил]-3-метилбутил]карбамат



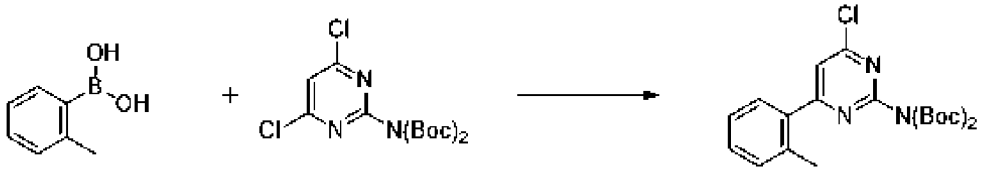
[00555] В раствор *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[2-(1,3-диоксолан-2-ил)бензоил]-3-метилбутил]карбамата (7,47 г, 20,553 ммоль) в безводном EtOH (74 мл) добавляли несколько порций боргидрида натрия (971,95 мг, 25,691 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь на ледяной бане в течение 1 часа, затем медленно гасили реакцию насыщенным водным раствором хлорида аммония (70 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 15 минут, затем концентрировали в вакууме для удаления этанола. Экстрагировали водный остаток этилацетатом (3×70 мл). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (70 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-30% смесей гексан-этилацетат с получением двух стереоизомеров: *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[(*R*)-[2-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]гидроксиметил]-3-метилбутил]карбамата (4,804 г, 63%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70-7,46 (m, 2H), 7,45-7,20 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,84 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,27-3,99 (m, 4H), 1,63 (s, 1H), 1,46-1,19 (m, 11H), 0,86 (dd, *J*=10,3, 6,5 Гц, 6H), и *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[(*S*)-[2-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]-гидроксиметил]-3-метилбутил]карбамата (1,111 г, 15%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,55 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,46-7,14 (m, 2H), 5,98 (s, 1H), 5,10-4,94 (m, 1H), 4,78 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 4,20-3,77 (m, 4H), 1,73-1,57 (m, 1H), 1,57-1,47 (m, 1H), 1,32 (s, 8H), 1,12 (s, 2H), 0,90 (dd, *J*=6,6, 3,8 Гц, 6H).

Стадия 3: *трет*-бутил-(3*R*,4*R*)-4-гидрокси-3-изобутил-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбоксилат



[00556] Растворяли *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[(*R*)-[2-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]-гидроксиметил]-3-метилбутил]карбамат (12,45 г, 34,066 ммоль) в 4 М растворе HCl в диоксане (85,165 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Удаляли растворитель в вакууме. Растворяли остаток в EtOH (200 мл). В реакционную смесь добавляли боргидрид натрия (2,5776 г, 68,132 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при указанной температуре в течение 1 часа. Удаляли растворитель в вакууме. Растворяли остаток в ТГФ (200 мл). В реакционную смесь добавляли Boc-ангидрид (14,870 г, 68,132 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 дней. Гасили реакцию насыщенным хлоридом аммония (100 мл). Удаляли ТГФ в вакууме. Экстрагировали водный раствор этилацетатом (3×200 мл). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-20% смесей гексан-этилацетат. Объединяли фракции и концентрировали. Дополнительно очищали неочищенное вещество путем препаративной ВЭЖХ с использованием 40-90% смесей вода-ацетонитрил (забуференных 0,1% гидроксидом аммония, колонка XBridge, C_{18}, 10 мкм, 5 см x 25 см, расход 50 мл/мин, цикл 40 минут, 220 нм) с получением *трет*-бутил-(3*R*,4*R*)-4-гидрокси-3-изобутил-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбоксилата (5,35 г, 50%) в виде светло-желтого полутвердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 305,1991, эксперимент 306,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,6 минуты. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,54-6,89 (m, 4H), 5,22 (d, *J*=4,9 Гц, 1H), 4,81 (t, *J*=17,2 Гц, 1H), 4,41 (d, *J*=30,4 Гц, 2H), 4,09 (dd, *J*=29,7, 17,7 Гц, 1H), 1,44 (s, 10H), 0,89 (dd, *J*=17,8, 6,6 Гц, 8H), способ ЖХ W.

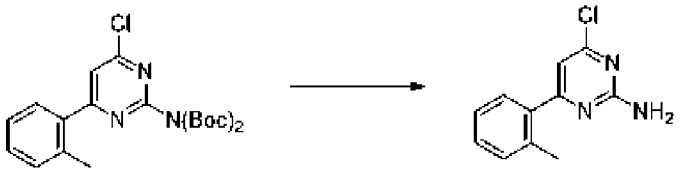
Стадия 4: ди-*трет*-бутил-(4-хлор-6-(*о*-толуил)пиримидин-2-ил)дикарбамат



[00557] Дегазировали раствор ди-*трет*-бутил-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)дикарбамата (215 г, 0,592 моль) в смеси 1,2-диметоксиэтана (1,74 л) и воды (455 мл) в течение 10 минут. В раствор последовательно добавляли *о*-толуилбороновую кислоту (80,5 г, 0,592 моль), карбонат цезия (482,21 г, 1,48 моль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (21,7 г, 0,0296 моль). Перемешивали реакционную смесь при 65°C в течение 1 часа и разбавляли водой (1 л). Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой этилацетатом (2×300 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия и концентрировали с получением ди-*трет*-бутил-(4-хлор-6-(*о*-толуил)пиримидин-2-ил)дикарбамата (265 г,

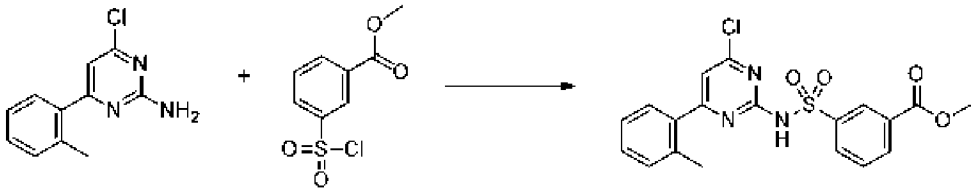
106%) в виде темно-коричневого вязкого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 419,16, эксперимент 420,5 $(M+1)^+$. Время удерживания: 4,26 минуты.

Стадия 5: 4-хлор-6-(*о*-толуил)пиримидин-2-амин



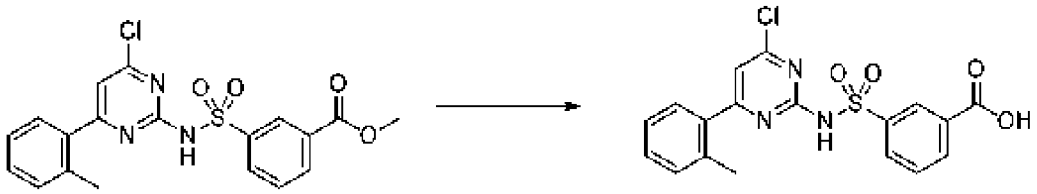
[00558] В раствор ди-*трет*-бутил-(4-хлор-6-(*о*-толуил)пиримидин-2-ил)дикарбамата (265 г, 0,632 моль) в дихлорметане (1,8 л) медленно добавляли 4М раствор хлороводородной кислоты в диоксане (790 мл) и оставляли реакционную смесь перемешиваться на 16 часов при комнатной температуре. Концентрировали реакционную смесь и растирали остаток со смесью 1:1 дихлорметан:гексаны. Собирали полученное твердое вещество фильтрованием, промывали смесью 1:1 дихлорметан:гексаны и гексанами с получением 4-хлор-6-(*о*-толуил)пиримидин-2-амина (гидрохлоридная соль) (96 г, 63%) в виде беловатого порошка. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ (ppm): 7,16-7,51 (m, 5H), 6,82 (d, *J*=1,10 Гц, 1H), 2,37 (s, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 219,06, эксперимент 220,3 $(M+1)^+$, время удерживания: 2,7 минуты.

Стадия 6: метил-3-(*N*-(4-хлор-6-(*о*-толуил)пиримидин-2-ил)сульфамоил)бензоат



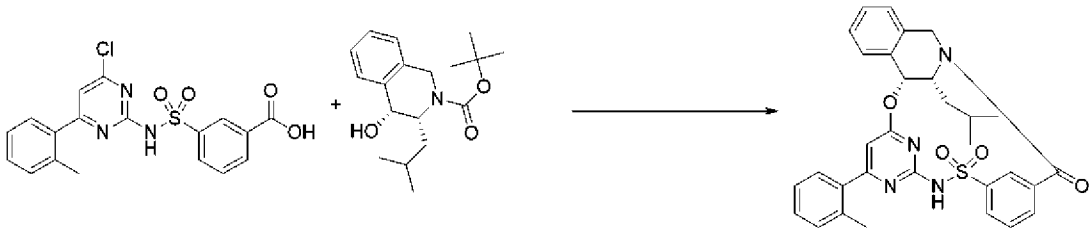
[00559] В смесь гидрида натрия (60% в минеральном масле, 3,58 г, 89,50 ммоль) в тетрагидрофуране (90 мл) добавляли раствор предварительно переведенного в форму свободного снования 4-хлор-6-(*о*-толуил)пиримидин-2-амина (7,85 г, 35,8 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. В смесь медленно добавляли раствор метил-3-(хлорсульфонил)бензоата (10,09 г, 43,01 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при 0°C и перемешивали полученную реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Гасили реакцию 1М водной хлороводородной кислотой до pH=1. Разделяли слои и экстрагировали водный слой этилацетатом (3×100 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия и концентрировали с получением метил-3-(*N*-(4-хлор-6-(*о*-толуил)пиримидин-2-ил)сульфамоил)бензоата (17,95 г, 119%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 417,06, эксперимент 418,5 $(M+1)^+$, время удерживания: 3,44 минуты.

Стадия 7: 3-(*N*-(4-хлор-6-(*о*-толуил)пиримидин-2-ил)сульфамоил)бензойная кислота



[00560] Растворяли метил-3-(*N*-(4-хлор-6-(*о*-толуил)пиримидин-2-ил)сульфамоил)-бензоат (10,2 г, 24,46 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (200 мл) и воды (200 мл). Добавляли гидроксид лития (2,93 г, 122,5 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 45°C в течение 45 минут. Гасили реакцию, добавляя 1М хлороводородную кислоту до достижения pH 1. Разделяли слои и экстрагировали водный слой этилацетатом (3×100 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной обращенно-фазовой хроматографии с использованием 50-85% смесей вода - ацетонитрил (0,1% ТФУК) с получением 3-(*N*-(4-хлор-6-(*о*-толуил)пиримидин-2-ил)сульфамоил)бензойной кислоты (5,12 г, 52%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ (ppm): 8,51 (d, *J*=1,43 Гц, 1H), 8,13-8,26 (m, 2H), 7,72 (t, *J*=7,42 Гц, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,22-7,33 (m, 3H), 2,26 (s, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 403,04, эксперимент 404,2 $(M+1)^+$, время удерживания: 2,99 минуты.

Стадия 8: (16*R*,24*R*)-12-(2-метилфенил)-24-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,25-тетраазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3(26),4,6,10,12,14(25),17,19,21-нонаен-2,8,8-трион (соединение 192)



[00561] Смешивали 3-[[4-хлор-6-(*о*-толуил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (267 мг, 0,6612 ммоль) и *трет*-бутил-(3*R*,4*R*)-4-гидрокси-3-изобутил-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбоксилат (200 мг, 0,6549 ммоль) и растворяли в тетрагидрофуране (5 мл). Добавляли *трет*-бутоксид натрия (248 мг, 2,581 ммоль). Оставляли реакционную смесь перемешиваться при 50°C на 2 часа. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой препаративной хроматографии на колонке C_{18} с 15-минутным градиентным элюированием смесями от 10 до 60% ацетонитрила в воде, содержащими 5 мМ хлороводородную кислоту, с получением 3-[[4-[[(3*R*,4*R*)-2-*трет*-бутоксикарбонил-3-изобутил-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-4-ил]окси]-6-(*о*-толуил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (286 мг, 64%). ИЭР-МС *m/z* расчет 672,2618, эксперимент 673,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,97 минуты (способ ЖХ А).

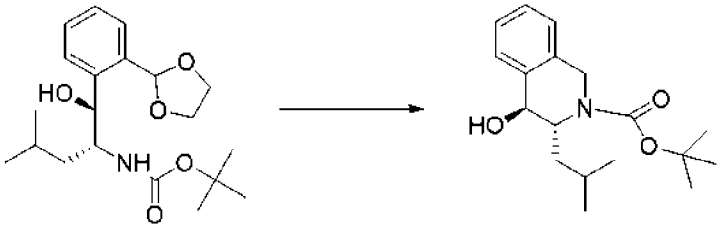
[00562] Перемешивали 3-[[4-[[(3*R*,4*R*)-2-*трет*-бутоксикарбонил-3-изобутил-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-4-ил]окси]-6-(*о*-толуил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (286 мг, 64%) в HCl (1 мл, 4 М, 4,000 ммоль) при комнатной температуре в течение

90 минут. Концентрировали реакционную смесь для удаления растворителей. Перегоняли избыток кислоты в виде азеотропа с толуолом (3×1 мл) с получением 3-[[4-[[(3*R*,4*R*)-3-изобутил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]окси]-6-(*о*-толуил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (243 мг, 61%). ИЭР-МС *m/z* расчет 572,20935, эксперимент 573,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,47 минуты (способ ЖХ D).

[00563] Перемешивали 3-[[4-[[(3*R*,4*R*)-3-изобутил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]окси]-6-(*о*-толуил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (243 мг, 61%), HATU (260 мг, 0,6838 ммоль), DIEA (450 мкл, 2,584 ммоль) и ДМФА (1 мл) при комнатной температуре в течение 30 минут. Фильтровали неочищенную смесь и очищали путем обращенно-фазовой препаративной хроматографии на колонке C_{18} с 15-минутным градиентным элюированием 25-75% смесями ацетонитрила в воде, содержащими 5 мМ хлороводородную кислоту, с получением (16*R*,24*R*)-12-(2-метилфенил)-24-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,25-тетраазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3(26),4,6,10,12,14(25),17,19,21-нонаен-2,8,8-триона (31,5 мг, 9%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,82 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,90 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,71 (d, *J*=7,5 Гц, 2H), 7,65 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,39 (d, *J*=7,0 Гц, 2H), 7,32 (d, *J*=5,3 Гц, 3H), 5,60 (s, 1H), 5,45 (d, *J*=18,2 Гц, 1H), 4,28 (d, *J*=18,1 Гц, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,44 (dt, *J*=13,1, 6,7 Гц, 1H), 1,28 (s, 2H), 0,60 (d, *J*=6,4 Гц, 3H), 0,35 (d, *J*=6,4 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 554,1988, эксперимент 555,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,78 минуты (способ ЖХ A).

Пример 93: Получение соединения 193

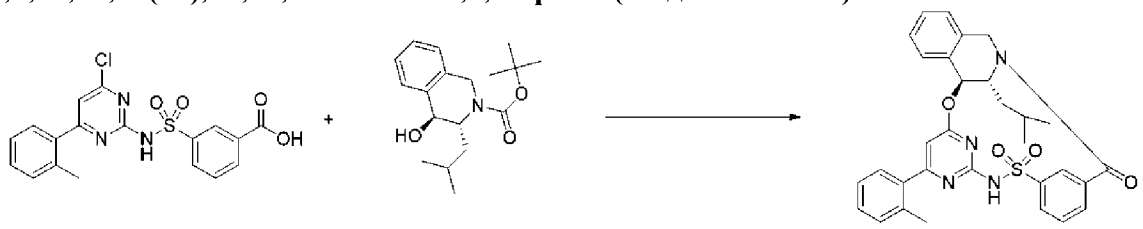
Стадия 1: *трет*-бутил-(3*R*,4*S*)-4-гидрокси-3-изобутил-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбоксилат



[00564] Обрабатывали *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[(*S*)-[2-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]-гидроксиметил]-3-метилбутил]карбамат (2,1 г, 5,746 ммоль) HCl в диоксане (9,6 мл, 6 М, 57,60 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 1 часа. После завершения взаимодействия упаривали смесь в вакууме с получением (3*R*,4*S*)-3-изобутил-3,4-дигидроизохинолин-4-ола (1150 мг, 98%); ИЭР-МС *m/z* расчет 203,13101, эксперимент 204,12 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,29 минуты (способ ЖХ D). В раствор имина в EtOH (30 мл) при 0°C добавляли боргидрид натрия (435 мг, 11,50 ммоль) и перемешивали смесь при КТ в течение 1 часа (отслеживали путем СВЭЖХ). После завершения упаривали смесь в вакууме с получением неочищенного (3*R*,4*S*)-3-изобутил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ола (800 мг, 68%); ИЭР-МС *m/z* расчет 205,14667, эксперимент 206,14 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,32 минуты, (способ ЖХ A). Суспендировали неочищенный промежуточный амин в ТГФ (30 мл) и обрабатывали Boc-ангидридом (2,5 г, 11,45 ммоль). Перемешивали реакционную

смесь при КТ в течение ночи, гасили реакцию насыщенным хлоридом аммония и экстрагировали EtOAc. Сушили органический экстракт над сульфатом натрия, упаривали и очищали путем хроматографии на силикагеле с использованием 40 г колонки (элюент гексаны-EtOAc от 100-0% до 70-30%) с получением *трет*-бутил-(3*R*,4*S*)-4-гидрокси-3-изобутил-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбоксилата (825 мг, 47%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,35-7,23 (m, 3H), 7,15 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 5,00 (dd, *J*=54,0, 17,7 Гц, 1H), 4,81-4,38 (m, 2H), 4,22-4,08 (m, 1H), 1,90 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,26 (t, *J*=7,1 Гц, 1H), 1,04 (dd, *J*=9,0, 4,8 Гц, 1H), 0,97 (d, *J*=6,5 Гц, 3H), 0,89 (d, *J*=6,7 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 305,1991, эксперимент 232,11 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,71 минуты, способ ЖХ D.

Стадия 2: (16*S*,24*R*)-12-(2-метилфенил)-24-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,25-тетраазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3(26),4,6,10,12,14(25),17,19,21-нонаен-2,8,8-трион (соединение 193)



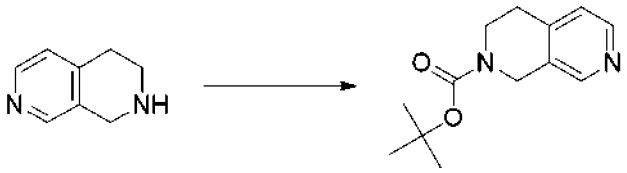
[00565] Смешивали 3-[[4-хлор-6-(*о*-толуил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (265 мг, 0,6562 ммоль) и *трет*-бутил-(3*R*,4*S*)-4-гидрокси-3-изобутил-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбоксилат (200 мг, 0,6549 ммоль) и растворяли в тетрагидрофуране (5 мл). Добавляли *трет*-бутоксид натрия (247 мг, 2,570 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при 50°C на 2 часа. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой препаративной хроматографии на колонке C_{18} с 15-минутным градиентным элюированием 10-60% смесями ацетонитрила в воде, содержащими 5 мМ хлороводородную кислоту, с получением 3-[[4-[[(3*R*,4*S*)-2-*трет*-бутоксикарбонил-3-изобутил-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-4-ил]окси]-6-(*о*-толуил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (256,4 мг, 58%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,25 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,03 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,32 (d, *J*=42,7 Гц, 7H), 7,13 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,93 (d, *J*=17,4 Гц, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,50 (s, 10H), 1,21 (s, 2H), 0,90-0,79 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 672,2618, эксперимент 673,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,19 минуты (способ ЖХ A).

[00566] Перемешивали 3-[[4-[[(3*R*,4*S*)-2-*трет*-бутоксикарбонил-3-изобутил-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-4-ил]окси]-6-(*о*-толуил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (256,4 мг, 58%) в HCl (1 мл, 4 М, 4,000 ммоль) при комнатной температуре в течение 30 минут. Концентрировали реакционную смесь и перегоняли избыток кислоты в виде азеотропа с толуолом (3×1 мл) с получением 3-[[4-[[(3*R*,4*S*)-3-изобутил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]окси-6-(*о*-толуил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (218,2 мг, 57%). ИЭР-МС *m/z* расчет 572,20935, эксперимент 573,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,07 минуты (способ ЖХ A).

[00567] Перемешивали продукт, HATU (236,3 мг, 0,6215 ммоль), DIEA (450 мкл, 2,584 ммоль) и ДМФА (2 мл) при комнатной температуре в течение 30 минут. Фильтровали неочищенную смесь и очищали путем обращенно-фазовой препаративной хроматографии на колонке C_{18} с 15-минутным градиентным элюированием 25-75% смесями ацетонитрила в воде, содержащими 5 мМ хлороводородную кислоту, с получением (16*S*,24*R*)-12-(2-метилфенил)-24-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,25-тетраазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3(26),4,6,10,12,14(25),17,19,21-нонаен-2,8,8-триона (64,4 мг, 18%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,22 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,91-7,70 (m, 2H), 7,60 (d, *J*=6,6 Гц, 1H), 7,54-7,35 (m, 5H), 7,35-7,25 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,35-5,18 (m, 1H), 4,56-4,24 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,45-1,14 (m, 2H), 0,97-0,79 (m, 1H), 0,66 (d, *J*=6,5 Гц, 3H), 0,42-0,07 (m, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 554,1988, эксперимент 555,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,9 минуты, способ ЖХ А.

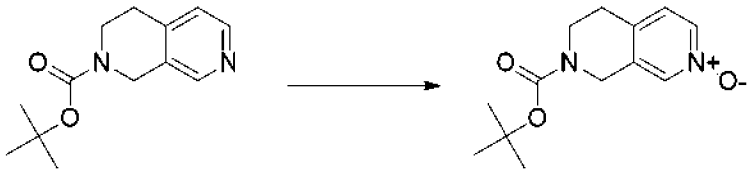
Пример 94: Получение соединения 194

Стадия 1: *трет*-бутил-3,4-дигидро-1*H*-2,7-нафтиридин-2-карбоксилат



[00568] В суспензию 1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина (дигидрохлоридная соль) (6 г, 29,0 ммоль) и бикарбоната натрия (7,3 г, 86,9 ммоль) в ТГФ/МеОН (100 мл/100 мл) добавляли ди-*трет*-бутил-дикарбонат (7 г, 32,1 ммоль) при 0°С. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи, а затем концентрировали в вакууме. Растворяли остаток в воде (100 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного *трет*-бутил-3,4-дигидро-1*H*-2,7-нафтиридин-2-карбоксилата (6,5 г, 96%) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ИЭР-МС *m/z* расчет 234,1368, эксперимент 235,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,13 минуты, способ ЖХ С.

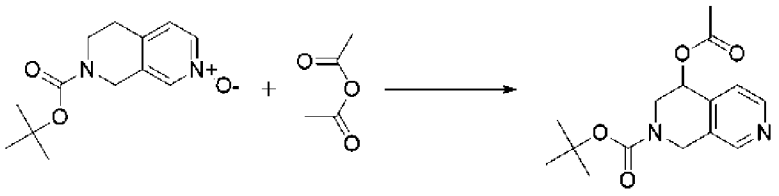
Стадия 2: *трет*-бутил-7-оксидо-3,4-дигидро-1*H*-2,7-нафтиридин-7-ий-2-карбоксилат



[00569] В раствор *трет*-бутил-3,4-дигидро-1*H*-2,7-нафтиридин-2-карбоксилата (6,5 г, 27,7 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли 3-хлорпербензойную кислоту (7,46 г, 33,29 ммоль) при 0°С. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разбавляли дихлорметаном (100 мл). Промывали смесь 10% NaS_2O_3 (50 мл), 5% водным карбонатом натрия (100 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над

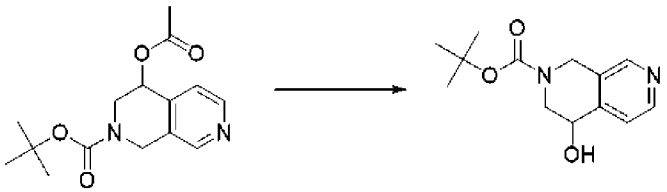
сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 0%-10% смесями метанола в дихлорметане, с получением *трет*-бутил-7-оксидо-3,4-дигидро-1*H*-2,7-нафтиридин-7-ий-2-карбоксилата (5,4 г, 78%) в виде светло-желтого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 250,1317, эксперимент 251,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,38 минуты, способ ЖХ С.

Стадия 3: *трет*-бутил-4-ацетокси-3,4-дигидро-1*H*-2,7-нафтиридин-2-карбоксилат



[00570] Грели раствор *трет*-бутил-7-оксидо-3,4-дигидро-*1*H-2,7-нафтиридин-7-ий-2-карбоксилата (5,4 г, 21,6 ммоль) в ангидриде уксусной кислоты (44 мл, 466,3 ммоль) при 40°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Охлаждали реакционную смесь. Удаляли ангидрид уксусной кислоты путем выпаривания при пониженном давлении. Разбавляли остаток EtOAc (150 мл). Промывали смесь 5% раствором бикарбоната натрия, пока она не становилась щелочной, затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0%-60% смесями этилацетата в гептанах, с получением *трет*-бутил-4-ацетокси-3,4-дигидро-1*H*-2,7-нафтиридин-2-карбоксилата (2,0 г, 32%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 292,1423, эксперимент 293,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,46 минуты, способ ЖХ С.

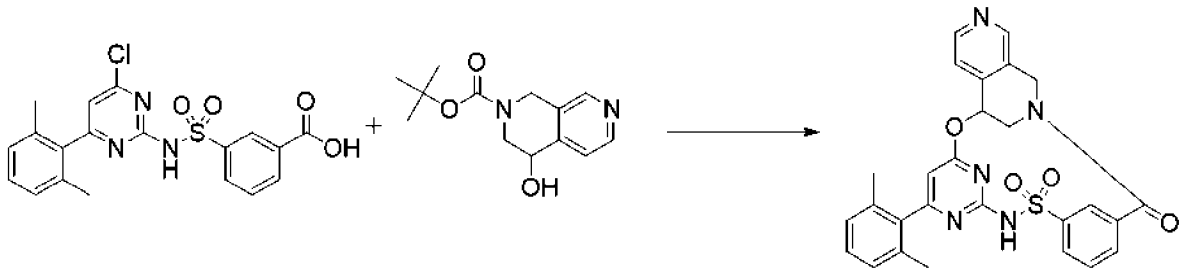
Стадия 4: *трет*-бутил-4-гидрокси-3,4-дигидро-1*H*-2,7-нафтиридин-2-карбоксилат



[00571] В раствор *трет*-бутил-4-ацетокси-3,4-дигидро-1*H*-2,7-нафтиридин-2-карбоксилата (2 г, 6,84 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли 25 масс.% раствор метоксида натрия в метаноле (10,5 мл, 48,6 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Выпаривали основную часть растворителя при пониженном давлении при 35°C. Разбавляли остаток водой (50 мл) и дихлорметаном (50 мл). Перемешивали смесь в течение 10 минут при комнатной температуре. Разделяли два слоя. Экстрагировали водный слой дихлорметаном (20 мл). Промывали объединенные органические слои водой (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 30-100% смесей этилацетата в гептанах с получением *трет*-бутил-4-гидрокси-3,4-дигидро-1*H*-2,7-нафтиридин-2-карбоксилата (1,225 г, выход 71%) в виде

желтого полутвердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 250,1317, эксперимент 251,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,16 минуты. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) ppm 1,50 (s, 9H), 3,56 (dd, *J*=13,2, 6,8 Гц, 1H), 3,91 (dd, *J*=12,9, 2,6 Гц, 1H), 4,53-4,68 (m, 2H), 4,70-4,81 (m, 1H), 7,44 (d, *J*=5,0 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,48 (d, *J*=5,3 Гц, 1H). Способ ЖХ Н.

Стадия 5: 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,20,25-пентаазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3(26),4,6,10,12,14(25),17,19,21-нонаен-2,8,8-трион (соединение 194)



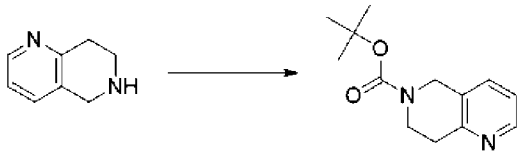
[00572] Смешивали 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойную кислоту (200 мг, 0,4786 ммоль) и *трет*-бутил-4-гидрокси-3,4-дигидро-1*H*-2,7-нафтиридин-2-карбоксилат (120 мг, 0,4794 ммоль) и растворяли в тетрагидрофуране (1,5 мл). Добавляли *трет*-бутоксид натрия (162 мг, 1,686 ммоль). Оставляли реакционную смесь перемешиваться при 50°C на 2 часа. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой препаративной хроматографии на колонке C_{18} с 15-минутным градиентным элюированием смесями от 10 до 60% ацетонитрила в воде, содержащими 5 мМ хлороводородную кислоту, с получением 3-[[4-[(2-*трет*-бутоксикарбонил-3,4-дигидро-1*H*-2,7-нафтиридин-4-ил)окси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (12,1 мг, 4%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,36 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,57 (d, *J*=14,5 Гц, 1H), 8,46 (d, *J*=3,6 Гц, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,56 (d, *J*=5,2 Гц, 2H), 7,25 (td, *J*=7,6, 4,9 Гц, 1H), 7,12 (dd, *J*=7,7, 3,6 Гц, 2H), 6,38 (d, *J*=24,8 Гц, 1H), 4,47 (d, *J*=16,0 Гц, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,99 (d, *J*=13,9 Гц, 1H), 2,03 (s, 6H), 1,41 (s, 1H), 1,13 (d, *J*=20,3 Гц, 5H).

[00573] Перемешивали 3-[[4-[(2-*трет*-бутоксикарбонил-3,4-дигидро-1*H*-2,7-нафтиридин-4-ил)окси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (12,1 мг, 4%) в HCl (1 мл, 4 М, 4,000 ммоль) при комнатной температуре в течение 30 минут. Концентрировали реакционную смесь для удаления растворителей. Перегоняли избыток кислоты в виде азеотропа с толуолом (3×1 мл) с получением 3-(*N*-(4-(2,6-диметилфенил)-6-((1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-4-ил)окси)пиримидин-2-ил)сульфамоил)бензойной кислоты. Смешивали полученный продукт с HATU (160 мг, 0,4208 ммоль), DIEA (300 мкл, 1,722 ммоль) и ДМФА (1 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Фильтровали неочищенную реакционную смесь и очищали путем обращенно-фазовой препаративной хроматографии на колонке C_{18} с 15-минутным градиентным элюированием 1-50% смесями ацетонитрила в воде, содержащими 5 мМ хлороводородную кислоту, с получением 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,20,25-пентаазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-

3(26),4,6,10,12,14(25),17,19,21-нонаен-2,8,8-триона (трифторацетатная соль) (4,2 мг, 1%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,82 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,71-8,59 (m, 1H), 7,99 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,85-7,57 (m, 2H), 7,27 (t, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,15 (d, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,51 (d, *J*=13,9 Гц, 2H), 5,37 (d, *J*=17,7 Гц, 1H), 4,49 (d, *J*=17,7 Гц, 1H), 4,13 (dd, *J*=13,3, 5,0 Гц, 1H), 3,22-3,14 (m, 1H), 2,67 (s, 2H), 2,33 (s, 1H), 2,26-1,93 (m, 5H). ИЭР-МС *m/z* расчет 513,1471, эксперимент 514,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,91 минуты, способ ЖХ A.

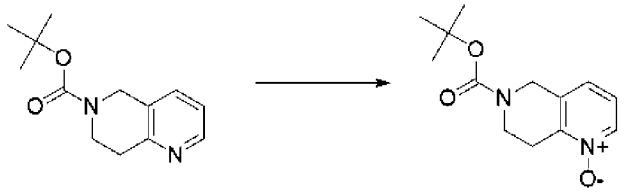
Пример 95: Получение соединения 195 и соединения 196

Стадия 1: *трет*-бутил-7,8-дигидро-5*H*-1,6-нафтиридин-6-карбоксилат



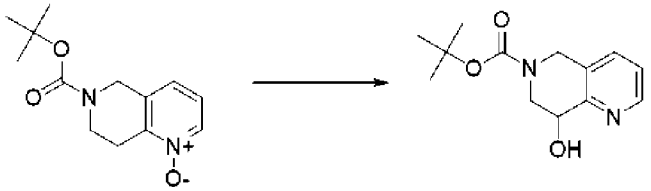
[00574] Перемешивали 5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин (дигидрохлоридная соль) (10 г, 48,286 ммоль) в ТГФ/МеОН (200 мл/200 мл) при 0°C. Добавляли бикарбонат натрия (12,169 г, 144,86 ммоль), затем ди-*трет*-бутил-дикарбонат (11,065 г, 50,7 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение ночи, а затем концентрировали в вакууме. Растворяли остаток в воде (~200 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (150 мл x 3). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-7,8-дигидро-5*H*-1,6-нафтиридин-6-карбоксилата (1,8 г, 106%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 234,1368, эксперимент 235,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,78 минуты, способ ЖХ S.

Стадия 2: *трет*-бутил-1-оксидо-7,8-дигидро-5*H*-1,6-нафтиридин-1-ий-6-карбоксилат



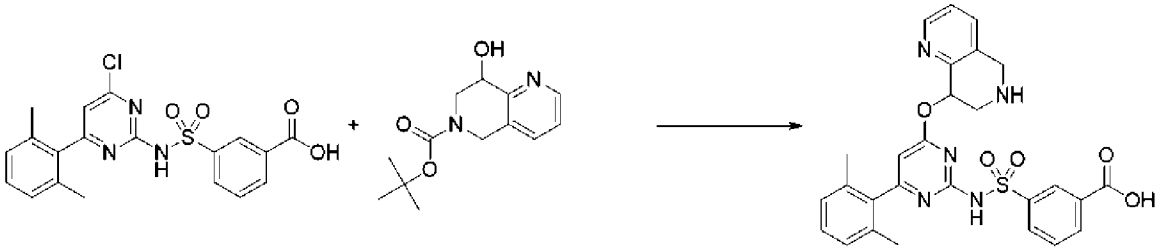
[00575] Растворяли *трет*-бутил-7,8-дигидро-5*H*-1,6-нафтиридин-6-карбоксилат (12,3 г, 52,498 ммоль) в дихлорметане (200 мл) и охлаждали на бане с ледяной водой. Небольшими порциями добавляли *м*-ХПБК (14,495 г, 75% (масс./масс.), 62,998 ммоль) в течение 1 минуты. Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 5 часов, затем разбавляли дихлорметаном (250 мл). Промывали смесь насыщенным водным карбонатом натрия (100 мл x 2), затем солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-1-оксидо-7,8-дигидро-5*H*-1,6-нафтиридин-1-ий-6-карбоксилата (13,5 г, 100,68%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 250,1317, эксперимент 251,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,74 минуты. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) ppm 1,48 (s, 9H), 3,05 (t, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,75 (t, *J*=6,2 Гц, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,98-7,09 (m, 1H), 7,10-7,21 (m, 1H), 8,20 (d, *J*=6,5 Гц, 1H). Способ ЖХ T.

Стадия 3: *трет*-бутил-8-гидрокси-7,8-дигидро-5*H*-1,6-нафтиридин-6-карбоксилат



[00576] Перемешивали суспензию *трет*-бутил-1-оксидо-7,8-дигидро-5*H*-1,6-нафтиридин-1-ий-6-карбоксилата (13,5 г, 53,937 ммоль) и ангидрида трифторуксусной кислоты (17,352 г, 11,6 мл, 81,790 ммоль) в ДХМ (175 мл) при комнатной температуре в течение ночи. Затем перемешивали реакционную смесь с раствором гидроксида натрия (1н., 150 мл) в течение 30 минут. Экстрагировали полученную смесь ДХМ (125 мл x 2). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток в виде светло-коричневого маслянистого вещества путем хроматографии на силикагеле с использованием 30%-95% смесей EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-8-гидрокси-7,8-дигидро-5*H*-1,6-нафтиридин-6-карбоксилата (9,5 г, 67%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,46 (d, *J*=4,1 Гц, 1H), 7,65 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,31 (dd,=7,7,4,7 Гц, 1H), 5,49 (d, *J*=4,7 Гц, 1H), 4,78-4,30 (m, 3H), 3,77 (dd, *J*=13,5, 5,5 Гц, 1H), 3,54 (d, *J*=13,8 Гц, 1H), 1,44 (s, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 250,13174, эксперимент 251,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,04 минуты; способ ЖХ W.

Стадия 4: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-(5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-8-илокси)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота

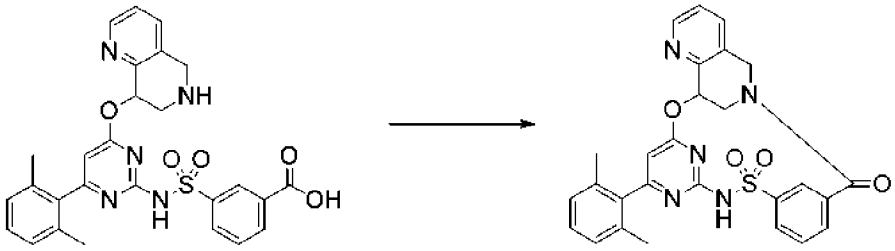


[00577] В стеклянную пробирку добавляли 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (95 мг, 0,2273 ммоль), *трет*-бутоксид натрия (103 мг, 1,072 ммоль) и раствор *трет*-бутил-8-гидрокси-7,8-дигидро-5*H*-1,6-нафтиридин-6-карбоксилата (120 мг, 0,4794 ммоль) в ТГФ (1 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Разделяли реакционную смесь в этилацетате и 1М растворе HCl. Отделяли органический слой, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением неочищенной 3-[[4-[(6-*трет*-бутоксикарбонил-7,8-дигидро-5*H*-1,6-нафтиридин-8-ил)окси]-6-(2,6-диметилфенил)-пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (83 мг, 58%). ИЭР-МС *m/z* расчет 631,2101, эксперимент 632,32 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,58 минуты (способ ЖХ D).

[00578] Растворяли продукт в 4М HCl в диоксане (2,1 мл, 4 М, 8,400 ммоль) и

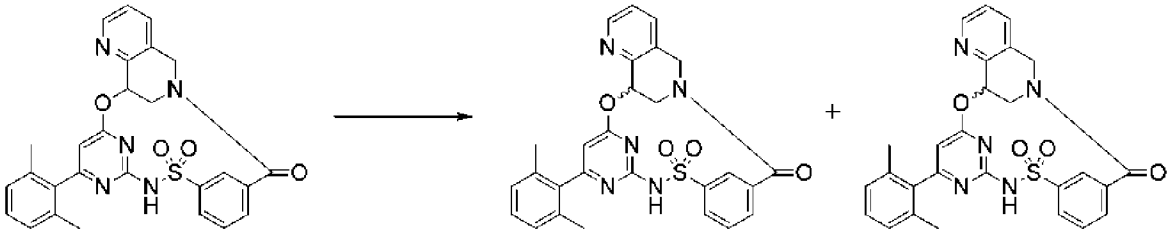
перемешивали в течение 30 минут. Упаривали реакционную смесь с получением неочищенного вещества 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-(5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-8-илокси)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (85 мг, 66%). ИЭР-МС *m/z* расчет 531,15765, эксперимент 532,32 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,38 минуты, способ ЖХ D.

Стадия 5: 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,25-пентаазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10(25),11,13,17,19,21-нонаен-2,8,8-трион



[00579] В круглодонную колбу добавляли 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-(5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-8-илокси)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (85 мг, 0,1599 ммоль) в ДМФА (20 мл). В реакционный раствор добавляли [диметиламино(триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метилен]диметиламмоний (гексафторфосфатный ион) (100 мг, 0,2630 ммоль) и DIEA (110 мкл, 0,6315 ммоль). Оставляли реакционную смесь перемешиваться при комн. темп. на 1 час. Фильтровали реакционный раствор и вводили непосредственно в колонку для обращенно-фазовой ВЭЖХ и элюировали с градиентом смесями от 1% MeCN в воде до 70% MeCN в течение 15 минут с получением очищенных фракций 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,25-пентаазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10(25),11,13,17,19,21-нонаен-2,8,8-триона (85 мг, 76%). ИЭР-МС *m/z* расчет 513,1471, эксперимент 514,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,43 минуты, способ ЖХ D.

Стадия 6: 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,25-пентаазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10(25),11,13,17,19,21-нонаен-2,8,8-трион, пик СФХ 1 (соединение 196), и 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,25-пентаазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10(25),11,13,17,19,21-нонаен-2,8,8-трион, пик СФХ 2 (соединение 195)

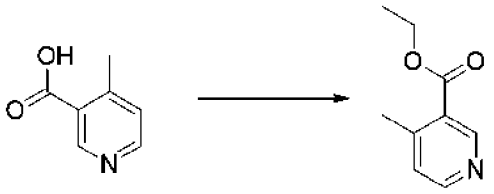


[00580] Растворяли рацемат 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,25-пентаазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10(25),11,13,17,19,21-нонаен-2,8,8-триона (84 мг, 0,1636 ммоль) в 1 мл ДМСО и очищали путем препаративной хиральной СФХ на колонке AS для разделения двух энантиомеров: Пик СФХ 1, 12-(2,6-

диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,25-пентаазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10(25),11,13,17,19,21-нонаен-2,8,8-трион (19 мг, 45%), ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,58 (dd, *J*=4,7, 1,6 Гц, 1H), 7,97 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,87 (dd, *J*=7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,78-7,64 (m, 2H), 7,44 (dd, *J*=7,8, 4,7 Гц, 1H), 7,26 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,62-6,33 (m, 2H), 5,30 (d, *J*=17,3 Гц, 1H), 4,61-4,35 (m, 1H), 4,23-4,04 (m, 2H), 2,28-1,83 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 513,1471, эксперимент 514,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,08 минуты (способ ЖХ А); и пик 2, 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,25-пентаазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10(25),11,13,17,19,21-нонаен-2,8,8-трион (20 мг, 47%). ИЭР-МС *m/z* расчет 513,1471, эксперимент 514,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,08 минуты, способ ЖХ А.

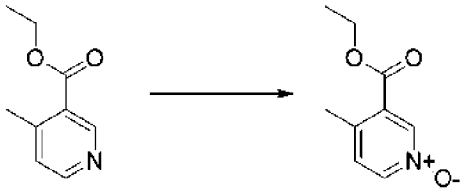
Пример 96: Получение соединения 197

Стадия 1: этил-4-метилпиридин-3-карбоксилат



[00581] Суспендировали 4-метилпиридин-3-карбоновую кислоту (30 г, 218,76 ммоль) в этаноле (90 мл) и по каплям добавляли концентрированную серную кислоту (64,400 г, 35 мл, 656,61 ммоль) при комнатной температуре. Грели раствор при температуре обратной конденсации в течение 4 часов, после чего охлаждали до к.т. и выливали в смесь лед-вода. Подщелачивали раствор до pH 9 при помощи NH_3 (водный), экстрагировали диэтиловым эфиром (2x 100 мл), сушили сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-4-метилпиридин-3-карбоксилата (25 г, 69%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) ppm 1,40 (t, *J*=7,0 Гц, 3H), 2,61 (s, 3H), 4,38 (q, *J*=7,0 Гц, 2H), 7,16 (d, *J*=4,7 Гц, 1H), 8,53 (d, *J*=5,3 Гц, 1H), 9,05 (s, 1H). ИЭР-МС *m/z* расчет 165,079, эксперимент 166,2 (M+1)++; время удерживания: 1,19 минуты, способ ЖХ С.

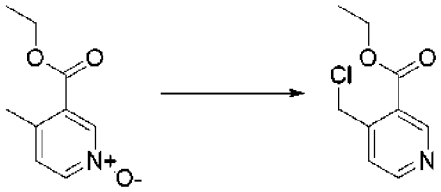
Стадия 2: этил-4-метил-1-оксидопиридин-1-ий-3-карбоксилат



[00582] В охлажденный (на бане лед-вода) раствор этил-4-метил-1-оксидопиридин-1-ий-3-карбоксилата (35 г, 211,88 ммоль) при перемешивании добавляли 3-хлорпербензойную кислоту (95 г, 423,90 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли хлороформ (150 мл) и карбонат калия (118 г, 853,80 ммоль) и продолжали перемешивать в течение 10 минут. Фильтровали смесь и сушили фильтрат сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель в вакууме с получением этил-4-метил-1-оксидопиридин-1-ий-3-карбоксилата (31 г, 81%) в виде бесцветного

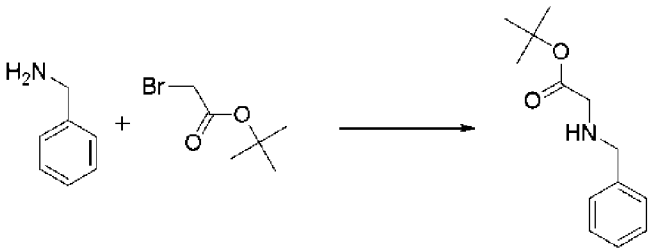
твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) ppm 1,38 (t, *J*=7,2 Гц, 3H), 2,59 (s, 3H), 4,37 (q, *J*=7,0 Гц, 2H), 7,15 (d, *J*=6,5 Гц, 1H), 8,17 (dd, *J*=6,6, 1,9 Гц, 1H), 8,72 (d, *J*=1,8 Гц, 1H); ИЭР-МС *m/z* расчет 181,0739, эксперимент 182,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,18 минуты, способ ЖХ С.

Стадия 3: этил-4-(хлорметил)пиридин-3-карбоксилат



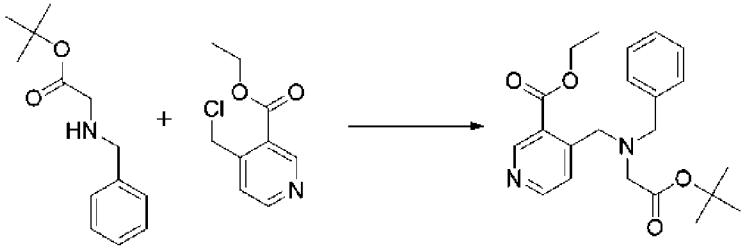
[00583] В раствор этил-4-метил-1-оксидопиридин-1-ий-3-карбоксилата (15 г, 82,786 ммоль) в диоксане (150 мл) добавляли п-толуолсульфонилхлорид (35 г, 183,59 ммоль), перемешивали смесь в течение 1,5 часа в условиях обратной конденсации, а затем подкисляли хлороводородной кислотой до pH 1. Промывали водный слой диэтиловым эфиром (2×75 мл) и отбрасывали органические экстракты. В водный слой добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (100 мл) и 100 г бикарбоната натрия, доводя pH до 8. Затем экстрагировали водную фазу диэтиловым эфиром (3×75 мл) и сушили объединенные органические экстракты (сульфат натрия), фильтровали и выпаривали растворитель. После колоночной хроматографии (120; дихлорметан/этилацетат=3:2) получали этил-4-(хлорметил)пиридин-3-карбоксилат (7,7 г, 47%) в виде желтого маслянистого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,42 (t, *J*=7,0 Гц, 3H), 4,42 (d, *J*=7,0 Гц, 2H), 5,04 (s, 2H), 7,59 (d, *J*=5,0 Гц, 1H), 8,74 (d, *J*=5,0 Гц, 1H), 9,15 (s, 1H). ИЭР-МС *m/z* расчет 199,04, эксперимент 200,1 (M+1)++; время удерживания: 1,68 минуты, способ ЖХ С.

Стадия 4: *трет*-бутил-2-(бензиламино)ацетат



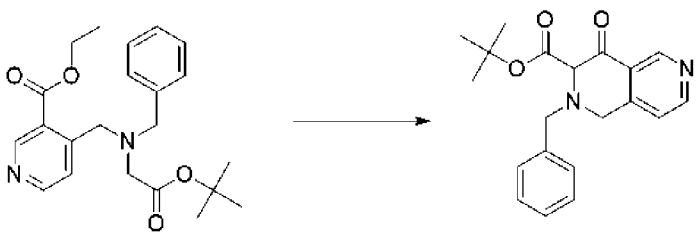
[00584] В раствор бензиламина (85 мл, 770,42 ммоль) в толуоле (150 мл) по каплям добавляли *трет*-бутил-2-бромацетат (30 мл, 194,98 ммоль), затем грели смесь при 72°C в течение 1 часа. Выливали смесь в 1н. раствор гидроксида натрия (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединяли органические фазы, промывали водой (200 мл) и солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 330 г колонки, элюируя 0%-40% смесями этилацетата в гексанах, с получением *трет*-бутил-2-(бензиламино)ацетата (39,9 г, 90%). ИЭР-МС *m/z* расчет 221,14, эксперимент 222,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,93 минуты, способ ЖХ Т.

Стадия 5: этил-4-[[бензил-(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)амино]метил]пиридин-3-карбоксилат



[00585] Смешивали *трет*-бутил-2-(бензиламино)ацетат (3 г, 13,557 ммоль), этил-4-(хлорметил)пиридин-3-карбоксилат (3 г, 15,028 ммоль), DIEA (5,9360 г, 8 мл, 45,929 ммоль) и ацетонитрил (60 мл) при 0°C. Кипятили полученную смесь с обратным холодильником в течение 48 часов. После завершения взаимодействия концентрировали растворитель в вакууме и растворяли остаток в ДХМ (100 мл). Промывали органическую фазу насыщенным бикарбонатом натрия (100 мл). Экстрагировали водную фазу ДХМ (100 мл×2). Собирали органическую фазу, сушили сульфатом натрия и удаляли растворитель в вакууме с получением остатка, который очищали путем флэш-хроматографии (120 г, дихлорметан/этилацетат: от 0 до 20%) с получением чистого этил-4-[[бензил-(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)амино]метил]пиридин-3-карбоксилата (4 г, 69%) в виде коричневатого маслянистого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,40 (t, *J*=7,0 Гц, 3H), 1,46 (s, 9H), 3,19 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,37 (q, *J*=7,1 Гц, 2H), 7,20-7,36 (m, 5H), 7,76 (d, *J*=5,3 Гц, 1H), 8,65 (d, *J*=5,0 Гц, 1H), 8,98 (s, 1H). ИЭР-МС *m/z* расчет 384,2049, эксперимент 385,3 (M+1)++; время удерживания: 2,23 минуты, способ ЖХ С.

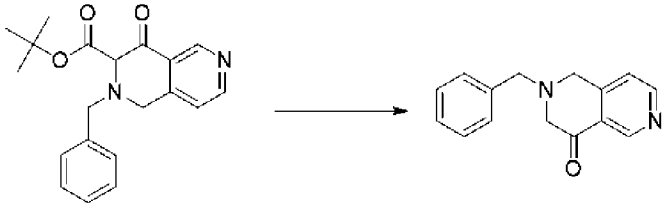
Стадия 6: *трет*-бутил-2-бензил-4-оксо-1,3-дигидро-2,6-нафтиридин-3-карбоксилат



[00586] В раствор этил-4-[[бензил-(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)амино]метил]пиридин-3-карбоксилата (7,8 г, 20,288 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл) по каплям в течение 5 минут добавляли *трет*-бутоксид калия (7 г, 7,7605 мл, 62,382 ммоль) в тетрагидрофуране (57 мл) при -78°C. Перемешивали смесь при -78°C в течение 3 часов. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (200 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (3×100 мл). Объединяли органические фазы, промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-2-бензил-4-оксо-1,3-дигидро-2,6-нафтиридин-3-карбоксилата (6,6 г, 96%) в виде коричневатого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,63 (s, 9H), 3,67 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 6,98 (d, *J*=5,0 Гц, 1H), 7,27-7,42 (m, 5H), 8,59 (d, *J*=5,0 Гц, 1H), 8,91 (s, 1H), 11,70 (s, 1H). ИЭР-МС *m/z*

расчет 338,163, эксперимент 339,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,09 минуты, способ ЖХ С.

Стадия 7: 2-бензил-1,3-дигидро-2,6-нафтиридин-4-он



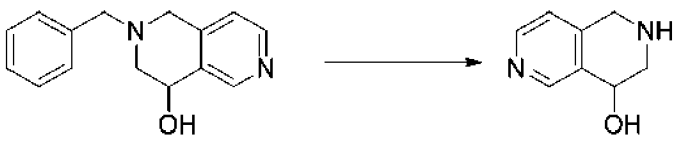
[00587] В раствор *трет*-бутил-2-бензил-4-оксо-1,3-дигидро-2,6-нафтиридин-3-карбоксилата (6,6 г, 19,504 ммоль) в дихлорметане (66 мл) медленно добавляли трифторуксусную кислоту (66 мл) при 0°С. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов, затем выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия (300 мл), после чего добавляли бикарбонат натрия (100 г). Экстрагировали водную смесь дихлорметаном (2×150 мл). Объединяли органические фазы, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 80 г колонки, элюируя 0%-70% смесями этилацетата в гептанах, с получением 2-бензил-1,3-дигидро-2,6-нафтиридин-4-она (1,95 г, 42%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 3,43 (d, *J*=0,9 Гц, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 7,14 (d, *J*=5,0 Гц, 1H), 7,28-7,41 (m, 5H), 8,66 (d, *J*=5,3 Гц, 1H), 9,18 (s, 1H). ИЭР-МС *m/z* расчет 238,1106, эксперимент 239,2 (M+1)++; время удерживания: 1,42 минуты, способ ЖХ С.

Стадия 8: 2-бензил-3,4-дигидро-1*H*-2,6-нафтиридин-4-ол



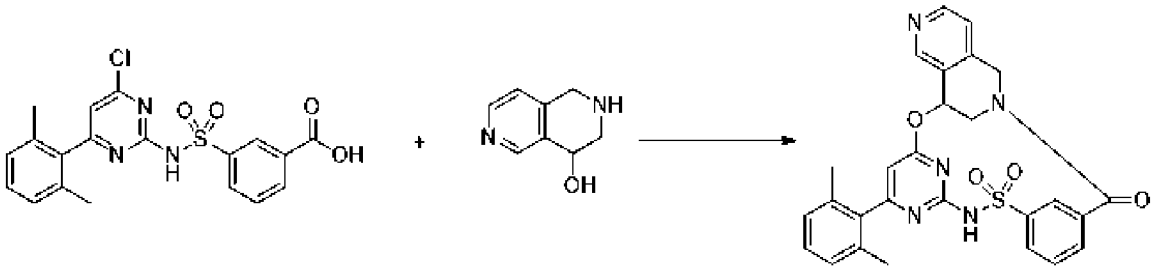
[00588] В раствор 2-бензил-1,3-дигидро-2,6-нафтиридин-4-она (1,95 г, 8,1835 ммоль) в метаноле (39 мл) добавляли боргидрид натрия (930 мг, 24,582 ммоль) при 0°С. Перемешивали смесь при 0°С в течение 2 часов. Добавляли ацетон и концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Помещали остаток в этилацетат (50 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (75 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу этилацетатом (2×50 мл). Объединяли органические фазы, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-бензил-3,4-дигидро-1*H*-2,6-нафтиридин-4-ола (1,8 г, 92%) в виде коричневатого маслянистого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 2,61-2,73 (m, 1H), 3,06-3,18 (m, 1H), 3,38 (d, *J*=16,4 Гц, 1H), 3,70-3,87 (m, 3H), 4,69 (ушир.s, 1H), 6,93 (d, *J*=5,0 Гц, 1H), 7,28-7,44 (m, 5H), 8,39 (d, *J*=5,3 Гц, 1H), 8,64 (s, 1H). ИЭР-МС *m/z* расчет 240,1263, эксперимент 241,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,5 минуты, способ ЖХ С.

Стадия 9: 1,2,3,4-тетрагидро-2,6-нафтиридин-4-ол



[00589] В раствор 2-бензил-3,4-дигидро-1*H*-2,6-нафтиридин-4-ола (1,8 г, 7,4906 ммоль) и хлороводородной кислоты (16 мл, 10% (масс./об.), 43,883 ммоль) в этаноле (54 мл) добавляли палладий на углеродной подложке (800 мг, 10% (масс./масс.), 0,7517 ммоль). Помещали смесь в атмосферу водорода и перемешивали в течение 3 часов. Откачивали водород и фильтровали смесь через Целит, и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением 1,2,3,4-тетрагидро-2,6-нафтиридин-4-ола (гидрохлоридная соль) (1,5 г, 97%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,09-3,66 (m, 2H), 4,20-4,82 (m, 2H), 5,14 (ушир.s, 1H), 7,93 (d, *J*=5,3 Гц, 1H), 8,82 (d, *J*=5,0 Гц, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,97 (ушир.s, 1H), 10,72 (ушир.s, 1H). ИЭР-МС *m/z* расчет 150,0793, эксперимент 151,2 (M+1)++; время удерживания: 0,26 минуты, способ ЖХ С.

Стадия 10: 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8$^{\lambda}$6-тиа-1,9,11,19,25-пентаазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3(26),4,6,10,12,14(25),17,19,21-нонаен-2,8,8-трион (соединение 197)



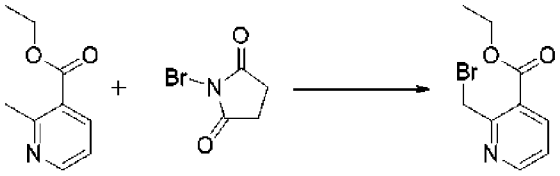
[00590] Смешивали 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойную кислоту (113 мг, 0,2704 ммоль) и 1,2,3,4-тетрагидро-2,6-нафтиридин-4-ол (гидрохлоридная соль) (54 мг, 0,2893 ммоль) и растворяли в тетрагидрофуране (1 мл). Добавляли *трет*-бутоксид натрия (105 мг, 1,093 ммоль). Оставляли реакционную смесь перемешиваться при 50°C на 2 часа. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой препаративной хроматографии на колонке C_{18} с 15-минутным градиентным элюированием смесями от 10 до 60% ацетонитрила в воде, содержащими 5 мМ хлороводородную кислоту, с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-(1,2,3,4-тетрагидро-2,6-нафтиридин-4-илокси)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (12,5 мг, 8%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,16 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,64 (d, *J*=31,6 Гц, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,28 (d, *J*=17,2 Гц, 2H), 4,48 (t, *J*=19,2 Гц, 2H), 4,08 (s, 1H), 2,02 (s, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 531,15765, эксперимент 532,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,75 минуты (способ ЖХ А).

[00591] Перемешивали 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-(1,2,3,4-тетрагидро-2,6-нафтиридин-4-илокси)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (12,5 мг, 8%), диизопропилэтиламин (50 мкл, 0,2871 ммоль), HATU (105 мг, 0,2761 ммоль) и ДМФА (1 мл) при комнатной температуре в течение 30 минут. Фильтровали неочищенную смесь и

очищали путем обращенно-фазовой препаративной хроматографии на колонке C_{18} с 15-минутным градиентным элюированием 1-50% смесями ацетонитрила в воде, содержащими 5 мМ хлороводородную кислоту, с получением 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,19,25-пентаазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3(26),4,6,10,12,14(25),17,19,21-нонаен-2,8,8-триона (4,6 мг, 3%). ИЭР-МС *m/z* расчет 513,1471, эксперимент 514,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,92 минуты, способ ЖХ А.

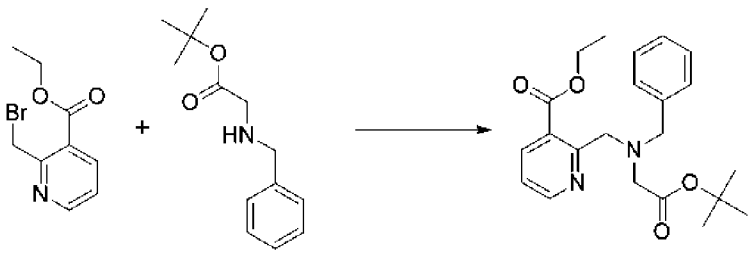
Пример 97: Получение соединения 198

Стадия 1: этил-2-(бромметил)пиридин-3-карбоксилат



[00592] В раствор этил-2-метилпиридин-3-карбоксилата (25 г, 151,34 ммоль) и AIBN (550 мг, 3,35 ммоль) в тетрахлориде углерода (300 мл) и уксусной кислоте (8,7 мл) добавляли *N*-бромсукцинимид (52 г, 292,16 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали смесь на масляной бане при 80°C в течение 8 часов. Охлаждали раствор и выливали в насыщенный бикарбонат натрия (600 мл), и экстрагировали дихлорметаном (3×400 мл). Промывали органическую фазу солевым раствором (800 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-50% смесей гексан-этилацетат с получением этил-2-(бромметил)пиридин-3-карбоксилата (40,42 г, 93%). ИЭР-МС *m/z* расчет 243,0, эксперимент 244,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,43 минуты, способ ЖХ Т.

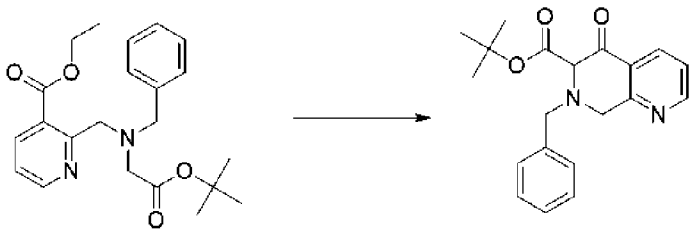
Стадия 2: этил-2-[[бензил-(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)амино]метил]пиридин-3-карбоксилат



[00593] В раствор этил-2-(бромметил)пиридин-3-карбоксилата (28 г, 108,98 ммоль) и триэтиламина (50 мл, 358,73 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл) добавляли *трет*-бутил-2-(бензиламино)ацетат (26,4 г, 118,82 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли воду (1500 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×1000 мл). Объединяли органические фазы, промывали солевым раствором (800 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0%-30% смесями этилацетата в гексанах, с получением этил-2-[[бензил-(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)амино]метил]пиридин-3-карбоксилата (34,55 г, 70%) в виде оранжевого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 384,20, эксперимент 385,6 $(M+1)^+$; время

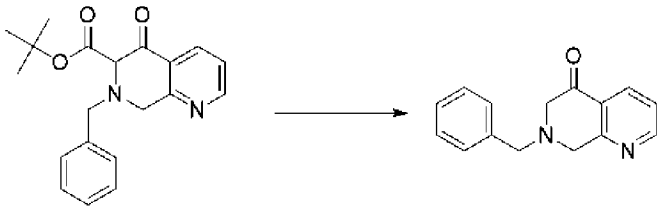
удерживания: 2,77 минуты, способ ЖХ T.

Стадия 3: *трет*-бутил-7-бензил-5-оксо-6,8-дигидро-1,7-нафтиридин-6-карбоксилат



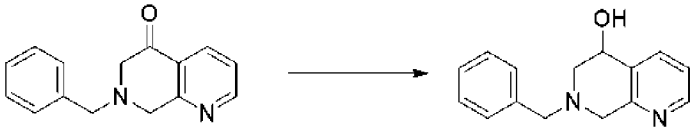
[00594] В раствор этил-2-[[бензил-(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)амино]метил]пиридин-3-карбоксилата (34,55 г, 76,38 ммоль) в тетрагидрофуране (350 мл) по каплям в течение 30 минут добавляли *трет*-бутоксид калия (20 г, 178,23 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) при -78°C. Перемешивали смесь при -78°C в течение 2 часов, а затем выдерживали в морозильной камере в течение ночи. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (900 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (3×600 мл). Объединяли органические фазы, промывали солевым раствором (800 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0%-30% смесями этилацетата в гексане, с получением *трет*-бутил-7-бензил-5-оксо-6,8-дигидро-1,7-нафтиридин-6-карбоксилата (19,76 г, 75%). ИЭР-МС *m/z* расчет 338,163, эксперимент 339,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,97 минуты, способ ЖХ T.

Стадия 4: 7-бензил-6,8-дигидро-1,7-нафтиридин-5-он



[00595] В раствор *трет*-бутил-7-бензил-5-оксо-6,8-дигидро-1,7-нафтиридин-6-карбоксилата (19,26 г, 55,78 ммоль) в дихлорметане (80 мл) медленно добавляли трифторуксусную кислоту (150 мл) при 0°C. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Подщелачивали полученный реакционный раствор в ТФУК до PH~14 при помощи 2н. гидроксида натрия. Экстрагировали водную фазу дихлорметаном (3×200 мл). Промывали органическую фазу солевым раствором (500 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Получали неочищенный продукт 7-бензил-6,8-дигидро-1,7-нафтиридин-5-он (14,2 г, 78%). ИЭР-МС *m/z* расчет 238,1106, эксперимент 239,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,87 минуты, способ ЖХ S.

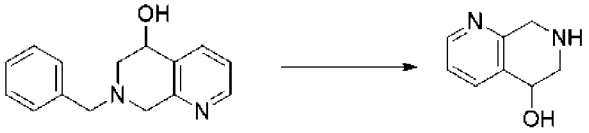
Стадия 5: 7-бензил-6,8-дигидро-5*H*-1,7-нафтиридин-5-ол



[00596] В раствор 7-бензил-6,8-дигидро-1,7-нафтиридин-5-она (14,2 г, 43,50 ммоль)

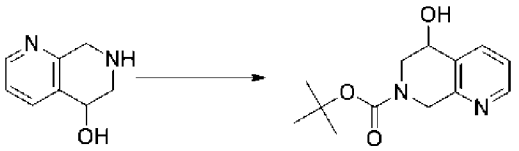
в метаноле (100 мл) добавляли боргидрид натрия (3,5 г, 90,66 ммоль) при 0°C. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли ацетон и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с 0%-50% градиентом, с получением 7-бензил-6,8-дигидро-5*H*-1,7-нафтиридин-5-ола (5,78 г, чистота 85% + 7,65 г, чистота 95%, 99%). ИЭР-МС *m/z* расчет 240,13, эксперимент 241,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,39 минуты, способ ЖХ S.

Стадия 6: 5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-5-ол



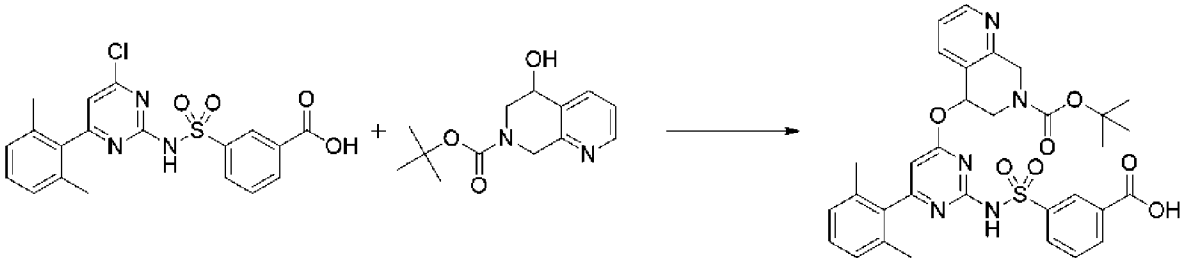
[00597] В раствор 7-бензил-6,8-дигидро-5*H*-1,7-нафтиридин-5-ола (1,18 г, 4,52 ммоль) в метаноле (30 мл) и уксусной кислоте (1,5 мл) добавляли 10% палладий на углеродной подложке (400 мг). Перемешивали смесь в атмосфере 50 psi (340 кПа) водорода в течение 3 часов. Фильтровали реакционную смесь через подложку с Целитом. Концентрировали фильтрат с получением 5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-5-ола (735 мг, 103%). ИЭР-МС *m/z* расчет 150,0793, эксперимент 151,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,61 минуты, способ ЖХ S.

Стадия 7: *трет*-бутил-5-гидрокси-6,8-дигидро-5*H*-1,7-нафтиридин-7-карбоксилат



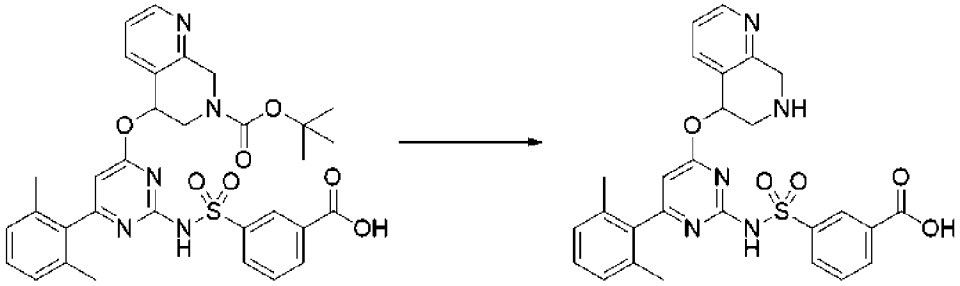
[00598] В раствор 5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-5-ола (700 мг, 4,44 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) и триэтиламине (3,5 мл, 25,11 ммоль) добавляли *трет*-бутоксикарбонил-*трет*-бутил-карбонат (1,5 г, 6,87 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2,5 часа. Обрабатывали реакционную смесь этилацетатом (2×100 мл) и насыщенным бикарбонатом натрия (150 мл). После обработки очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-10% метанола в дихлорметане с получением *трет*-бутил-5-гидрокси-6,8-дигидро-5*H*-1,7-нафтиридин-7-карбоксилата (1,12 г, 92%). ИЭР-МС *m/z* расчет 250,1317, эксперимент 251,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,97 минуты, способ ЖХ S.

Стадия 8: 3-[[4-[(7-*трет*-бутоксикарбонил-6,8-дигидро-5*H*-1,7-нафтиридин-5-ил)окси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



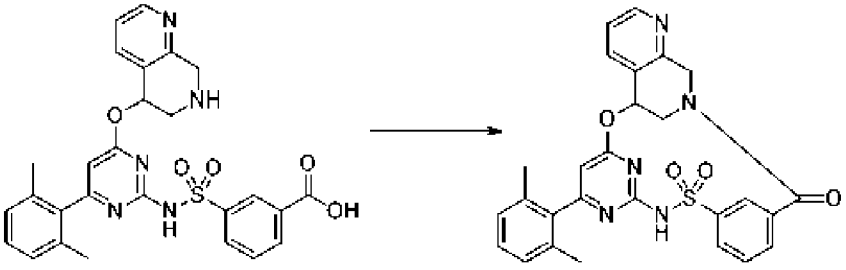
[00599] В раствор 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойной кислоты (125 мг, 0,2991 ммоль) и *трет*-бутил-5-гидрокси-6,8-дигидро-5*H*-1,7-нафтиридин-7-карбоксилата (65 мг, 0,2597 ммоль) в NMP (0,75 мл) добавляли NaH (44 мг, 60% (масс./масс.), 1,100 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 16 часов, затем при 100°C в течение 10 минут. Охлаждали реакционную смесь, выливали в воду, доводили pH до 6 при помощи 1н. HCl, а затем экстрагировали EtOAc (2x). Объединяли органические слои, сушили над сульфатом натрия и выпаривали досуха. Очистка путем колоночной хроматографии (16 г диоксида кремния; 0-50% EtOAc в гексанах) приводила к получению 3-[[4-[(7-*трет*-бутоксикарбонил-6,8-дигидро-5*H*-1,7-нафтиридин-5-ил)окси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (60 мг, 37%) в виде красного стекловидного вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 631,2101, эксперимент 632,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,57 минуты, способ ЖХ D.

Стадия 9: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-(5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-5-илокси)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00600] В раствор 3-[[4-[(7-*трет*-бутоксикарбонил-6,8-дигидро-5*H*-1,7-нафтиридин-5-ил)окси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (60 мг, 0,09498 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли HCl (4M в диоксане) (1 мл, 4 M, 4,000 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, затем выпаривали досуха с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-(5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-5-илокси)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (34 мг, 63%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 531,15765, эксперимент 532,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,38 минуты, способ ЖХ D.

Стадия 10: 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,21,25-пентаазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10(25),11,13,17,19,21-нонаен-2,8,8-трион (соединение 198)

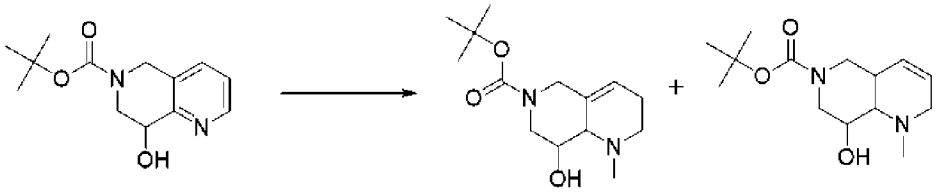


[00601] В раствор 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-(5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-5-илокси)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (37,6 мг, 0,06619 ммоль) в NMP (0,5 мл) добавляли HATU (35 мг, 0,09205 ммоль), затем DiPEA (47

мкл, 0,2698 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь MeOH, фильтровали и очищали путем ВЭЖХ (1-99% ACN в воде (модификатор HCl)) с получением 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,21,25-пентаазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10(25),11,13,17,19,21-нонаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (15 мг, 44%) в виде беловатого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 513,1471, эксперимент 514,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,19 минуты, способ ЖХ A.

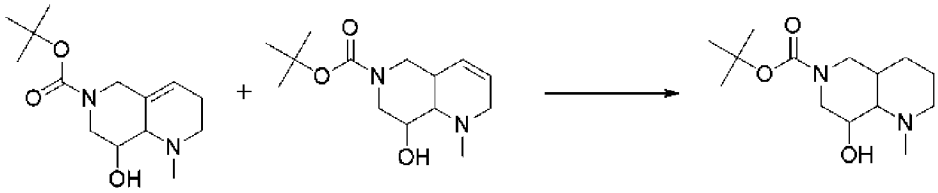
Пример 98: Получение соединения 199 и соединения 200

Стадия 1: *трет*-бутил-8-гидрокси-1-метил-2,3,5,7,8,8a-гексагидро-1,6-нафтиридин-6-карбоксилат и *трет*-бутил-8-гидрокси-1-метил-2,4a,5,7,8,8a-гексагидро-1,6-нафтиридин-6-карбоксилат



[00602] Растворяли *трет*-бутил-8-гидрокси-7,8-дигидро-5*H*-1,6-нафтиридин-6-карбоксилат (йодметан (1)) (5,3 г, 13,512 ммоль) в MeOH (50 мл) и охлаждали смесь до -20°C. Небольшими порциями периодически добавляли боргидрид натрия (1,5336 г, 1,6229 мл, 40,536 ммоль) в течение 20 минут. Перемешивали смесь при указанной температуре в течение 1 часа, после чего добавляли насыщенный бикарбонат натрия (20 мл). Разделяли смесь в ДХМ (100 мл) и воде (60 мл). Разделяли слои. Еще раз экстрагировали водный слой (50 мл ДХМ). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Выделяли *трет*-бутил-8-гидрокси-1-метил-2,3,5,7,8,8a-гексагидро-1,6-нафтиридин-6-карбоксилат (3,5 г, 96,52%) в виде смеси изомеров. ИЭР-МС *m/z* расчет 268,1787, эксперимент 269,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,93 минуты, способ ЖХ W.

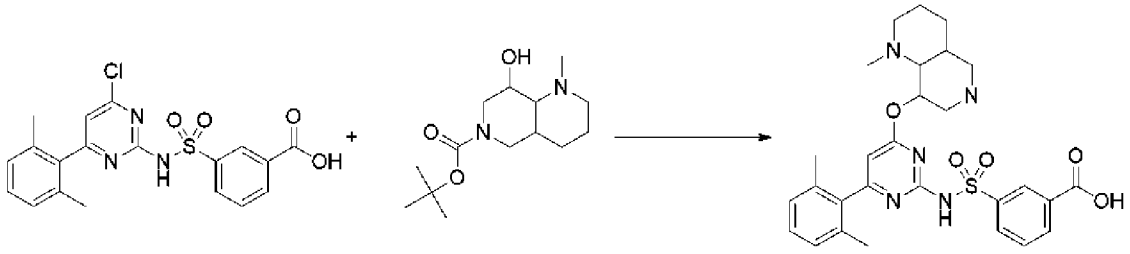
Стадия 2: *трет*-бутил-8-гидрокси-1-метил-2,3,4,4a,5,7,8,8a-октагидро-1,6-нафтиридин-6-карбоксилат



[00603] Растворяли *трет*-бутил-8-гидрокси-1-метил-2,3,5,7,8,8a-гексагидро-1,6-нафтиридин-6-карбоксилат (3,5 г, 12,390 ммоль) в смеси растворителей этилацетата и MeOH (40 мл/10 мл). В пробирку добавляли гидрат оксида платины (55 мг, 0,2199 ммоль) и смешивали с 0,5 мл воды, и переносили в реакционную колбу при помощи пипетки. Вакуумировали смесь и продували азотом (3 раза). Еще раз вакуумировали смесь, после чего подключали баллон с водородом и перемешивали смесь при нагнетаемом из него давлении в течение 15 часов (баллон дважды наполняли во время взаимодействия).

Вакуумировали смесь и продували азотом, и фильтровали через подложку с Целитом, промывая MeOH (3 X 30 мл). Концентрировали фильтрат. Растворяли остаток в смеси ацетонитрил/вода (20 мл/20 мл), лиофилизировали с получением *трет*-бутил-8-гидрокси-1-метил-2,3,4,4a,5,7,8,8a-октагидро-1,6-нафтиридин-6-карбоксилата (3,2 г, 79%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 270,1943, эксперимент 271,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,27 минуты. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО (d6)) δ 5,02 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,55-3,05 (m, 6H), 2,91 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (d, *J*=12,7 Гц, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,39 (d, *J*=1,1 Гц, 13H). Способ ЖХ W.

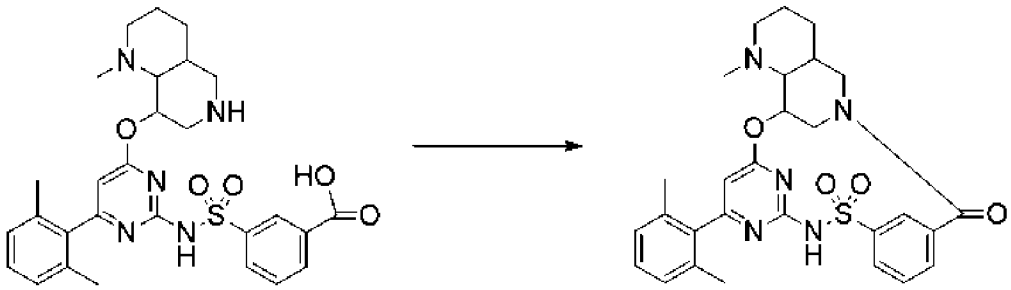
Стадия 3: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(1-метил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-2*H*-1,6-нафтиридин-8-ил)окси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00604] В стеклянную пробирку добавляли 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (95 мг, 0,2273 ммоль), *трет*-бутоксид натрия (103 мг, 1,072 ммоль) и раствор *трет*-бутил-8-гидрокси-1-метил-2,3,4,4a,5,7,8,8a-октагидро-1,6-нафтиридин-6-карбоксилата (133 мг, 0,4919 ммоль) в ТГФ. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Разделяли реакционную смесь в этилацетате и 1М растворе HCl. Отделяли органический слой, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 3-[[4-[(6-*трет*-бутоксикарбонил-1-метил-2,3,4,4a,5,7,8,8a-октагидро-1,6-нафтиридин-8-ил)окси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (133 мг, 90%). ИЭР-МС *m/z* расчет 651,27264, эксперимент 652,38 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,5 минуты (способ ЖХ D).

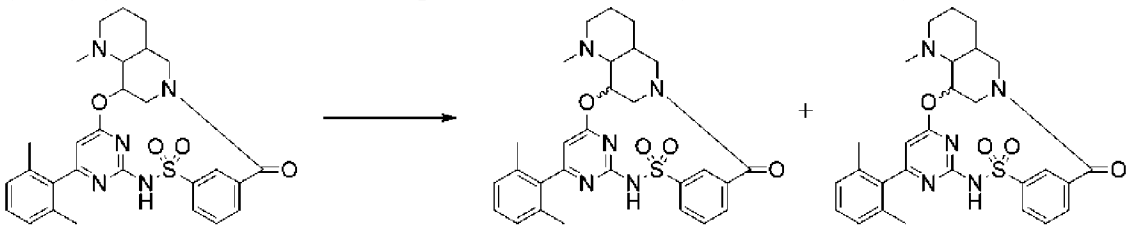
[00605] Растворяли продукт в 4М HCl в диоксане (2,1 мл, 4 М, 8,400 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Упаривали реакционную смесь с получением неочищенного вещества 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(1-метил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-2*H*-1,6-нафтиридин-8-ил)окси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (136 мг, 102%). ИЭР-МС *m/z* расчет 551,2202, эксперимент 552,38 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,32 минуты, способ ЖХ D.

Стадия 4: 12-(2,6-диметилфенил)-18-метил-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,25-пентаазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10(25),11,13-гексаен-2,8,8-трион



[00606] В круглодонную колбу добавляли 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(1-метил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-2*H*-1,6-нафтиридин-8-ил)окси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойную кислоту (дигидрохлоридная соль) (136 мг, 0,2177 ммоль). В реакционный раствор добавляли [диметиламино(триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метилен]-диметиламмоний (гексафторфосфатный ион) (100 мг, 0,2630 ммоль) и DIEA (110 мкл, 0,6315 ммоль). Оставляли реакционную смесь перемешиваться при комн. темп. на 1 час. Фильтровали реакционный раствор и вводили непосредственно в колонку для обращенно-фазовой ВЭЖХ и элюировали с градиентом смесями от 1% MeCN в воде до 70% MeCN в течение 15 минут с получением очищенных фракций 12-(2,6-диметилфенил)-18-метил-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,25-пентаазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10(25),11,13-гексаен-2,8,8-триона (22 мг, 19%). ИЭР-МС *m/z* расчет 533,20966, эксперимент 534,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,25 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 5: 12-(2,6-диметилфенил)-18-метил-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,25-пентаазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10(25),11,13-гексаен-2,8,8-трион, пик СФХ 1 (соединение 199), и 12-(2,6-диметилфенил)-18-метил-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,25-пентаазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10(25),11,13-гексаен-2,8,8-трион, пик СФХ 2 (соединение 200)

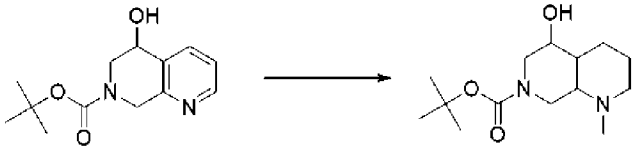


[00607] Растворяли 12-(2,6-диметилфенил)-18-метил-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,25-пентаазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10(25),11,13-гексаен-2,8,8-трион (34 мг, 0,06371 ммоль) в 1 мл ДМСО и очищали путем хиральной препаративной СФХ на колонке AS, в результате чего происходило разделение на два энантиомера: Пик СФХ 1, 12-(2,6-диметилфенил)-18-метил-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,25-пентаазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10(25),11,13-гексаен-2,8,8-трион (11 мг, 64%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,93 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,70 (dt, *J*=15,1, 7,5 Гц, 2H), 7,27 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,14 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,62 (s, 1H), 5,47 (dd, *J*=9,8, 5,7 Гц, 1H), 4,23 (dd, *J*=13,6, 4,5 Гц, 1H), 4,07 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 3,83-3,67 (m, 3H), 3,20 (d, *J*=11,3 Гц, 1H), 2,98 (d, *J*=4,3 Гц, 3H), 2,77-2,63 (m, 1H), 2,54 (s, 4H), 2,07 (s, 7H), 1,83 (d, *J*=13,1 Гц, 1H), 1,71 (d, *J*=13,5 Гц, 2H). ИЭР-МС *m/z* расчет 533,20966,

эксперимент 534,34 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,83 минуты (способ ЖХ А); и пик СФХ 2, 12-(2,6-диметилфенил)-18-метил-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,25-пентаазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10(25),11,13-гексаен-2,8,8-трион (13 мг, 76%), ИЭР-МС *m/z* расчет 533,20966, эксперимент 534,37 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,83 минуты, способ ЖХ А.

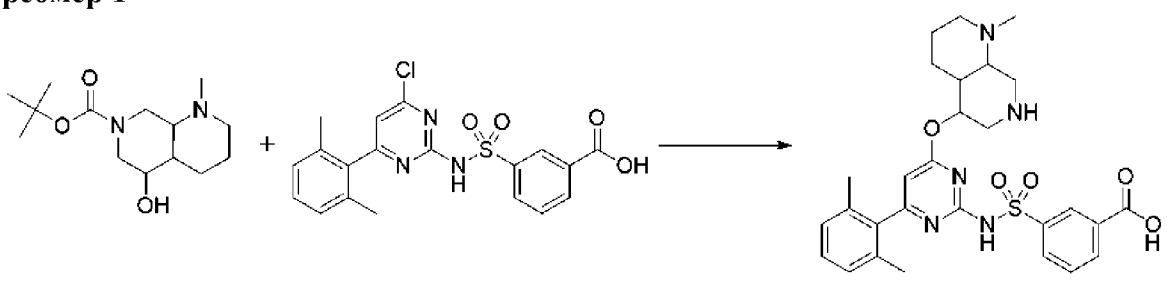
Пример 99: Получение соединения 201

Стадия 1: *трет*-бутил-5-гидрокси-1-метил-2,3,4,4a,5,6,8,8a-октагидро-1,7-нафтиридин-7-карбоксилат, диастереомеры 1 и 2



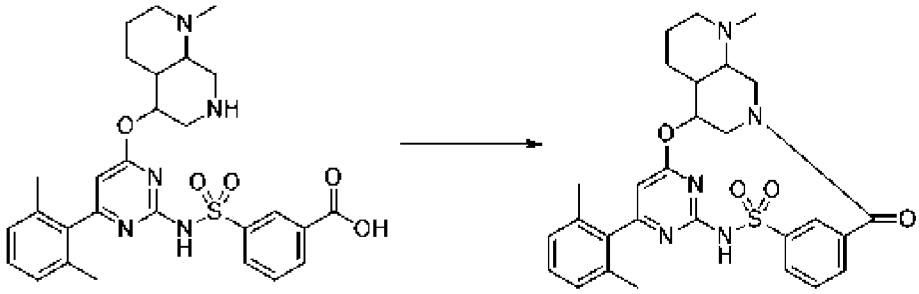
[00608] В раствор *трет*-бутил-5-гидрокси-6,8-дигидро-5*H*-1,7-нафтиридин-7-карбоксилата (3,22 г, 8,36 ммоль) в метаноле (35 мл) и этилацетате (10 мл) добавляли моногидрат оксида платины (70 мг, 0,31 ммоль). Выдерживали реакционную смесь во встряхивателе Парра при 55 psi (380 кПа) водорода в течение 2 часов, после чего фильтровали смесь и концентрировали. Очищали неочищенный остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Varian C_{18} 10 мкм, 5×30 см; расход: 60 мл/мин; подвижная фаза А: вода+0,1% ТФУК; подвижная фаза В: ацетонитрил+0,1% ТФУК; способ: 0-45% В в течение 60 минуты). Подщелачивали объединенные фракции 2 н. гидроксидом натрия, затем удаляли ацетонитрил. Экстрагировали продукт дихлорметаном, промывали органический слой солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением двух изомеров *трет*-бутил-5-гидрокси-1-метил-2,3,4,4a,5,6,8,8a-октагидро-1,7-нафтиридин-7-карбоксилата в виде желтого геля: диастереомер 1 (после второй очистки, 502 мг) ИЭР-МС *m/z* расчет 270,19, эксперимент 271,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,71 минуты (способ ЖХ Т). ^{1}Н ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,78 (d, *J*=5,3 Гц, 1Н), 4,26-3,84 (m, 2Н), 3,74 (tt, *J*=10,1, 5,2 Гц, 1Н), 2,72 (d, *J*=14,5 Гц, 2Н), 2,42-2,26 (m, 1Н), 2,15 (s, 3Н), 1,97 (d, *J*=18,5 Гц, 3Н), 1,76-1,52 (m, 1Н), 1,39 (s, 10Н), 1,27-1,09 (m, 1Н), и диастереомер 2 (1,62 г), ИЭР-МС *m/z* расчет 270,19, эксперимент 271,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,74 минуты (способ ЖХ Т), ^{1}Н ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 5,02 (d, *J*=6,6 Гц, 1Н), 3,53 (d, *J*=5,5 Гц, 1Н), 3,42 (s, 2Н), 3,01 (s, 1Н), 2,39 (s, 1Н), 2,35-2,20 (m, 4Н), 2,14 (d, *J*=5,5 Гц, 1Н), 2,00-1,70 (m, 2Н), 1,66-1,43 (m, 2Н), 1,39 (s, 11Н).

Стадия 2: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(1-метил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-2*H*-1,7-нафтиридин-5-ил)окси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота, диастереомер 1



[00609] В круглодонную колбу добавляли 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (110 мг, 0,2632 ммоль), *трет*-бутил-5-гидрокси-1-метил-2,3,4,4a,5,6,8,8a-октагидро-1,7-нафтиридин-7-карбоксилат (трифторацетатная соль) (диастереомер 1, 150 мг, 0,3902 ммоль), безводный ТГФ (2 мл) и *трет*-бутоксид натрия (100 мг, 1,041 ммоль). Оставляли реакционный раствор перемешиваться при 23°C на 1 час. В реакционный раствор добавляли NaH (60 мг, 30% (масс./масс.), 0,7501 ммоль) и оставляли реакционный раствор перемешиваться при 50°C на ночь. В реакционный раствор добавляли HCl (3 мл, 4 M, 12,00 ммоль) и перемешивали раствор в течение 1 часа при комнатной температуре. Фильтровали реакционный раствор и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием градиента от 1% MeCN в воде до 70% MeCN в течение 15 минут с получением очищенных фракций 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(1-метил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-2*H*-1,7-нафтиридин-5-ил)окси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойной кислоты, диастереомер 1 (45 мг, 31%). ИЭР-МС *m/z* расчет 551,2202, эксперимент 552,38 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,3 минуты, способ ЖХ D.

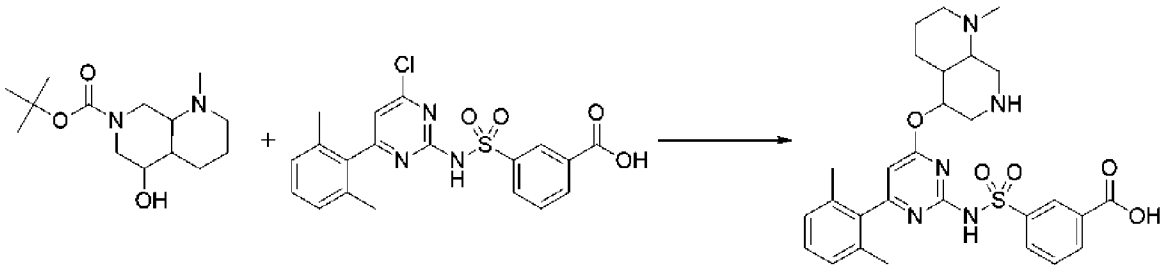
Стадия 3: 12-(2,6-диметилфенил)-21-метил-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,21,25-пентаазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10(25),11,13-гексаен-2,8,8-трион, диастереомер 1 (соединение 201)



[00610] В продутую азотом круглодонную колбу добавляли 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(1-метил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-2*H*-1,7-нафтиридин-5-ил)окси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту, диастереомер 1 (34 мг, 0,06163 ммоль), HATU (28 мг, 0,07364 ммоль), ДМФА (3 мл) и DIEA (24 мг, 0,1857 ммоль). Перемешивали реакционный раствор при комнатной температуре в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и очищали неочищенный остаток путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием градиента от 1% MeCN в воде до 99% MeCN в течение 15 минут с получением 12-(2,6-диметилфенил)-21-метил-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,21,25-пентаазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10(25),11,13-гексаен-2,8,8-триона, диастереомер 1 (18 мг, 54%). ИЭР-МС *m/z* расчет 533,20966, эксперимент 534,34 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,97 минуты, способ ЖХ A.

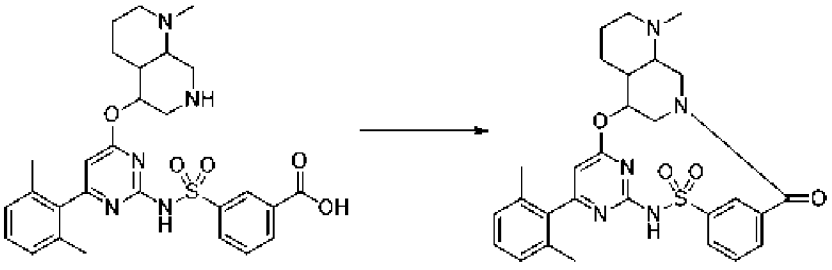
Пример 100: Получение соединения 202

Стадия 1: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(1-метил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-2*H*-1,7-нафтиридин-5-ил)окси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота, диастереомер 2



[00611] В стеклянную пробирку, содержащую *трет*-бутил-5-гидрокси-1-метил-2,3,4,4a,5,6,8,8a-октагидро-1,7-нафтиридин-7-карбоксилат (трифторацетатная соль), диастереомер 2 (160 мг, 0,4162 ммоль), добавляли 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (145 мг, 0,3470 ммоль), *трет*-бутоксид натрия (83 мг, 0,8637 ммоль) и безводный ТГФ (2 мл). Оставляли реакционную смесь перемешиваться при комн. темп. на 1 час. Анализ ЖХМС показывал смесь 1:1 продукта с M+H=552 и исходного вещества, и в реакционную смесь добавляли NaH (28 мг, 60% (масс./масс.), 0,7001 ммоль), и перемешивали смесь еще 1 час при комнатной температуре, затем в течение 1 часа при 50°C. Гасили реакцию в растворе, добавляя 1 мл MeOH. Фильтровали реакционную смесь и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием градиента от 1% MeCN в воде до 70% MeCN в течение 15 минут с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(1-метил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-2*H*-1,7-нафтиридин-5-ил)окси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты, диастереомер 2 (60 мг, 31%). ИЭР-МС *m/z* расчет 551,2202, эксперимент 552,34 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,9 минуты, способ ЖХ А.

Стадия 2: 12-(2,6-диметилфенил)-21-метил-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,21,25-пентаазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10(25),11,13-гексаен-2,8,8-трион, диастереомер 2 (соединение 202)

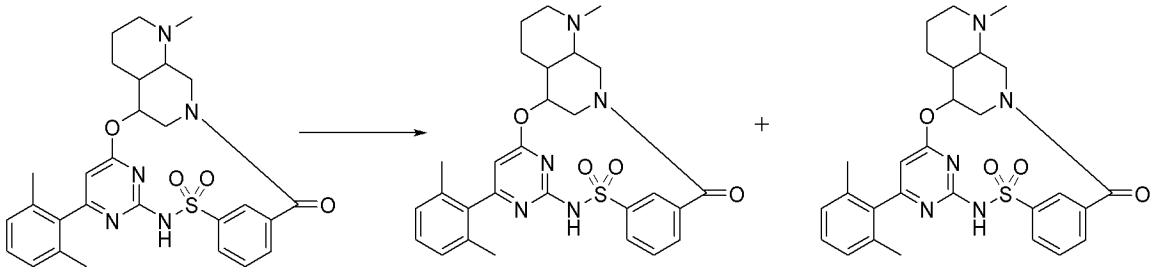


[00612] В продутую азотом круглодонную колбу добавляли 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(1-метил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-2*H*-1,7-нафтиридин-5-ил)окси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту, диастереомер 2 (60 мг, 0,1088 ммоль), HATU (51 мг, 0,1341 ммоль), ДМФА (4 мл) и DIEA (60 мкл, 0,3445 ммоль). Перемешивали реакционный раствор при комнатной температуре в течение 40 минут. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и очищали неочищенный остаток путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием градиента от 1% MeCN в воде до 99% MeCN в течение 15 минут с получением 12-(2,6-диметилфенил)-21-метил-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,21,25-пентаазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10(25),11,13-гексаен-2,8,8-триона (6 мг, 10%). ИЭР-МС *m/z* расчет 533,20966, эксперимент 534,34

$(M+1)^+$; время удерживания: 0,67 минуты, способ ЖХ А.

Пример 101: Получение соединения 203 и соединения 204

Стадия 1: 12-(2,6-диметилфенил)-21-метил-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,21,25-пентаазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10(25),11,13-гексаен-2,8,8-трион, диастереомер 3 (соединение 203), и 12-(2,6-диметилфенил)-21-метил-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,21,25-пентаазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10(25),11,13-гексаен-2,8,8-трион, диастереомер 4 (соединение 204)

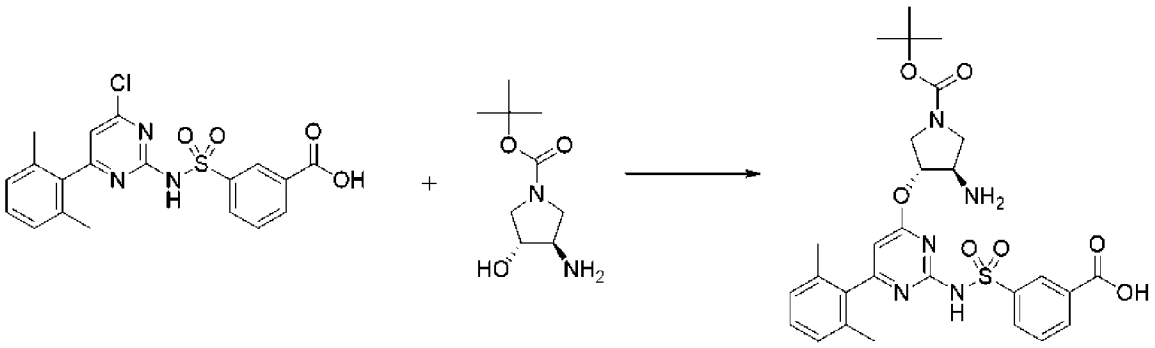


Диастереомер 1 Диастереомер 3 Диастереомер 4

[00613] Растворяли 12-(2,6-диметилфенил)-21-метил-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,21,25-пентаазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10(25),11,13-гексаен-2,8,8-трион, диастереомер 1 (17 мг, 0,03186 ммоль), в ДМФА (1,5 мл) и очищали путем хиральной препаративной СФХ на колонке AS с получением двух изомеров: 12-(2,6-диметилфенил)-21-метил-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,21,25-пентаазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10(25),11,13-гексаен-2,8,8-триона, диастереомер 3 (4,3 мг, 50%). ИЭР-МС *m/z* расчет 533,20966, эксперимент 534,37 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,98 минуты (способ ЖХ А); и 12-(2,6-диметилфенил)-21-метил-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,21,25-пентаазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3,5,7(26),10(25),11,13-гексаен-2,8,8-триона, диастереомер 4 (4,7 мг, 55%), ИЭР-МС *m/z* расчет 533,20966, эксперимент 534,37 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,98 минуты, способ ЖХ А.

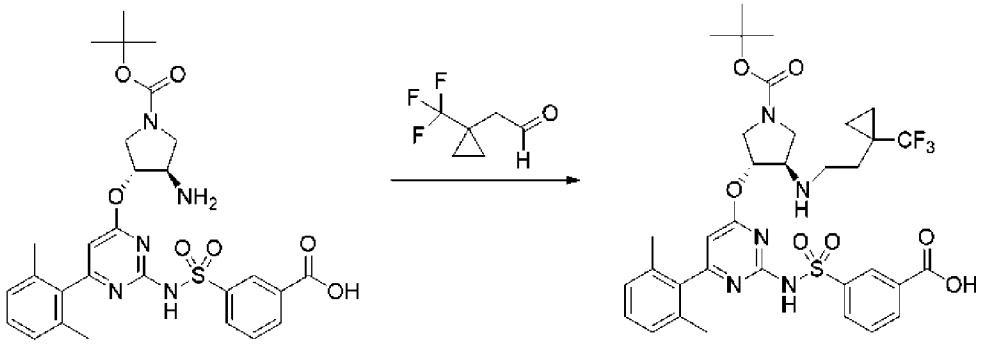
Пример 102: Получение (3*R*,7*R*)-19-(2,6-диметилфенил)-5-{спиро[3,5]нонан-2-ил}-8-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил}-2-окса-15λ⁶-тиа-5,8,16,18,21-пентаазатетрацикло[15,3.1,110,14,03,7]докоза-1(20),10(22),11,13,17(21),18-гексаен-9,15,15-триона

Стадия 1: 3-[[4-[(3*R*,4*R*)-4-амино-1-*трет*-бутоксикарбонилпирролидин-3-ил]окси-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00614] Перемешивали раствор 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (10,6 г, 25,37 ммоль), *трет*-бутил-(3*R*,4*R*)-3-амино-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (5,2 г, 25,71 ммоль) и *трет*-бутоксида натрия (7,3 г, 75,96 ммоль) в ТГФ (0,13 л) в течение 18 часов. Подкисляли реакционную смесь 1 М лимонной кислотой, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Промывали объединенные экстракты солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением бежевого маслянистого вещества. Перемешивали маслянистое вещество с диэтиловым эфиром с получением бесцветного твердого вещества. Отфильтровывали твердое вещество, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме с получением 3-[[4-[(3*R*,4*R*)-4-амино-1-*трет*-бутоксикарбонилпирролидин-3-ил]окси-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (15,2 г, 103%). ИЭР-МС *m/z* расчет 583,2101, эксперимент 584,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,49 минуты, в виде бесцветного твердого вещества, способ ЖХ D.

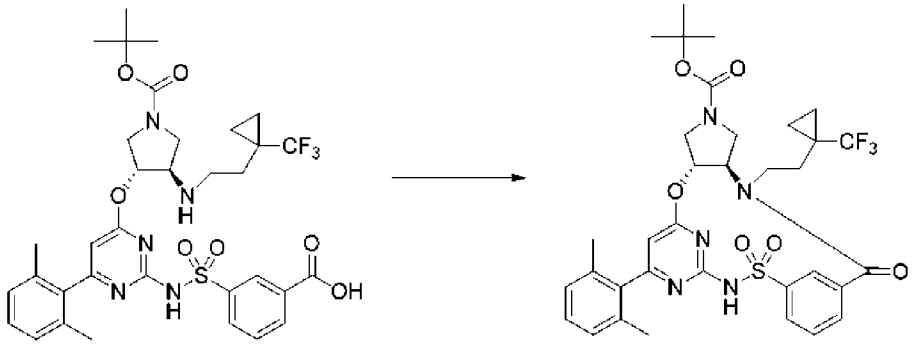
Стадия 2: 3-[[4-[(3*R*,4*R*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-4-[2-[1-(трифторметил)-циклопропил]этиламино]пирролидин-3-ил]окси-6-(2,6-диметилфенил)-пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00615] Перемешивали раствор 3-[[4-[(3*R*,4*R*)-4-амино-1-*трет*-бутоксикарбонилпирролидин-3-ил]окси-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (291,8 мг, 0,5 ммоль), 2-[1-(трифторметил)-циклопропил]ацетальдегида (примерно 83,66 мг, 0,5500 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (примерно 211,9 мг, 1,000 ммоль) в дихлорметане (2,500 мл) в течение 18 часов. Снова добавляли 2-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетальдегид (примерно 83,66 мг, 0,5500 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (примерно 211,9 мг, 1,000 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 22 часов. Выпаривали растворитель и разбавляли остаток водой, подкисляли 1 М лимонной кислотой и экстрагировали

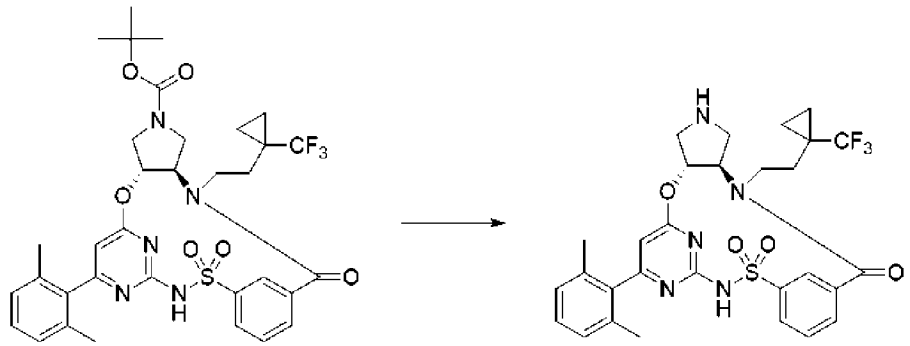
этилацетатом. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-8% смесей метанола в дихлорметане с получением 3-[[4-[(3*R*,4*R*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-4-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этиламино]пирролидин-3-ил]окси-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (0,19 г, 53%). ИЭР-МС *m/z* расчет 719,2601, эксперимент 720,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,57 минуты; способ ЖХ D.

Стадия 3: *трет*-бутил-(3*R*,7*R*)-19-(2,6-диметилфенил)-9,15,15-триоксо-8-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил}-2-окса-15λ⁶-тиа-5,8,16,18,21-пентаазатетрацикло[15,3.1,110,14,03,7]докоза-1(20),10(22),11,13,17(21),18-гексаен-5-карбоксилат



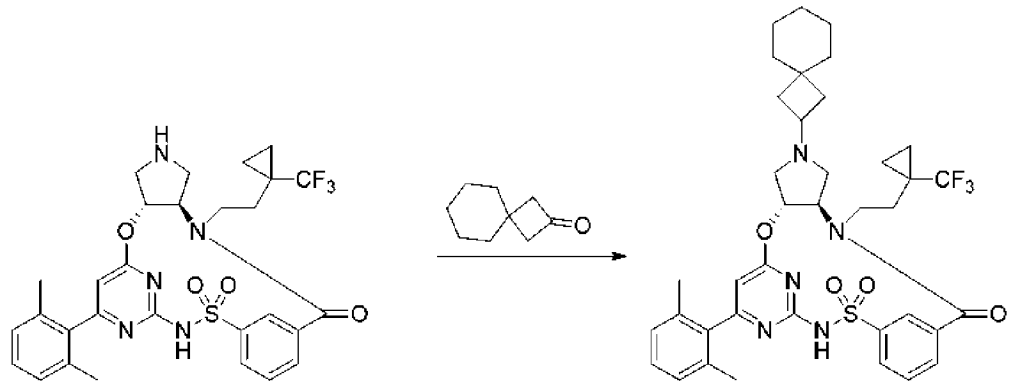
[00616] Перемешивали раствор 3-[[4-[(3*R*,4*R*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-4-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этиламино]пирролидин-3-ил]окси-6-(2,6-диметилфенил)-пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (0,19 г, 0,2640 ммоль), [[(*E*)-(1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиден)амино]окситетрагидропиран-4-илметилен]диметиламмония (гексафторфосфатный ион) (0,17 г, 0,3979 ммоль) и DIEA (0,14 мл, 0,8038 ммоль) в ДМФА (25 мл) в течение трех дней. Подкисляли реакционную смесь 1 М лимонной кислотой, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Промывали объединенные экстракты солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-8% смесей метанола в дихлорметане с получением *трет*-бутил-(3*R*,7*R*)-19-(2,6-диметилфенил)-9,15,15-триоксо-8-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил}-2-окса-15λ⁶-тиа-5,8,16,18,21-пентаазатетрацикло[15,3.1,110,14,03,7]докоза-1(20),10(22),11,13,17(21),18-гексаен-5-карбоксилата (0,17 г, 92%) в виде оранжевого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 701,2495, эксперимент 702,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,75 минуты, способ ЖХ D.

Стадия 4: (3*R*,7*R*)-19-(2,6-диметилфенил)-8-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил}-2-окса-15λ⁶-тиа-5,8,16,18,21-пентаазатетрацикло[15,3.1,110,14,03,7]докоза-1(20),10(22),11,13,17(21),18-гексаен-9,15,15-трион



[00617] Перемешивали раствор *трет*-бутил-(3*R*,7*R*)-19-(2,6-диметилфенил)-9,15,15-триоксо-8-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил}-2-окса-15λ^6-тиа-5,8,16,18,21-пентаазатетрацикло[15,3.1,110,14,03,7]докоза-1(20),10(22),11,13,17(21),18-гексаен-5-карбоксилата (0,17 г, 0,2422 ммоль) в HCl (4 мл, 4 М, 16,00 ммоль) (в диоксане) в течение 30 минут и удаляли растворитель в вакууме. Растирали твердые вещества с диэтиловым эфиром и сушили в вакууме с получением (3*R*,7*R*)-19-(2,6-диметилфенил)-8-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил}-2-окса-15λ^6-тиа-5,8,16,18,21-пентаазатетрацикло[15,3.1,110,14,03,7]докоза-1(20),10(22),11,13,17(21),18-гексаен-9,15,15-триона (гидрохлоридная соль) (0,14 г, 91%) в виде бесцветного твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 601,1971, эксперимент 602,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,4 минуты, способ ЖХ D.

Стадия 5: (3*R*,7*R*)-19-(2,6-диметилфенил)-5-{спиро[3,5]нонан-2-ил}-8-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил}-2-окса-15λ^6-тиа-5,8,16,18,21-пентаазатетрацикло[15,3.1,110,14,03,7]докоза-1(20),10(22),11,13,17(21),18-гексаен-9,15,15-трион

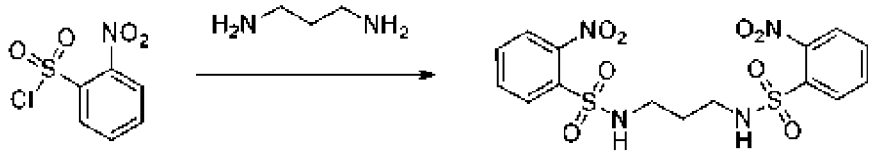


[00618] Перемешивали раствор (3*R*,7*R*)-19-(2,6-диметилфенил)-8-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил}-2-окса-15λ^6-тиа-5,8,16,18,21-пентаазатетрацикло[15,3.1,110,14,03,7]докоза-1(20),10(22),11,13,17(21),18-гексаен-9,15,15-триона (гидрохлоридная соль) (40 мг, 0,06269 ммоль), спиро[3,5]нонан-2-она (18 мг, 0,1302 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (41 мг, 0,1935 ммоль) в дихлорметане (0,3 мл) в течение четырех часов. Добавляли дополнительные порции спиро[3,5]нонан-2-она (18 мг, 0,1302 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (41 мг, 0,1935 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение четырех дней. Перемешивали реакционную смесь с метанолом и удаляли растворители в вакууме. Очищали остаток путем обращенно-фазовой

ВЭЖХ-МС (1%-99% ацетонитрил/вода (5 мМ HCl)) с получением (3*R*,7*R*)-19-(2,6-диметилфенил)-5-{спиро[3,5]нонан-2-ил}-8-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил}-2-окса-15λ^6-тиа-5,8,16,18,21-пентаазатетрацикло[15,3.1,110,14,03,7]докоза-1(20),10(22),11,13,17(21),18-гексаен-9,15,15-триона (гидрохлоридная соль) (17,8 мг, 37%) в виде светло-желтого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 723,30664, эксперимент 724,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,61 минуты, способ ЖХ A.

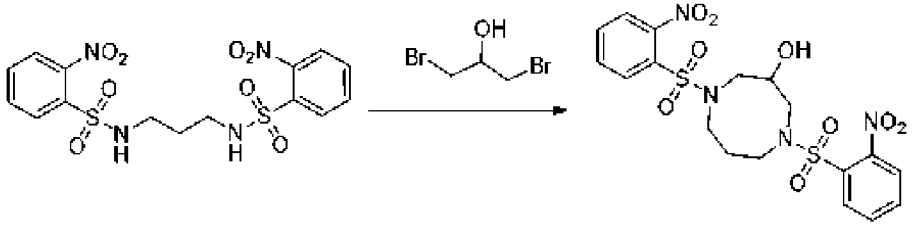
Пример 103: Получение соединения 205

Стадия 1: 2-нитро-*N*-[3-[(2-нитрофенил)сульфониламино]пропил]-бензолсульфонамид



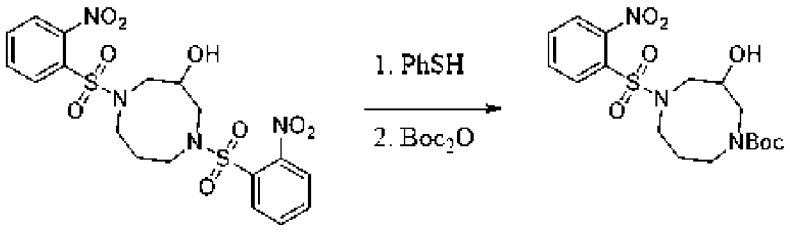
[00619] В раствор карбоната калия (6,5 г, 47,0 ммоль) в воде (20 мл) добавляли пропан-1,3-диамин (2 мл, 23,43 ммоль). В раствор добавляли раствор 2-нитробензолсульфонилхлорида (10,7 г, 46,8 ммоль) в ТГФ (40 мл) в течение 1 часа. Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 часов. Удаляли ТГФ и выливали остаток в смесь лед-вода, фильтровали, промывали холодным EtOH и сушили в вакууме с получением 4-метил-*N*-[3-(*n*-толуилсульфониламино)пропил]бензолсульфонамида (9,3 г, 85%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 8,24-8,09 (m, 2H), 7,94-7,68 (m, 6H), 5,60 (t, *J*=6,5 Гц, 2H), 3,24 (q, *J*=6,4 Гц, 4H), 1,79 (q, *J*=6,2 Гц, 2H). ИЭР-МС *m/z* расчет 444,0, эксперимент 445,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,57 минуты (способ ЖХ T).

Стадия 2: 1,5-бис[(2-нитрофенил)сульфонил]-1,5-диазокан-3-ол



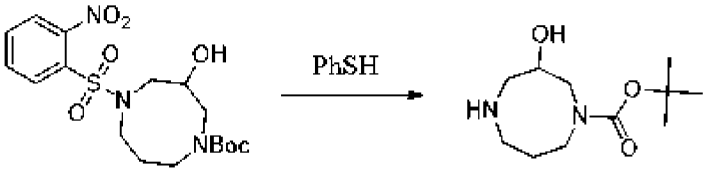
[00620] В раствор 2-нитро-*N*-[3-[(2-нитрофенил)сульфониламино]пропил]-бензолсульфонамида (18 г, 38,5 ммоль) в безводном метаноле (500 мл) медленно добавляли раствор NaOMe (27 мл, 30% в MeOH, 125 ммоль). Нагревали раствор до температуры обратной конденсации в течение одного часа. Удаляли растворитель при пониженном давлении и растворяли остаток в этаноле (700 мл). После завершения добавления 1,3-дибромпропан-2-ола (6,8 мл, 60 ммоль) кипятили систему с обратным холодильником в течение 14 часов. Охлаждали систему до к.т., фильтровали с получением [3-гидрокси-5-(2-нитрофенил)сульфонил-1,5-диазокан-1-ил](2-нитротиопиран-1-ил)метандиона (15,9 г, 83%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 500,1, эксперимент 501,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,54 минуты, способ ЖХ S.

Стадия 3: *трет*-бутил-3-гидрокси-5-(2-нитрофенил)сульфонил-1,5-диазокан-1-карбоксилат



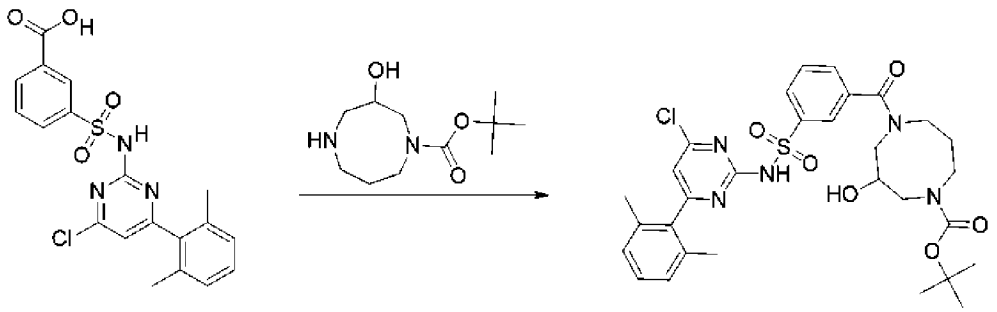
[00621] В раствор 1,5-бис[(2-нитрофенил)сульфонил]-1,5-диазокан-3-ола (17 г, 32,3 ммоль), карбоната калия (7,1 г, 51,4 ммоль) в ДМФА (150 мл) добавляли тиофенол (4,4 мл, 43 ммоль). Перемешивали систему при к.т. в течение 14 часов. Выливали реакционную смесь в воду (120 мл) и промывали EtOAc (3x 80 мл). Удаляли воду из водной фазы при пониженном давлении. В раствор добавляли Boc-ангидрид (8,5 г, 38,9 ммоль) и ТЭА (8 мл, 57,4 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 часов. Гасили реакцию насыщенным водным хлоридом аммония (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 70 мл). Промывали объединенные органические слои водой (3×50 мл), солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного *трет*-бутил-3-гидрокси-5-(2-нитрофенил)сульфонил-1,5-диазокан-1-карбоксилата (10 г, 67%) в виде белого твердого вещества без дополнительной очистки. ИЭР-МС *m/z* расчет 415,1, эксперимент 415,8 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,8 минуты, способ ЖХ Т.

Стадия 4: *трет*-бутил-3-гидрокси-1,5-диазокан-1-карбоксилат



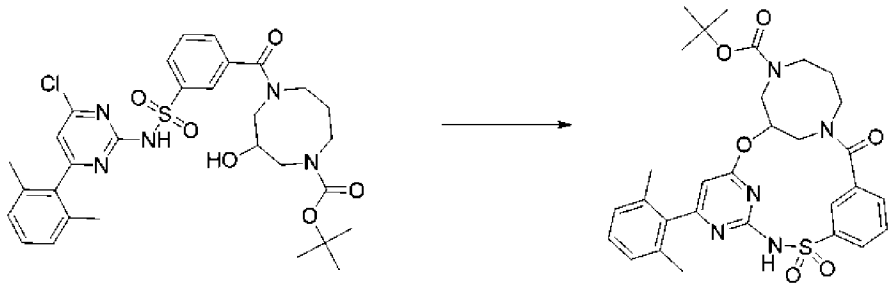
[00622] В раствор *трет*-бутил-3-гидрокси-5-(2-нитрофенил)сульфонил-1,5-диазокан-1-карбоксилата (6 г, 13 ммоль), карбоната калия (3,5 г, 25,3 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли тиофенол (2 мл, 19,6 ммоль). Перемешивали систему при к.т. в течение 14 часов. Выливали реакционную смесь в воду (40 мл) и промывали EtOAc (3x 20 мл). Удаляли растворители из водной фазы при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-30% смесей метанол/ДХМ с получением *трет*-бутил-3-гидрокси-1,5-диазокан-1-карбоксилата (1,3 г, 41%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 230,163, эксперимент 231,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,79 минуты, способ ЖХ Т.

Стадия 5: *трет*-бутил-5-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-3-гидрокси-1,5-диазокан-1-карбоксилат



[00623] В раствор 3-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-илсульфамоил]-бензойной кислоты (1,25 г, 4,54 ммоль) и *трет*-бутил-3-гидрокси-1,5-диазокан-1-карбоксилата (1,06 г, 4,6 ммоль) в ДМФА (30 мл) и DIEA (8,0 мл, 45,9 ммоль) добавляли HATU (2,33 г, 6,07 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 10 минут на бане лед-соль. Затем гасили реакцию 10% водным раствором лимонной кислоты (20 мл). Разделяли два слоя. Экстрагировали водный слой EtOAc (3×50 мл) и промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-80% смесей гексаны-ацетон с получением *трет*-бутил-5-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-3-гидрокси-1,5-диазокан-1-карбоксилата (1,25 г, 46%) в виде твердой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,31 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,63 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,06 (d, *J*=14,0 Гц, 1H), 3,90 (d, *J*=13,8 Гц, 1H), 3,70-3,41 (m, 2H), 3,17 (s, 1H), 3,03 (d, *J*=43,8 Гц, 1H), 2,01 (s, 6H), 1,80 (q, *J*=13,0, 12,2 Гц, 1H), 1,71-1,56 (m, 1H), 1,42 (d, *J*=9,8 Гц, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 593,23083, эксперимент 594,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,52 минуты, способ ЖХ А.

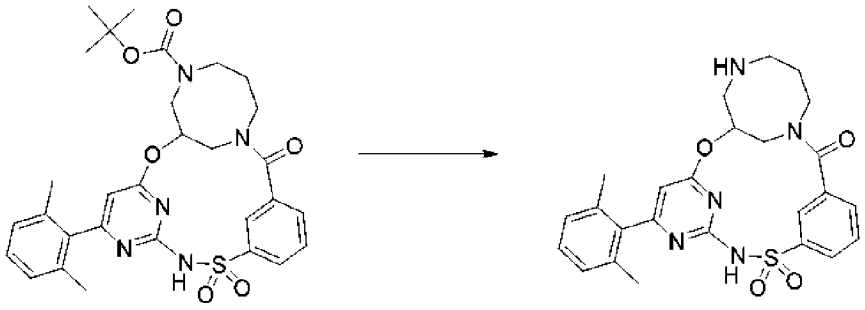
Стадия 6: *трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[14,5.1,13,7,110,14]тетракоза-3(24),4,6,10,12,14(23)-гексаен-18-карбоксилат



[00624] В раствор *трет*-бутил-5-[3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоил]-3-гидрокси-1,5-диазокан-1-карбоксилата (1,25 г, 1,88 ммоль) в безводном диметилформамиде (10 мл) добавляли несколько порций 60% суспензии гидрида натрия в минеральном масле (700 мг, 17,5 ммоль) при 0C. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов, а затем гасили реакцию 10% водным раствором лимонной кислоты (20 мл). Экстрагировали этилацетатом (3×30 мл) и промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем ВЭЖХ с

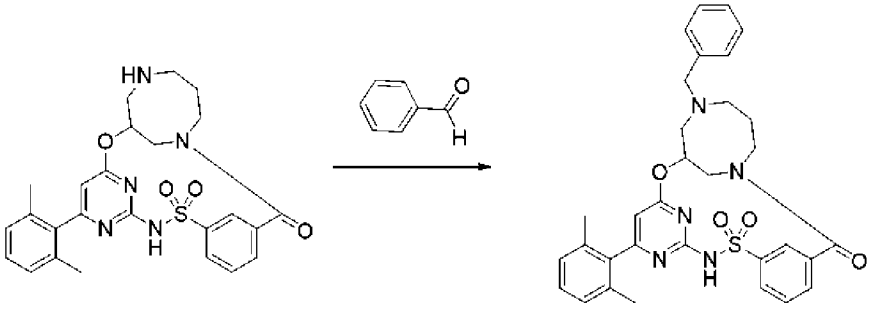
получением *трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[14,5.1,13,7,110,14]тетракоза-3(24),4,6,10,12,14(23)-гексаен-18-карбоксилата (760 мг, 68%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 8,51 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,29-7,14 (m, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,08 (d, *J*=10,6 Гц, 1H), 4,76 (d, *J*=14,0 Гц, 1H), 4,43-4,05 (m, 2H), 3,78 (dd, *J* =41,7, 14,1 Гц, 1H), 3,47-2,68 (m, 5H), 2,41-2,08 (m, 1H), 2,02 (s, 6H), 1,74 (dd, *J*=27,6, 14,7 Гц, 1H), 1,49 (s, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 593,2, эксперимент 594,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,24 минуты, способ ЖХ Т.

Стадия 7: 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[14,5.1,13,7,110,14]тетракоза-3(24),4,6,10,12,14(23)-гексаен-2,8,8-трион



[00625] В раствор *трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-2,8,8-триоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[14,5.1,13,7,110,14]тетракоза-3(24),4,6,10,12,14(23)-гексаен-18-карбоксилата (8,27 г, 14,1 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (30 мл) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Удаляли растворители при пониженном давлении, а затем к белому твердому веществу добавляли диэтиловый эфир (15 мл). Фильтровали его с получением 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[14,5.1,13,7,110,14]тетракоза-3(24),4,6,10,12,14(23)-гексаен-2,8,8-триона (гидрохлоридная соль) (640 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО) δ 10,33 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,91 (d, *J*=6,8 Гц, 1H), 7,64 (d, *J*=6,2 Гц, 2H), 7,36-7,22 (m, 1H), 7,13 (d, *J*=7,5 Гц, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,79 (d, *J* =10,8 Гц, 1H), 4,37 (d, *J*=12,9 Гц, 1H), 3,91-3,52 (m, 4H), 3,48-3,01 (m, 4H), 2,05 (m, 8H). ИЭР-МС *m/z* расчет 493,2, эксперимент 494,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,31 минуты, способ ЖХ Т.

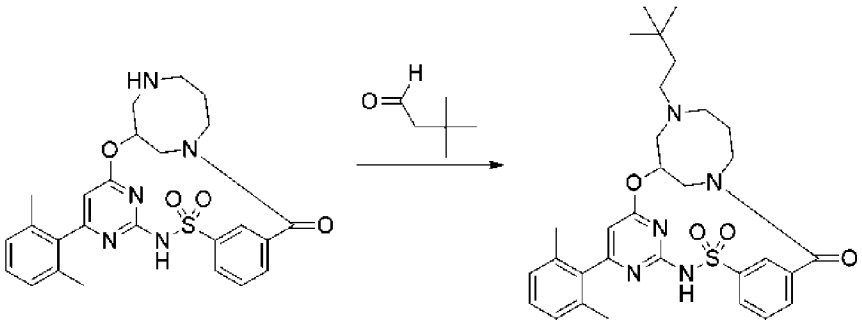
Стадия 8: 18-бензил-12-(2,6-диметилфенид)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[14,5.1,13,7,110,14]тетракоза-3,5,7(24),10,12,14(23)-гексаен-2,8,8-трион (соединение 205)



[00626] Смешивали 12-(2,6-диметилфенил)-8-имино-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8-дион (100 мг, 0,2024 ммоль) (первый диастереомер) с бензальдегидом (42 мкл, 0,4132 ммоль), уксусной кислотой (60 мкл, 1,055 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (250 мг, 1,180 ммоль) в ДХЭ (2 мл) и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем добавляли и перемешивали реакционную смесь еще час при комнатной температуре, после чего разбавляли метанолом, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-60% ACN в воде, с HCl, цикл 15 минут) с получением 18-бензил-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[14,5.1,13,7,110,14]тетракоза-3,5,7(24),10,12,14(23)-гексаен-2,8,8-триона (69,3 мг, 59%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,95 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,50-8,42 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,63 (s, 4H), 7,43 (s, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,15-5,83 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,37 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 2,12-1,86 (m, 11H). ИЭР-МС *m/z* расчет 583,22534, эксперимент 584,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,03 минуты (цикл 3 минуты), способ ЖХ А.

Пример 104: Получение соединения 206

Стадия 1: 18-(3,3-диметилбутил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[14,5.1,13,7,110,14]тетракоза-3,5,7(24),10,12,14(23)-гексаен-2,8,8-трион (соединение 206)

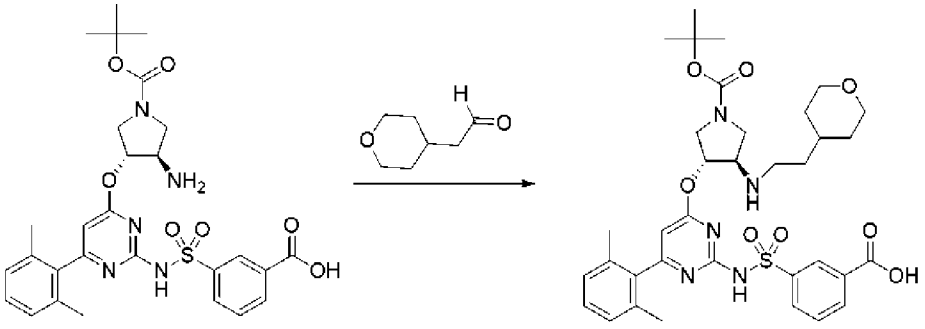


[00627] Перемешивали 12-(2,6-диметилфенил)-8-имино-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8-дион (гидрохлоридная соль) (50 мг, 0,09424 ммоль), 3,3-диметилбутаналь (20 мкл, 0,1593 ммоль), уксусную кислоту (25 мкл, 0,4396 ммоль) в ДХЭ (1 мл) в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (30 мг, 0,4774 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще час при комнатной температуре. Повторно проводили взаимодействие с использованием триацетоксиборгидрида натрия (100 мг, 0,4718 ммоль). Затем разбавляли реакционную смесь метанолом, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-60% ACN в воде, с HCl, цикл 15 минут) с получением 18-(3,3-диметилбутил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[14,5.1,13,7,110,14]тетракоза-3,5,7(24),10,12,14(23)-гексаен-2,8,8-триона (1,7 мг, 3%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,07 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,27 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,18-7,11 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,45-4,36 (m, 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,90-3,74 (m, 3H), 3,28-3,15 (m, 2H), 2,20-2,12 (m, 2H), 2,05 (s, 7H),

1,71-1,52 (m, 3H), 0,96 (s, 8H), 0,90 (s, 2H). ИЭР-МС *m/z* расчет 577,2723, эксперимент 578,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,12 минуты. Способ ЖХ A.

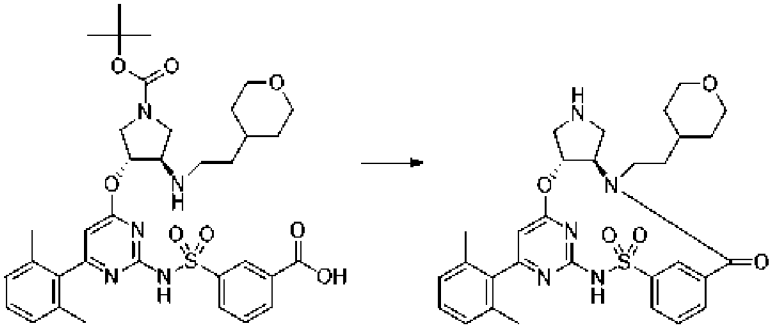
Пример 105: Получение (3*R*,7*R*)-19-(2,6-диметилфенил)-8-[2-(оксан-4-ил)этил]-5-{спиро[3,4]октан-2-ил}-2-окса-15λ⁶-тиа-5,8,16,18,21-пентаазатетрацикло[15,3.1,110,14,03,7]докоза-1(20),10(22),11,13,17(21),18-гексаен-9,15,15-триона

Стадия 1: 3-[[4-[(3*R*,4*R*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-4-(2-тетрагидропиран-4-илэтиламино)пирролидин-3-ил]окси-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00628] Перемешивали раствор 3-[[4-[(3*R*,4*R*)-4-амино-1-*трет*-бутоксикарбонилпирролидин-3-ил]окси-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (0,12 г, 0,2056 ммоль), 2-тетрагидропиран-4-илацетальдегида (52 мг, 0,4057 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (0,13 г, 0,6134 ммоль) в дихлорметане (1 мл) в течение 19 часов. Перемешивали реакционную смесь с метанолом, удаляли летучие вещества в вакууме и очищали остаток путем обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС (1%-99% ацетонитрил/вода (5 мМ HCl)) с получением смеси, содержащей продукт и продукт с удаленным защитными группами. Повторно очищали смесь путем обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС (1%-99% ацетонитрил/вода) с получением 3-[[4-[(3*R*,4*R*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-4-(2-тетрагидропиран-4-илэтиламино)пирролидин-3-ил]окси-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (16 мг, 11%) в виде бесцветного твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 695,2989, эксперимент 696,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,52 минуты, способ ЖХ D.

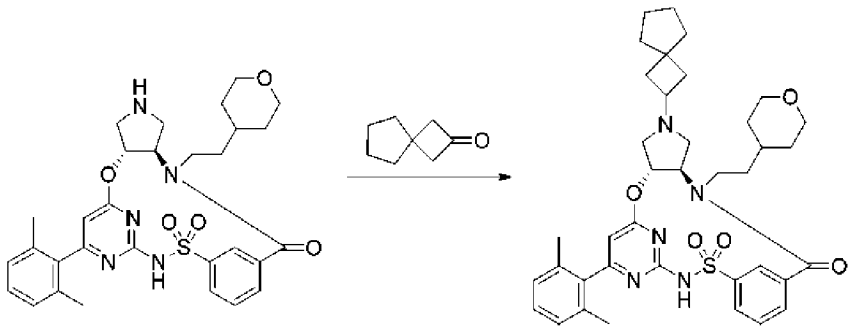
Стадия 2: (3*R*,7*R*)-19-(2,6-диметилфенил)-8-[2-(оксан-4-ил)этил]-2-окса-15λ⁶-тиа-5,8,16,18,21-пентаазатетрацикло[15,3.1,110,14,03,7]докоза-1(20),10(22),11,13,17(21),18-гексаен-9,15,15-трион



[00629] Перемешивали раствор 3-[[4-[(3*R*,4*R*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-4-(2-

тетрагидропиран-4-илэтиламино)пирролидин-3-ил]окси-6-(2,6-диметилфенил)-пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (16 мг, 0,02299 ммоль), HATU (14 мг, 0,03682 ммоль) и DIEA (13 мкл, 0,07463 ммоль) в ДМФА (2 мл) в течение 17 часов. Разбавляли реакционную смесь водой, подкисляли 1 М лимонной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Промывали объединенные экстракты солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Перемешивали остаток с HCl (3 мл, 4 М, 12,00 ммоль) (в диоксане) в течение одного часа. Выпаривали растворитель в вакууме и очищали остаток путем обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС (1%-99% ацетонитрил/вода (5 мМ HCl)) с получением (3*R*,7*R*)-19-(2,6-диметилфенил)-8-[2-(оксан-4-ил)этил]-2-окса-15λ^6-тиа-5,8,16,18,21-пентаазатетрацикло[15,3.1,110,14,03,7]докоза-1(20),10(22),11,13,17(21),18-гексаен-9,15,15-триона (гидрохлоридная соль) (7 мг, 50%) в виде бесцветного твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 577,2359, эксперимент 578,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,34 минуты, способ ЖХ D.

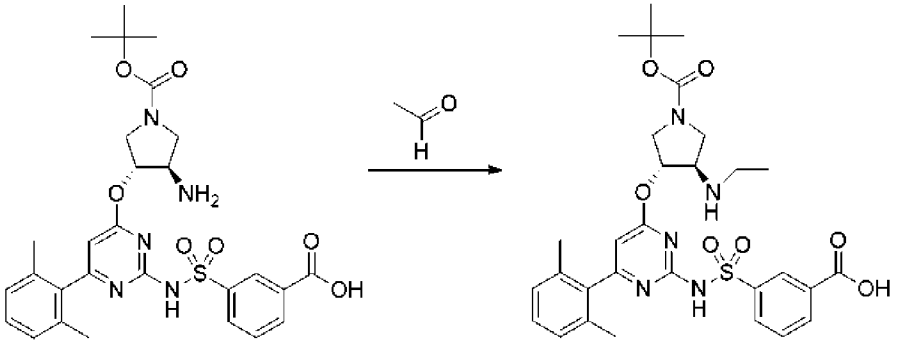
Стадия 3: (3*R*,7*R*)-19-(2,6-диметилфенил)-8-[2-(оксан-4-ил)этил]-5-{спиро[3,4]октан-2-ил}-2-окса-15λ^6-тиа-5,8,16,18,21-пентаазатетрацикло[15,3.1,110,14,03,7]докоза-1(20),10(22),11,13,17(21),18-гексаен-9,15,15-трион



[00630] Перемешивали раствор (3*R*,7*R*)-19-(2,6-диметилфенил)-8-[2-(оксан-4-ил)этил]-2-окса-15λ^6-тиа-5,8,16,18,21-пентаазатетрацикло[15,3.1,110,14,03,7]докоза-1(20),10(22),11,13,17(21),18-гексаен-9,15,15-триона (гидрохлоридная соль) (7 мг, 0,01140 ммоль), спиро[3,4]октан-2-она (5 мкл, 0,04026 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (10 мг, 0,04718 ммоль) в дихлорметане (0,2 мл) в течение двух часов. Перемешивали реакционную смесь с метанолом, удаляли летучие вещества в вакууме и очищали остаток путем обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС (20%-80% ацетонитрил/вода (5 мМ HCl)) с получением (3*R*,7*R*)-19-(2,6-диметилфенил)-8-[2-(оксан-4-ил)этил]-5-{спиро[3,4]октан-2-ил}-2-окса-15λ^6-тиа-5,8,16,18,21-пентаазатетрацикло[15,3.1,110,14,03,7]докоза-1(20),10(22),11,13,17(21),18-гексаен-9,15,15-триона (гидрохлоридная соль) (7 мг, 84%) в виде бесцветного твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 685,3298, эксперимент 686,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,33 минуты, способ ЖХ A.

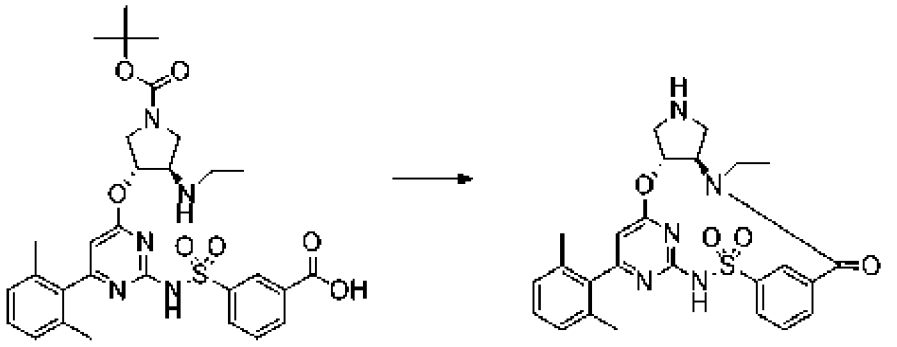
Пример 106: Получение (3*R*,7*R*)-19-(2,6-диметилфенил)-8-этил-5-{спиро[3,4]октан-2-ил}-2-окса-15λ^6-тиа-5,8,16,18,21-пентаазатетрацикло[15,3.1,110,14,03,7]докоза-1(20),10(22),11,13,17(21),18-гексаен-9,15,15-триона

Стадия 1: 3-[[4-[(3*R*,4*R*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-4-(этиламино)пирролидин-3-ил]окси-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00631] Перемешивали раствор 3-[[4-[(3*R*,4*R*)-4-амино-1-*трет*-бутоксикарбонилпирролидин-3-ил]окси-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (291,8 мг, 0,5 ммоль), ацетальдегида (примерно 24,23 мг, 30,87 мкл, 0,5500 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (примерно 211,9 мг, 1,000 ммоль) в дихлорметане (2,500 мл) в течение 18 часов. Снова добавляли ацетальдегид (примерно 24,23 мг, 30,87 мкл, 0,5500 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (примерно 211,9 мг, 1,000 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 22 часов. Выпаривали растворитель и разбавляли остаток водой, подкисляли 1 М лимонной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-8% смесей метанола в дихлорметане с получением 3-[[4-[(3*R*,4*R*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-4-(этиламино)пирролидин-3-ил]окси-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (44 мг, 14%). ИЭР-МС *m/z* расчет 611,2414, эксперимент 612,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,5 минуты; способ ЖХ D.

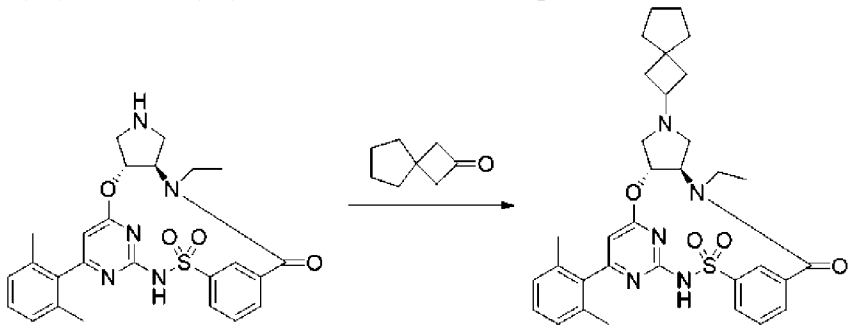
Стадия 2: (3*R*,7*R*)-19-(2,6-диметилфенил)-8-этил-2-окса-15λ⁶-тиа-5,8,16,18,21-пентаазатетрацикло[15,3.1,110,14,03,7]докоза-1(20),10(22),11,13,17(21),18-гексаен-9,15,15-трион



[00632] Перемешивали раствор 3-[[4-[(3*R*,4*R*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-4-(этиламино)-пирролидин-3-ил]окси-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (44 мг, 0,07193 ммоль), [[(*E*)-(1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиден)амино]-окситетрагидропиран-4-илметилен]диметиламмония (гексафторфосфатный ион) (49 мг, 0,1147 ммоль) и DIEA (38 мкл, 0,2182 ммоль) в ДМФА (5 мл) в течение трех дней. Подкисляли реакционную смесь 1 М лимонной кислотой, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Промывали объединенные экстракты

солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Очищали остаток путем обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС (1%-99% ацетонитрил/вода (5 мМ HCl)) с получением промежуточного соединения, содержащего некоторое количество продукта. Добавляли HCl (4 мл, 4 М, 16,00 ммоль) (в диоксане) и перемешивали реакционную смесь в течение трех часов. Удаляли растворитель в вакууме с получением (3*R*,7*R*)-19-(2,6-диметилфенил)-8-этил-2-окса-15λ^6-тиа-5,8,16,18,21-пентаазатетрацикло[15,3.1,110,14,03,7]докоза-1(20),10(22),11,13,17(21),18-гексаен-9,15,15-триона (гидрохлоридная соль) (13 мг, 34%) в виде бежевого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 493,17838, эксперимент 494,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,3 минуты, способ ЖХ D.

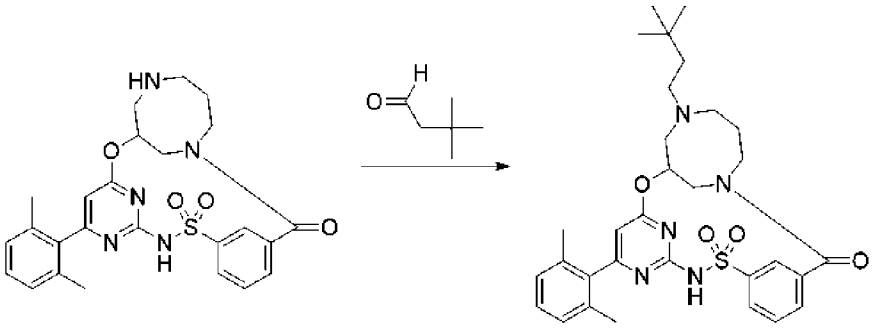
Стадия 3: (3*R*,7*R*)-19-(2,6-диметилфенил)-8-этил-5-{спиро[3,4]октан-2-ил}-2-окса-15λ^6-тиа-5,8,16,18,21-пентаазатетрацикло[15,3.1,110,14,03,7]докоза-1(20),10(22),11,13,17(21),18-гексаен-9,15,15-трион



[00633] Перемешивали раствор (3*R*,7*R*)-19-(2,6-диметилфенил)-8-этил-2-окса-15λ^6-тиа-5,8,16,18,21-пентаазатетрацикло[15,3.1,110,14,03,7]докоза-1(20),10(22),11,13,17(21),18-гексаен-9,15,15-триона (гидрохлоридная соль) (12 мг, 0,02264 ммоль), спиро[3,4]октан-2-она (примерно 8,434 мг, 0,06792 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (примерно 19,19 мг, 0,09056 ммоль) в дихлорметане (0,3 мл) в течение 17 часов. Перемешивали реакционную смесь с метанолом и выпаривали растворитель. Очищали остаток путем обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС (1%-99% ацетонитрил/вода (5 мМ HCl)) с получением (3*R*,7*R*)-19-(2,6-диметилфенил)-8-этил-5-{спиро[3,4]октан-2-ил}-2-окса-15λ^6-тиа-5,8,16,18,21-пентаазатетрацикло[15,3.1,110,14,03,7]докоза-1(20),10(22),11,13,17(21),18-гексаен-9,15,15-триона (гидрохлоридная соль) (8,4 мг, 61%). ИЭР-МС *m/z* расчет 601,2723, эксперимент 602,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,23 минуты; способ ЖХ A.

Пример 108: Получение соединения 206

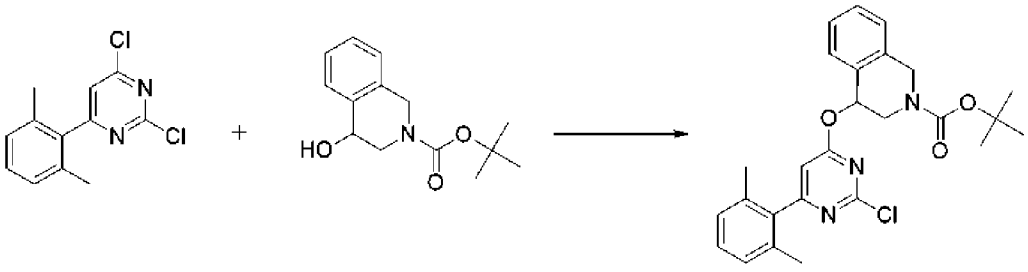
Стадия 1: 18-(3,3-диметилбутил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[14,5.1,13,7,110,14]тетракоза-3,5,7(24),10,12,14(23)-гексаен-2,8,8-трион (соединение 206)



[00634] Перемешивали 12-(2,6-диметилфенил)-8-имино-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8-дион (гидрохлоридная соль) (50 мг, 0,09424 ммоль), 3,3-диметилбутаналь (20 мкл, 0,1593 ммоль), уксусную кислоту (25 мкл, 0,4396 ммоль) в ДХЭ (1 мл) в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (30 мг, 0,4774 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще час при комнатной температуре. Повторно проводили взаимодействие с использованием триацетоксиборгидрида натрия (100 мг, 0,4718 ммоль). Затем разбавляли реакционную смесь метанолом, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-60% ACN в воде, с HCl, цикл 15 минут) с получением 18-(3,3-диметилбутил)-12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[14,5.1,13,7,110,14]тетракоза-3,5,7(24),10,12,14(23)-гексаен-2,8,8-триона (1,7 мг, 3%) ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,08 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,22 (s, 1H), 2,15 (d, *J*=6,1 Гц, 2H), 2,05 (s, 7H), 1,68-1,56 (m, 2H), 0,96 (s, 9H), 0,90 (s, 2H). ИЭР-МС *m/z* расчет 577,2723, эксперимент 578,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,12 минуты. Способ ЖХ А.

Пример 109: Получение соединения 207

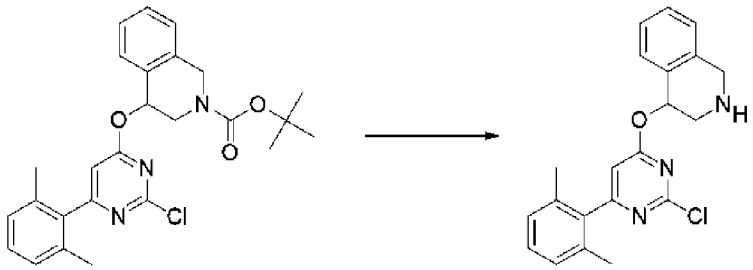
Стадия 1: *трет*-бутил-4-[2-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-4-ил]окси-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбоксилат



[00635] Охлаждали раствор *трет*-бутил-4-гидрокси-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбоксилата (1,25 г, 5,014 ммоль) в ДМФА (25 мл) на ледяной бане и добавляли гидрид натрия (0,20 г, 60% (масс./масс.), 5,000 ммоль). Через 15 минут добавляли 2,4-дихлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин (1,26 г, 4,978 ммоль) и оставляли реакционную смесь медленно нагреваться до комнатной температуры, и перемешивали в течение трех дней. Разбавляли реакционную смесь водой и экстрагировали этилацетатом. Промывали объединенные экстракты солевым раствором и водой, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с

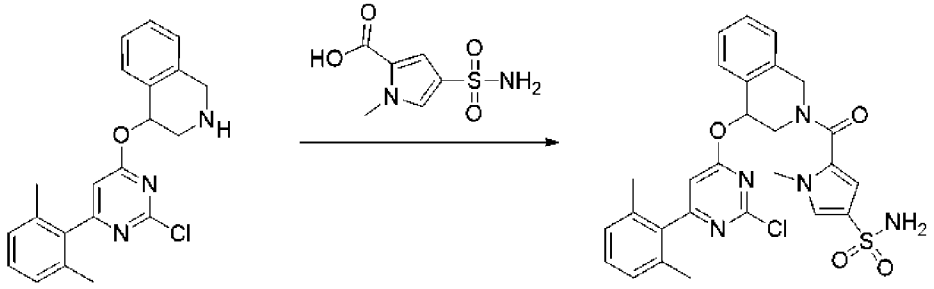
использованием 0-20% смесей этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-4-[2-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-4-ил]окси-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбоксилата (1,56 г, 67%) в виде бесцветного твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 465,18192, эксперимент 466,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,86 минуты, способ ЖХ D.

Стадия 2: 4-[2-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-4-ил]окси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



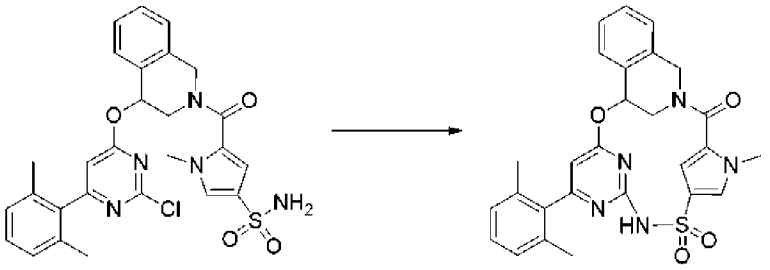
[00636] Перемешивали раствор *трет*-бутил-4-[2-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-4-ил]окси-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбоксилата (2,26 г, 4,850 ммоль) в HCl (16 мл, 4 М, 64,00 ммоль) (в диоксане) в течение 15 часов. Выпаривали растворитель и растирали полученное твердое вещество с диэтиловым эфиром, и сушили в вакууме с получением 4-[2-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-4-ил]окси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (гидрохлоридная соль) (1,76 г, 90%) в виде светло-желтого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 365,1295, эксперимент 366,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,49 минуты, способ ЖХ D.

Стадия 3: 5-[4-[2-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-4-ил]окси-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбонил]-1-метилпиррол-3-сульфонамид



[00637] Перемешивали раствор 1-метил-4-сульфамоилпиррол-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,2449 ммоль), *N, N'*-диизопропилкарбодиимида (38 мкл, 0,2427 ммоль) и бикарбоната натрия (примерно 84,01 мг, 1,000 ммоль) в дихлорметане (1,207 мл) в течение двух часов и добавляли 4-[2-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-4-ил]окси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (гидрохлоридная соль) (80,46 мг, 0,2 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 18 часов, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Промывали объединенные экстракты водой, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-4% смесей метанола в дихлорметане с получением 5-[4-[2-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-пиримидин-4-ил]окси-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбонил]-1-метилпиррол-3-сульфонамида (87 мг, 79%). ИЭР-МС *m/z* расчет 551,1394, эксперимент 552,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,73 минуты; способ ЖХ D.

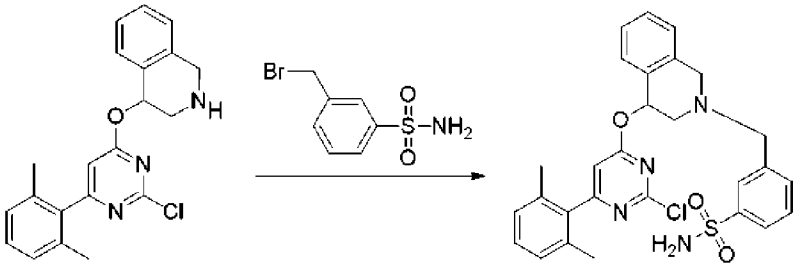
Стадия 4: 11-(2,6-диметилфенил)-4-метил-14-окса-7λ⁶-тиа-1,4,8,10,24-пентаазапентацикло[13,7.1,13,6,19,13,016,21]пентакоза-3(25),5,9(24),10,12,16(21),17,19-октаен-2,7,7-трион (соединение 207)



[00638] Дегазировали раствор 5-[4-[2-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-4-ил]окси-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбонил]-1-метилпиррол-3-сульфонамида (87 мг, 0,1576 ммоль), ацетата палладия (II) (8 мг, 0,03563 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (19 мг, 0,03284 ммоль) и карбоната цезия (0,11 г, 0,3376 ммоль) в диоксане (8 мл) в токе азота и перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Фильтровали реакционную смесь и очищали способом обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС на колонке Luna C_{18} (2) (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), реализуемой Phenomenex (№ партии: 00C-4252-U0-AX) с двойным градиентом 15-75% подвижной фазы B в течение 15,0 минуты. Подвижная фаза A=H_2O (5 мМ HCl). Подвижная фаза B=CH_3CN. расход=50 мл/мин, и температура колонки=25°C; с получением 11-(2,6-диметилфенил)-4-метил-14-окса-7λ⁶-тиа-1,4,8,10,24-пентаазапентацикло[13,7.1,13,6,19,13,016,21]пентакоза-3(25),5,9(24),10,12,16(21),17,19-октаен-2,7,7-триона (25 мг, 30%) в виде бесцветного твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,65-7,55 (m, 2H), 7,42-7,28 (m, 4H), 7,28-7,19 (m, 1H), 7,12 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,19 (dd, *J*=10,6, 5,0 Гц, 1H), 5,16 (d, *J*=17,1 Гц, 1H), 4,39 (d, *J*=17,1 Гц, 1H), 3,76-3,64 (m, 4H), 3,05 (dd, *J*=12,8, 10,6 Гц, 1H), 2,07 (s, 7H). ИЭР-МС *m/z* расчет 515,1627, эксперимент 516,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,61 минуты; (способ ЖХ A).

Пример 110: Получение соединения 208

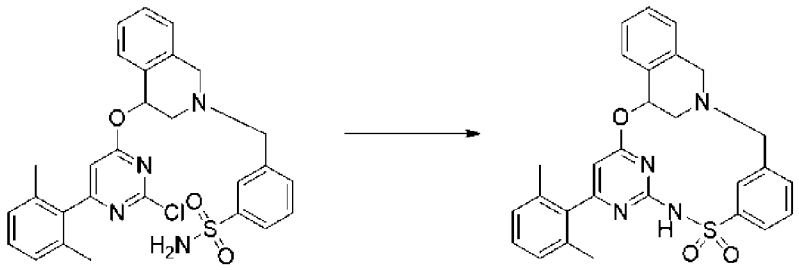
Стадия 1: 3-[[4-[2-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-4-ил]окси-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил]метил]бензолсульфонамид



[00639] Перемешивали смесь 4-[2-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-4-ил]окси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (гидрохлоридная соль) (0,27 г, 0,6711 ммоль), 3-(бромметил)бензолсульфонамида (0,17 г, 0,6797 ммоль) и бикарбоната натрия (0,28 г, 3,333 ммоль) в ДМФА (3 мл) в течение 19 часов. Разбавляли реакционную смесь водой и экстрагировали этилацетатом. Промывали объединенные экстракты солевым раствором и

водой, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-4% смесей метанола в дихлорметане с получением 3-[[4-[2-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-4-ил]окси-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил]метил]бензолсульфонамида (0,29 г, 81%) в виде бесцветного твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 534,14923, эксперимент 535,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,59 минуты, способ ЖХ D.

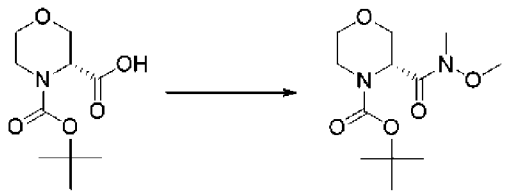
Стадия 2: 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,25-тетраазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3(26),4,6,10,12,14(25),17(22),18,20-нонаен-8,8-дион (соединение 208)



[00640] Дегазировали раствор 3-[[4-[2-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-4-ил]окси-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил]метил]бензолсульфонамида (68 мг, 0,1271 ммоль), ацетата палладия (II) (6 мг, 0,02672 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (15 мг, 0,02592 ммоль) и карбоната цезия (0,12 г, 0,3683 ммоль) в диоксане (7 мл) в токе азота и перемешивали в закрытой пробирке при 100°C в течение 15 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток способом обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС на колонке Luna C_{18} (2) (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), реализуемой Phenomenex (№ партии: 00C-4252-U0-AX) с двойным градиентом 15-75% подвижной фазы B в течение 15,0 минуты. Подвижная фаза A=H_2O (5 мМ HCl). Подвижная фаза B=CH_3CN. Расход=50 мл/мин, и температура колонки=25°C; с получением 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,25-тетраазапентацикло[14,7.1,13,7,110,14,017,22]гексакоза-3(26),4,6,10,12,14(25),17(22),18,20-нонаен-8,8-диона (гидрохлоридная соль) (32 мг, 47%) в виде бесцветного твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 498,17255, эксперимент 499,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,12 минуты, способ ЖХ A.

Пример 111: Получение соединения 209

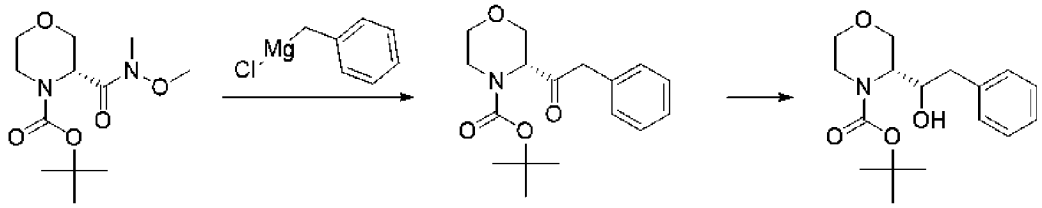
Стадия 1: *трет*-бутил-(3*R*)-3-[метокси(метил)карбамоил]морфолин-4-карбоксилат



[00641] В раствор (3*R*)-4-*трет*-бутоксикарбонилморфолин-3-карбоновой кислоты (3,01 г, 13,02 ммоль), *N*-метоксиметанамина (гидрохлоридная соль) (1,59 г, 16,30 ммоль) и 1-гидроксибензотриазола (2,2 г, 16,28 ммоль) в ДМФА (46 мл) добавляли 3-

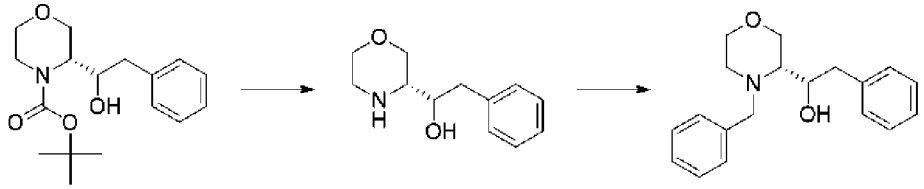
(этилиминометиленамино)-*N, N*-диметилпропан-1-амин (гидрохлоридная соль) (3,3 г, 17,21 ммоль), затем 4-метилморфолин (5,75 мл, 52,30 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Выливали реакционную смесь в воду, доводили pH до 4-5 при помощи 1н. HCl и экстрагировали EtOAc (2x). Промывали объединенные органические фазы 0,1н. HCl (2x), насыщенным водным карбонатом натрия, водой, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали досуха. Очистка путем колоночной хроматографии (120 г диоксида кремния; от 0 до 50% EtOAc в гексанах) приводила к получению *трет*-бутил-(3*R*)-3-[метокси(метил)карбамоил]морфолин-4-карбоксилата (2,5 г, 70%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 274,15286, эксперимент 275,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,45 минуты, способ ЖХ D.

Стадия 2: *трет*-бутил-(3*R*)-3-(1-гидрокси-2-фенилэтил)морфолин-4-карбоксилат



[00642] В раствор *трет*-бутил-(3*R*)-3-[метокси(метил)карбамоил]морфолин-4-карбоксилата (270 мг, 0,9843 ммоль) в ТГФ (3 мл) при 0°C по каплям добавляли бензил(хлор)магний (2 М в ТГФ) (550 мкл, 2 М, 1,100 ммоль), удаляли охлаждающую баню и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Гасили реакцию льдом, выливали смесь в воду, доводили pH до ~5 при помощи 1М HCl и экстрагировали EtOAc (3x). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали досуха. Помещали остаток в MeOH (5 мл) и охлаждали раствор до 0°C. Затем добавляли боргидрид натрия (42 мг, 1,110 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 90 минут. Выливали реакционную смесь в воду и экстрагировали EtOAc (3x). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали досуха. Очистка путем колоночной хроматографии (24 г диоксида кремния; 0-40% EtOAc в гексанах) приводила к получению *трет*-бутил-(3*R*)-3-(1-гидрокси-2-фенилэтил)морфолин-4-карбоксилата (200 мг, 66%) в виде пены. ИЭР-МС *m/z* расчет 307,17834, эксперимент 308,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,58 минуты, способ ЖХ D.

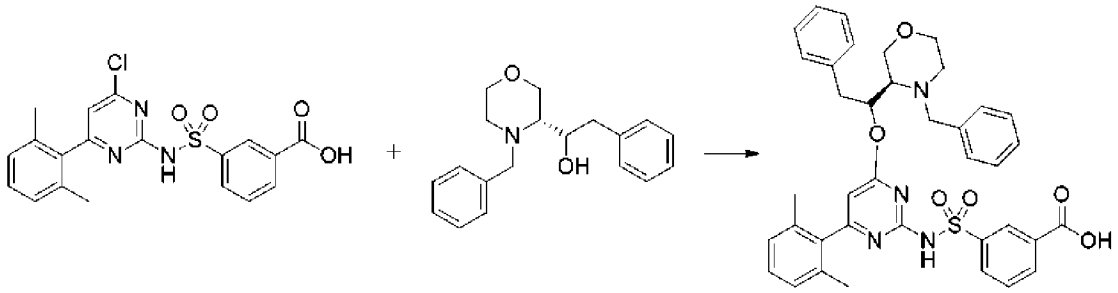
Стадия 3: 1-[(3*R*)-4-бензилморфолин-3-ил]-2-фенилэтанол



[00643] В раствор *трет*-бутил-(3*R*)-3-(1-гидрокси-2-фенилэтил)морфолин-4-карбоксилата (200 мг, 0,6507 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФУК (250 мкл, 3,245 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов.

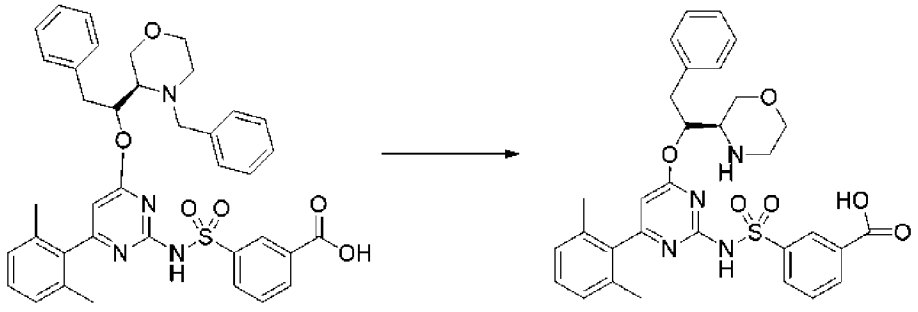
Добавляли дополнительную порцию ТФУК (250 мкл, 3,245 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Упаривали реакционную смесь и выпаривали совместно с EtOH (3x). Помещали остаток в EtOH (2 мл) и воду (2 мл). В полученный раствор добавляли карбонат калия (205 мг, 1,483 ммоль), затем бензилбромид (85 мкл, 0,7147 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Выливали реакционную смесь в воду и экстрагировали EtOAc (3x). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором и выпаривали досуха. Очистка путем флэш-хроматографии (12 г, 0-40% EtOAc в гексанах) приводила к получению 1-[(3*R*)-4-бензилморфолин-3-ил]-2-фенилэтанола (75 мг, 39%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 297,17288, эксперимент 298,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,37 минуты, способ ЖХ D.

Стадия 4: 3-[[4-[1-[(3*R*)-4-бензилморфолин-3-ил]-2-фенилэтокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



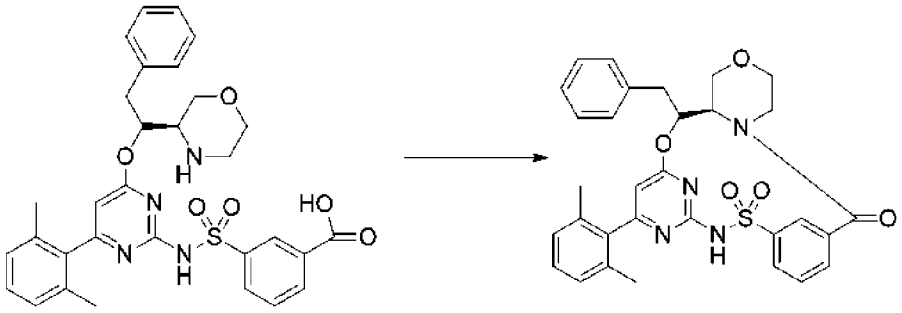
[00644] В раствор 1-[(3*R*)-4-бензилморфолин-3-ил]-2-фенилэтанола (75 мг, 0,2522 ммоль) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (153 мг, 0,3661 ммоль) в ТГФ (2 мл) при 0°C добавляли *трет*-бутоксид натрия (101 мг, 1,051 ммоль) и оставляли реакционную смесь медленно нагреваться до комнатной температуры на 16 часов. После этого добавляли дополнительную порцию *трет*-бутоксида натрия (50 мг, 0,5203 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь 1 : 1 ДМСО : MeOH и несколькими каплями воды, фильтровали и очищали путем ВЭЖХ (1-99% ACN в воде (модификатор HCl)) с получением 3-[[4-[1-[(3*R*)-4-бензилморфолин-3-ил]-2-фенилэтокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (137 мг, 17%). ИЭР-МС *m/z* расчет 678,2512, эксперимент 679,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,55 минуты, способ ЖХ D.

Стадия 5: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[1-[(3*R*)-морфолин-3-ил]-2-фенилэтокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00645] К 3-[[4-[1-[(3*R*)-4-бензилморфолин-3-ил]-2-фенилэтокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоте (гидрохлоридная соль) (180 мг, 0,1183 ммоль) и палладию (42 мг, 10% (масс./масс.), 0,03947 ммоль) добавляли MeOH (1 мл) и водную HCl (58 мкл, 37% (масс./об.), 0,5886 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в атмосфере водорода из баллона в течение 1 часа. Фильтровали реакционную смесь, выпаривали растворители досуха с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[1-[(3*R*)-морфолин-3-ил]-2-фенилэтокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (110 мг, 77%) в виде беловатого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 588,2043, эксперимент 589,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,48 минуты, способ ЖХ D.

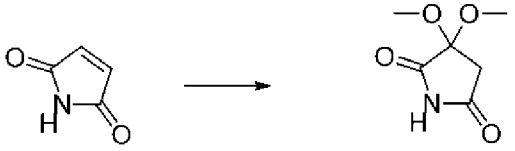
Стадия 6: (8*R*)-9-бензил-13-(2,6-диметилфенил)-6,10-диокса-17λ^6-тиа-3,14,16,23-тетраазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(22),11,13,15(23),18,20-гексаен-2,17,17-трион (соединение 209)



[00646] В раствор 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[1-[(3*R*)-морфолин-3-ил]-2-фенилэтокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (110 мг, 0,09150 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли HATU (42 мг, 0,1105 ммоль), затем DiPEA (80 мкл, 0,4593 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 90 минут. Разбавляли реакционную смесь 1:1 ДМСО : MeOH с несколькими каплями воды, фильтровали и очищали путем ВЭЖХ (1-99% ACN в воде (модификатор HCl)) с получением (8*R*)-9-бензил-13-(2,6-диметилфенил)-6,10-диокса-17λ^6-тиа-3,14,16,23-тетраазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(22),11,13,15(23),18,20-гексаен-2,17,17-триона (38,8 мг, 74%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 570,19366, эксперимент 571,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,63 минуты, способ ЖХ A.

Пример 112: Получение соединения 210

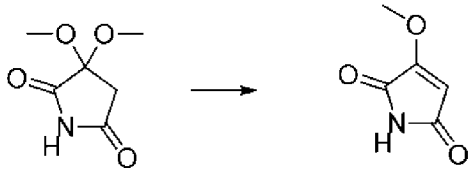
Стадия 1: 3,3-диметоксипирролидин-2,5-дион



[00647] В раствор пиррол-2,5-диона (5 г, 51,508 ммоль) в MeOH (200 мл) по каплям добавляли бром (12,409 г, 4,0 мл, 77,649 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. Растворяли неочищенное вещество в MeOH (75 мл) и по каплям добавляли в раствор металлического натрия (4,74 г, 206,18 ммоль) в MeOH (200 мл). Еще

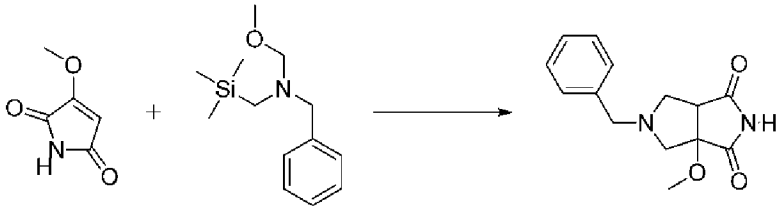
через 20 часов концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении, затем добавляли этилацетат (100 мл). Нейтрализовали смесь, медленно добавляя 6М HCl, затем разделяли в воде (100 мл) и этилацетате (100 мл). Промывали водный слой этилацетатом (2×200 мл), затем промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,3-диметоксипирролидин-2,5-диона (5,49 г, 67%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ 2,84 (s, 2H), 3,39 (s, 6H), 4,86 (s, 1H). ИЭР-МС *m/z* расчет 159,0532, эксперимент 182,1 $(M+Na)^+$; время удерживания: 0,85 минуты.

Стадия 2: 3-метоксипиррол-2,5-дион



[00648] Растворяли метоксипирролидин-2,5-дион (5,49 г, 34,498 ммоль) и гидрат *п*-толуолсульфокислоты (590 мг, 0,5514 мл, 3,1017 ммоль) в толуоле (160 мл) и грели при температуре обратной конденсации в течение 6 часов. Для указанного способа холодильник не присоединяли, вместо этого в реакционную колбу по каплям добавляли свежий толуол с такой скоростью, чтобы поддерживать постоянный объем растворителя. После охлаждения до комнатной температуры концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0%-40% смесей EtOAc в дихлорметане с получением смеси исходного вещества и целевого соединения (~3:1). Растворяли неочищенное твердое вещество в толуоле (100 мл) и добавляли гидрат п-толуолсульфокислоты (260 мг, 0,2430 мл, 1,3669 ммоль). Грели реакционную смесь при температуре обратной конденсации в течение 6 часов без присоединенного холодильника. После охлаждения до комнатной температуры концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0%-60% смесей EtOAc в гептанах с получением 3-метоксипиррол-2,5-диона (3,43 г, 78%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 3,94 (s, 3H), 5,43 (s, 1H), 7,20 (ушир.s, 1H). ИЭР-МС *m/z* расчет 127,0269, эксперимент (ионизация не происходила); время удерживания: 0,57 минуты, способ ЖХ К.

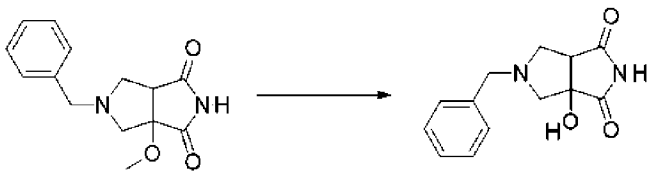
Стадия 3: 5-бензил-3а-метокси-6,6а-дигидро-4*H*-пирроло[3,4-с]пиррол-1,3-дион



[00649] В холодный раствор 3-метоксипиррол-2,5-диона (3,43 г, 26,987 ммоль) и трифторуксусной кислоты (370,00 мг, 0,25 мл, 3,2450 ммоль) в дихлорметане (210 мл) медленно добавляли раствор *N*-(метоксиметил)-1-фенил-*N*-(триметилсилилметил)-

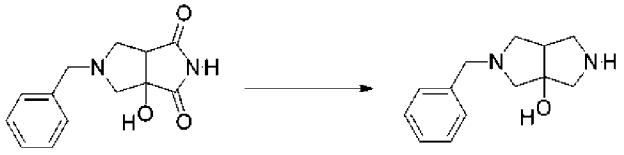
метанамина (10,208 г, 11 мл, 42,997 ммоль) в дихлорметане (90 мл), поддерживая внутреннюю температуру реакционной смеси ниже 2°C. Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь до 0°C и по каплям добавляли раствор *N*-(метоксиметил)-1-фенил-*N*-(триметилсилилметил)метанамина (3,2480 г, 3,5 мл, 13,681 ммоль) в дихлорметане (5 мл). После завершения добавления нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Промывали реакционную смесь насыщенным водным бикарбонатом натрия (100 мл). Сушили органические слои над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0%-30% смесей EtOAc в гептанах с получением 5-бензил-3а-метокси-6,6а-дигидро-4*H*-пирроло[3,4-c]пиррол-1,3-диона (7,24 г, содержал примеси). Использовали соединение на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. ИЭР-МС *m/z* расчет 260,1161, эксперимент 261,2 (M+1)++; время удерживания: 1,2 минуты (способ ЖХ C).

Стадия 4: 5-бензил-3а-гидрокси-6,6а-дигидро-4*H*-пирроло[3,4-c]пиррол-1,3-дион



[00650] В выдерживаемый при -78°C раствор 5-бензил-3а-метокси-6,6а-дигидро-4*H*-пирроло[3,4-c]пиррол-1,3-диона (200 мг, 0,7684 ммоль) в дихлорметане (10 мл) медленно добавляли трибромид бора (3,8 мл, 1 M, 3,8000 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа при -78°C нагревали охлаждающую баню до 0°C еще час и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Снова охлаждали реакционную смесь до 0°C и добавляли метанол до завершения выделения газа. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении и дважды выпаривали совместно с метанолом с получением неочищенного 5-бензил-3а-гидрокси-6,6а-дигидро-4*H*-пирроло[3,4-c]пиррол-1,3-диона (220 мг) в виде светло-оранжевого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 246,1004, эксперимент 247,2 (M+1) + +; время удерживания: 0,75 минуты, способ ЖХ K.

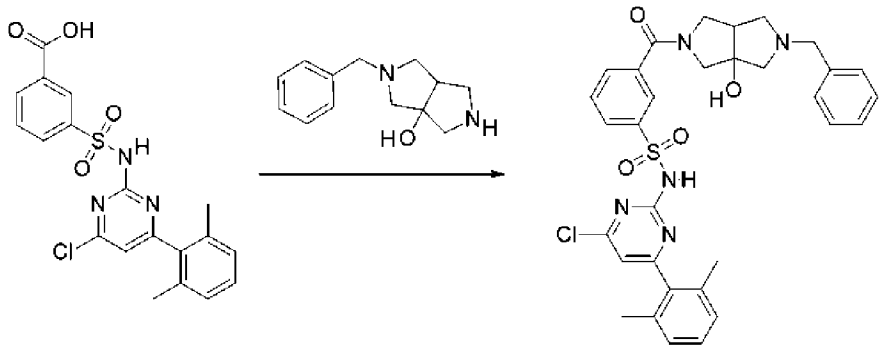
Стадия 5: 5-бензил-1,2,3,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-3а-ол



[00651] В раствор 5-бензил-3а-гидрокси-6,6а-дигидро-4*H*-пирроло[3,4-c]пиррол-1,3-диона (190 мг, 0,7715 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли алюмогидрид лития (3,9 мл, 1 M в тетрагидрофуране, 3,9000 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь до 0°C и

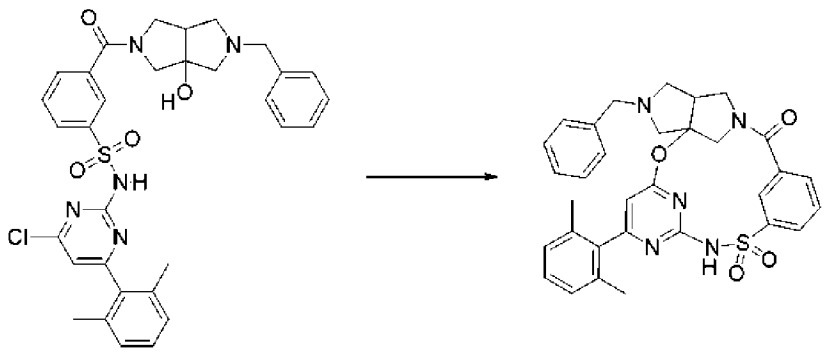
гасили реакцию водой (0,15 мл), 2н. водным гидроксидом натрия (0,15 мл) и водой (0,45 мл). После нагревания до комнатной температуры добавляли небольшое количество сульфата магния и перемешивали смесь в течение 30 минут, фильтровали через Целит и промывали этилацетатом. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением неочищенного 5-бензил-1,2,3,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-3а-ола (116 мг, 69%) в виде прозрачного маслянистого вещества. Использовали неочищенное вещество на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Стадия 6: 3-(2-бензил-3а-гидрокси-3,4,6,6а-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиррол-5-карбонил)-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамид



[00652] В раствор 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойной кислоты (29,543 мг, 0,0707 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли 5-бензил-1,2,3,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-3а-ол (гидрохлоридная соль) (15 мг, 0,0589 ммоль) и ТЭА (17,880 мг, 0,0246 мл, 0,1767 ммоль). В реакционную смесь добавляли HATU (33,574 мг, 0,0883 ммоль) при 0°С. Перемешивали реакционную смесь при 0°С в течение 30 минут, а затем гасили реакцию 10% лимонной кислотой (10 мл). Экстрагировали реакционную смесь ДХМ (3×10 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-10% смесей дихлорметан-метанол с получением 3-(2-бензил-3а-гидрокси-3,4,6,6а-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиррол-5-карбонил)-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамида (30 мг, 47%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 617,1864, эксперимент 618,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,5 минуты, способ ЖХ S.

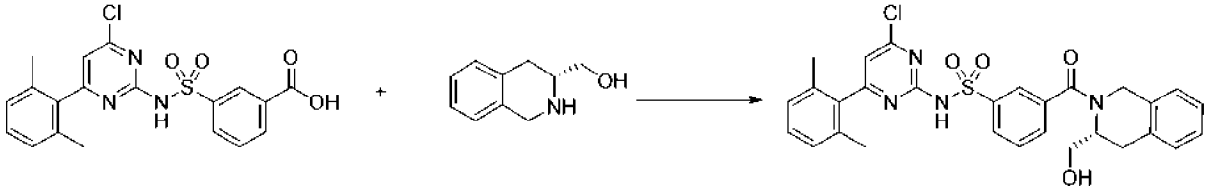
Стадия 7: 20-бензил-5-(2,6-диметилфенил)-2-окса-9λ⁶-тиа-6,8,16,20,24-пентаазапентацикло[14,5.1,13,7,110,14,01,18]тетракоза-3(24),4,6,10,12,14(23)-гексаен-9,9,15-трион (соединение 210)



[00653] В раствор 3-(2-бензил-3а-гидрокси-3,4,6,6а-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиррол-5-карбонил)-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]бензолсульфонамида (104 мг, 0,1656 ммоль) в безводном диметилформамиде (5 мл) добавляли гидрид натрия (66,234 мг, 60% (масс./масс.), 1,6560 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 24 часов. Гасили реакцию насыщенным хлоридом аммония (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3х 20 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×15 мл). Сушили органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-5% смесей дихлорметан-метанол с получением 20-бензил-5-(2,6-диметилфенил)-2-окса-9λ^6-тиа-6,8,16,20,24-пентаазапентацикло[14,5.1,13,7,110,14,01,18]тетракоза-3(24),4,6,10,12,14(23)-гексаен-9,9,15-триона (26 мг, 26%) в виде беловатого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,74 (s, 1H), 7,95 (d, *J*=6,7 Гц, 1H), 7,70 (d, *J*=6,1 Гц, 2H), 7,35-7,16 (m, 6H), 7,11 (d, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,51 (t, *J*=9,9 Гц, 1H), 3,72 (d, *J*=14,4 Гц, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,08-2,68 (m, 7H), 1,93 (s, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 581,2097, эксперимент 582,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,77 минуты, способ ЖХ W.

Пример 113: Получение соединения 211

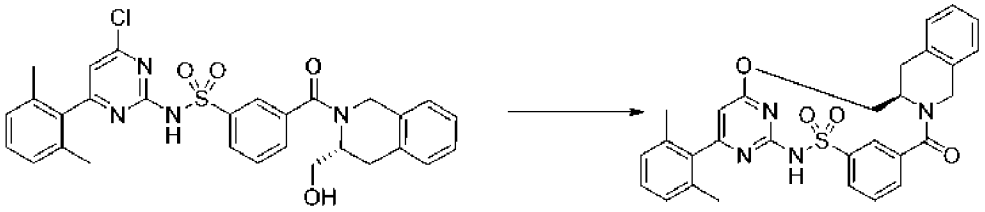
Стадия 1: *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-[(3*R*)-3-(гидроксиметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]бензол-1-сульфонамид



[00654] К DIC (примерно 20,02 мг, 24,84 мкл, 0,1586 ммоль) добавляли 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (51 мг, 0,1220 ммоль), растворенную в дихлорметане (0,5 мл), затем твердый бикарбонат натрия (примерно 51,24 мг, 0,6100 ммоль). Оставляли суспензию перемешиваться при комнатной температуре на 15 минут. Затем добавляли [(3*R*)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метанол (примерно 21,90 мг, 0,1342 ммоль). Перемешивали конечную реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем разбавляли ее ДМСО и очищали способом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Luna C_{18} (2) (50 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), реализуемой Phenomenex (№ партии: 00B-4252-P0-AX) с двойным градиентом 10-

99% подвижной фазы B в течение 15,0 минуты. Подвижная фаза A=вода (5 мМ кислотный модификатор HCl). Подвижная фаза B=ацетонитрил. Расход=35 мл/мин, объем пробы=950 мкл, и температура колонки=25°C. Для сбора фракций проводили УФ-детектирование при 254 нм. Получали *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-[(3*R*)-3-(гидроксиметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]бензол-1-сульфонамид (18,7 мг, 27%).

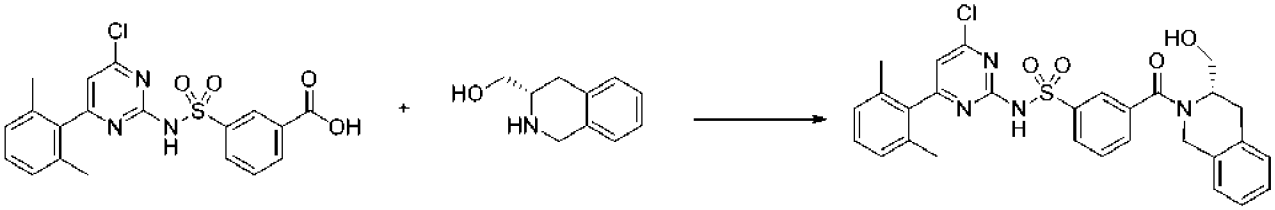
Стадия 2: (12*R*)-17-(2,6-диметилфенил)-14-окса-21λ^6-тиа-3,18,20,27-тетраазапентацикло[20,3.1,115,19,03,12,05,10]гептакоза-1(26),5(10),6,8,15(27),16,18,22,24-нонаен-2,21,21-трион (соединение 211)



[00655] К гидриду натрия (примерно 12,50 мг, 13,89 мкл, 0,3126 ммоль) (60 масс.% дисперсия в минеральном масле) добавляли раствор *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-пиримидин-2-ил]-3-[(3*R*)-3-(гидроксиметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]бензол-1-сульфонамида (17,6 мг, 0,03126 ммоль) в 1-метилпирролидин-2-оне (5 мл). Закрывали реакционную смесь и оставляли перемешиваться при 70°C на 2 часа. Очищали образец способом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Luna C_{18} (2) (50 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), реализуемой Phenomenex (№ партии: 00B-4252-P0-AX) с двойным градиентом 10-99% подвижной фазы B в течение 15,0 минуты. Подвижная фаза A=вода (5 мМ кислотный модификатор). Подвижная фаза B=ацетонитрил. Расход=35 мл/мин, объем пробы=950 мкл, и температура колонки=25°C. Для сбора фракций проводили УФ-детектирование при 254 нм. Получали (12*R*)-17-(2,6-диметилфенил)-14-окса-21λ^6-тиа-3,18,20,27-тетраазапентацикло[20,3.1,115,19,03,12,05,10]гептакоза-1(26),5(10),6,8,15(27),16,18,22,24-нонаен-2,21,21-трион (6,8 мг, 41%). ИЭР-МС *m/z* расчет 526,1675, эксперимент 527,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,73 минуты; способ ЖХ A.

Пример 114: Получение соединения 212

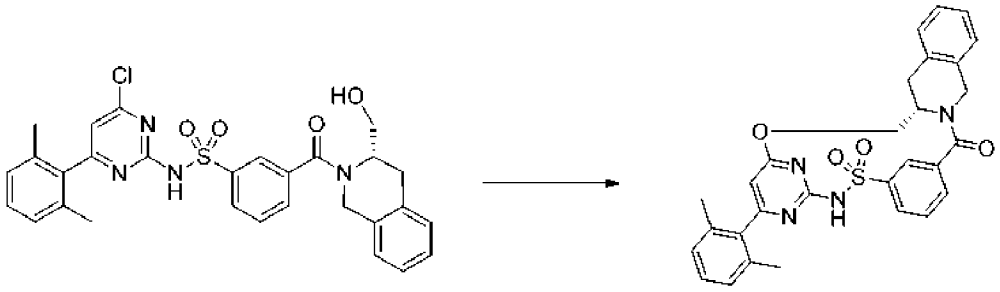
Стадия 1: *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-[(3*S*)-3-(гидроксиметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]бензол-1-сульфонамид



[00656] Растворяли 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойную кислоту (60 мг, 0,1436 ммоль) в дихлорметане и добавляли к *N, N'*-диизопропилкарбодиимиду. Оставляли смесь перемешиваться при комнатной температуре на 30 минут. Затем добавляли полученную суспензию к [(3*S*)-1,2,3,4-

тетрагидроизохинолин-3-ил]метанолу (примерно 25,79 мг, 0,1580 ммоль). Наконец, добавляли твердый бикарбонат натрия. Оставляли реакционную смесь перемешиваться на ночь при комнатной температуре. Очищали продукт способом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Luna C_{18} (2) (50 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), реализуемой Phenomenex (№ партии: 00B-4252-P0-AX) с двойным градиентом 10-99% подвижной фазы B в течение 15,0 минуты. Подвижная фаза A=вода (5 мМ кислотный модификатор). Подвижная фаза B=ацетонитрил. Расход=35 мл/мин, объем пробы=950 мкл, и температура колонки=25°C. Для сбора фракций проводили УФ-детектирование при 254 нм. Получали *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-[(3*S*)-3-(гидроксиметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]бензол-1-сульфонамид (26,2 мг, 32%). ИЭР-МС *m/z* расчет 562,14417, эксперимент 563,3 (M+1)+; время удерживания: 1,75 минуты; способ ЖХ A.

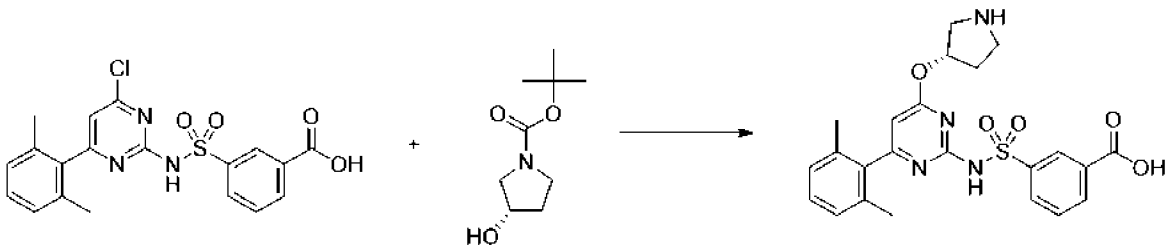
Стадия 2: (12*S*)-17-(2,6-диметилфенил)-14-окса-21λ⁶-тиа-3,18,20,27-тетраазапентацикло[20,3.1,115,19,03,12,05,10]гептакоза-1(26),5(10),6,8,15(27),16,18,22,24-нонаен-2,21,21-трион (соединение 212)



[00657] К гидриду натрия (примерно 18,61 мг, 20,68 мкл, 0,4653 ммоль) (60 масс.% дисперсия в минеральном масле) добавляли раствор *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-пиримидин-2-ил]-3-[(3*S*)-3-(гидроксиметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]бензол-1-сульфонамида (26,2 мг, 0,04653 ммоль) в 1-метилпирролидин-2-оне (5 мл). Закрывали реакционную смесь и оставляли перемешиваться при 70°C на 2 часа. Очищали продукт путем обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Luna C_{18} (2) (50 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), реализуемой Phenomenex (№ партии: 00B-4252-P0-AX) с двойным градиентом 10-99% подвижной фазы B в течение 15,0 минуты. Подвижная фаза A=вода (5 мМ кислотный модификатор). Подвижная фаза B=ацетонитрил. Расход=35 мл/мин, объем пробы=950 мкл, и температура колонки=25°C. Для сбора фракций проводили УФ-детектирование при 254 нм. Получали (12*S*)-17-(2,6-диметилфенил)-14-окса-21λ⁶-тиа-3,18,20,27-тетраазапентацикло[20,3.1,115,19,03,12,05,10]гептакоза-1(26),5(10),6,8,15(27),16,18,22,24-нонаен-2,21,21-трион (8 мг, 33%). ИЭР-МС *m/z* расчет 526,1675, эксперимент 527,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,73 минуты; способ ЖХ A.

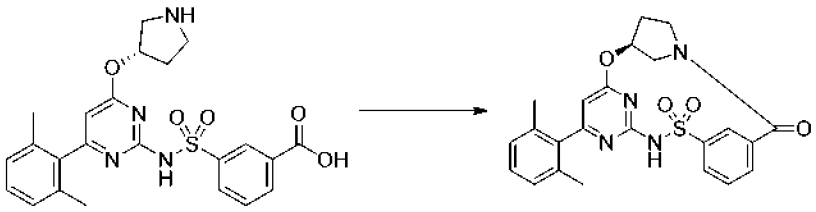
Пример 115: Получение соединения 213

Стадия 1: 3-{[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(3*S*)-пирролидин-3-илокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил}бензойная кислота



[00658] Смешивали 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойную кислоту (50 мг, 0,1197 ммоль), *трет*-бутил-(3*S*)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (примерно 44,82 мг, 0,2394 ммоль) и *трет*-бутоксид натрия (примерно 46,01 мг, 0,4788 ммоль) в ТГФ (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Разделяли реакционную смесь в этилацетате и 1М растворе HCl. Отделяли органический слой, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Растворяли неочищенное вещество в 4М HCl в диоксане (2 мл, 4 М, 8,000 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Упаривали реакционную смесь и очищали полученное вещество путем ЖХ/МС с использованием градиента 1-99% смесей ацетонитрила в 5 мМ водной HCl с получением 3-{[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(3*S*)-пирролидин-3-илокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил}бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (34,5 мг, 57%). ИЭР-МС *m/z* расчет 468,14673, эксперимент 469,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,36 минуты (способ ЖХ D).

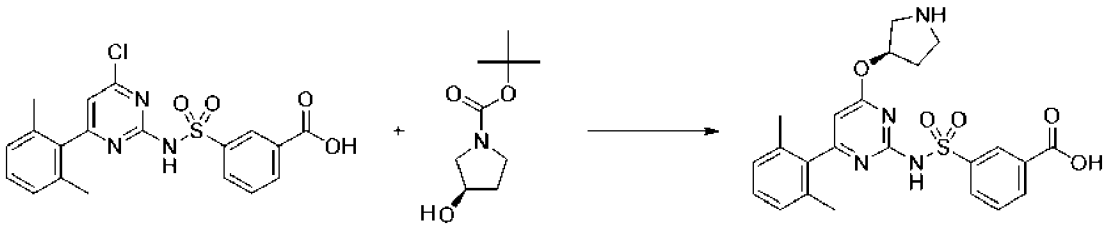
Стадия 2: (3*S*)-17-(2,6-диметилфенил)-2-окса-13λ⁶-тиа-6,14,16,19-тетраазатетрацикло[13,3.1,13,6,18,12]геникоза-1(19),8(20),9,11,15,17-гексаен-7,13,13-трион (соединение 213)



[00659] Смешивали 3-{[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(3*S*)-пирролидин-3-илокси]-пиримидин-2-ил]сульфамоил}бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (27,1 мг, 0,05366 ммоль), HATU (примерно 20,40 мг, 0,05366 ммоль) и триэтиламин (примерно 16,29 мг, 22,44 мкл, 0,1610 ммоль) в ДМФА (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Фильтровали реакционную смесь и очищали путем ЖХ/МС с использованием градиента 1-99% смесей ацетонитрила в 5 мМ водной HCl с получением (3S)-17-(2,6-диметилфенил)-2-окса-13λ⁶-тиа-6,14,16,19-тетраазатетрацикло[13,3.1,13,6,18,12]геникоза-1(19),8(20),9,11,15,17-гексаен-7,13,13-триона (4,8 мг, 20%). ИЭР-МС *m/z* расчет 450,13617, эксперимент 451,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,26 минуты; (способ ЖХ A).

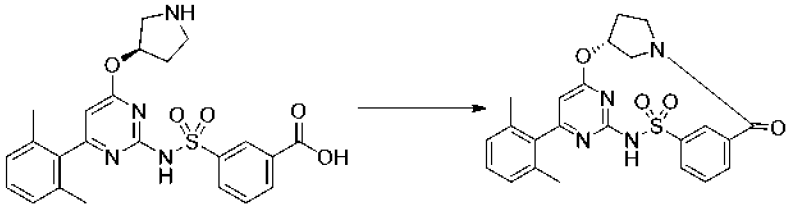
Пример 116: Получение соединения 214

Стадия 1: 3-{[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(3*R*)-пирролидин-3-илокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил}бензойная кислота



[00660] Смешивали 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойную кислоту (50 мг, 0,1197 ммоль), *трет*-бутил-(3*R*)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (примерно 44,82 мг, 0,2394 ммоль) и *трет*-бутоксид натрия (примерно 46,01 мг, 0,4788 ммоль) в ТГФ (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Разделяли реакционную смесь в этилацетате и 1М растворе HCl. Отделяли органический слой, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Растворяли неочищенное вещество в 4М HCl в диоксане (2 мл, 4 М, 8,000 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Упаривали реакционную смесь и очищали полученное вещество путем ЖХ/МС с использованием градиента 1-99% смесей ацетонитрила в 5 мМ водной HCl с получением 3-{[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(3*R*)-пирролидин-3-илокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил}бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (35,5 мг, 59%). ИЭР-МС *m/z* расчет 468,14673, эксперимент 469,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,36 минуты; (способ ЖХ D).

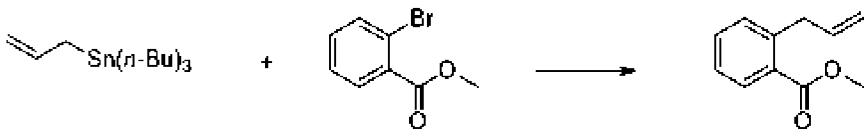
Стадия 2: (3*R*)-17-(2,6-диметилфенил)-2-окса-13λ^6-тиа-6,14,16,19-тетраазатетрацикло[13,3.1,13,6,18,12]геникоза-1(19),8(20),9,11,15,17-гексаен-7,13,13-трион (соединение 214)



[00661] Смешивали 3-{[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(3*R*)-пирролидин-3-илокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил}бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (28,7 мг, 0,05683 ммоль), HATU (примерно 21,61 мг, 0,05683 ммоль) и триэтиламин (примерно 17,25 мг, 23,76 мкл, 0,1705 ммоль) в ДМФА (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Фильтровали реакционную смесь и очищали путем ЖХ/МС с использованием градиента 1-99% смесей ацетонитрила в 5 мМ водной HCl с получением (3*R*)-17-(2,6-диметилфенил)-2-окса-13λ^6-тиа-6,14,16,19-тетраазатетрацикло[13,3.1,13,6,18,12]геникоза-1(19),8(20),9,11,15,17-гексаен-7,13,13-триона (4,5 мг, 17%). ИЭР-МС *m/z* расчет 450,13617, эксперимент 451,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,26 минуты; способ ЖХ A.

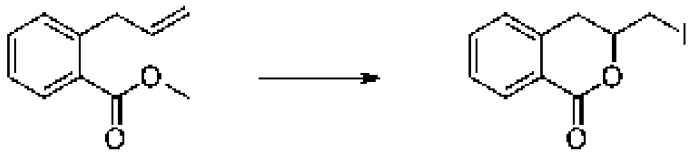
Пример 117: Получение соединения 215, соединения 216 и соединения 217

Стадия 1: метиловый эфир 2-аллилбензойной кислоты



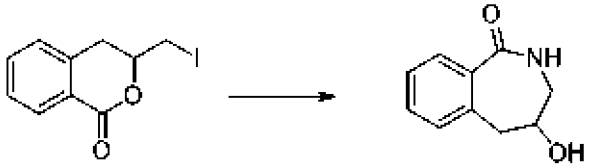
[00662] Растворяли метиловый эфир 2-бромбензойной кислоты (23,0 г, 0,107 моль), аллилтрибутилстаннан (42,5 г, 0,128 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (2,47 г, 2,14 ммоль) в безводном бензоле (40 мл) в герметичной пробирке. Продували реакционный раствор аргоном в течение 5 минут, затем грели при 100°C в течение 20 часов. Фильтровали реакционный раствор через подложку с Si-гелем и промывали гексаном. Концентрировали фильтрат и перегоняли остаток при пониженном давлении (85-87°C /3 мм рт.ст) с получением бесцветной жидкости, которая содержала 14% примеси станнана. Дополнительно очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-50% смесей гексаны-дихлорметан с получением метилового эфира 2-аллилбензойной кислоты (12,3 г, 65%) в виде бесцветной жидкости. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,90 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,00 (m, 1H), 5,06-4,98 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,76 (d, *J*=6,3 Гц, 2H). ИЭР-МС *m/z* расчет 176,08, эксперимент 177,8 $(M+1)^+$. Время удерживания: 5,13 минуты.

Стадия 2: 3-йодметилизохроман-1-он



[00663] В раствор метилового эфира 2-аллилбензойной кислоты (11,9 г, 67,3 ммоль) в ацетонитриле (70 мл) добавляли йод (34,2 г, 0,135 моль) и перемешивали реакционный раствор при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Разбавляли смесь этилацетатом (900 мл). Промывали органический раствор насыщенным раствором бисульфита натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Очищали полученный остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-30% этилацетата в гексанах с получением 3-йодметилизохроман-1-она (17,5 г, 87%) в виде бледно-желтой жидкости. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,10 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,58 (t, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,42 (t, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,29 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,19 (m, 2H). ИЭР-МС *m/z* расчет 287,98, эксперимент 289,0 $(M+1)^+$. Время удерживания: 4,32 минуты.

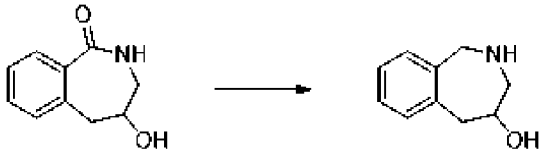
Стадия 3: 4-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[c]азепин-1-он



[00664] В 7 н. раствор аммиака в метаноле (1170 мл) по каплям добавляли раствор 3-йодметилизохроман-1-она (16,9 г, 58,7 ммоль) в безводном метаноле (120 мл) при 0°C. Перемешивали полученный раствор при температуре окружающей среды в течение 67

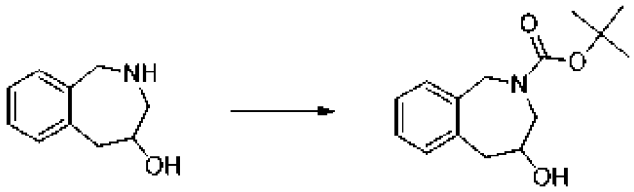
часов. Удаляли весь растворитель при пониженном давлении. Растворяли полученный остаток в 7 н. аммиаке в метаноле (10 мл) и добавляли силикагель. Удаляли растворитель и проводили колоночную хроматографию на силикагеле с использованием 0-13% смесей дихлорметан-метанол (1% аммиака) с получением 4-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[c]азепин-1-она (5,72 г, 55%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО) δ (ppm): 8,09 (t, *J*=5,5 Гц, 1H), 7,52 (dd, *J*=1,5, 7,5 Гц, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,24 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 5,06 (d, *J*=4,0 Гц, 1H), 4,11 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,62 (m, 2H). ИЭР-МС *m/z* расчет 177,08, эксперимент 178,1 $(M+1)^+$. Время удерживания: 1,50 минуты.

Стадия 4: 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[c]азепин-4-ол



[00665] Растворяли 4-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[c]азепин-1-он (5,72 г, 32,3 ммоль) в 1 н. растворе боран-тетрагидрофуран (200 мл). Грели полученный раствор при 60°C в течение 63 часов, затем охлаждали до 0°C. по каплям добавляли 6 н. водный раствор хлороводородной кислоты, пока не переставали наблюдать выделение пузырьков (pH=2). Удаляли растворитель при пониженном давлении и промывали водный раствор диэтиловым эфиром (2×100 мл), затем подщелачивали 6 н. водным раствором гидроксида натрия до pH=10. Экстрагировали водный слой 2-метилтетрагидрофураном (5×150 мл) и сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, и концентрировали с получением 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[c]азепин-4-ола (5,20 г, 99%) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС *m/z* расчет 163,10, эксперимент 163,7 $(M+1)^+$. Время удерживания: 1,17 минуты.

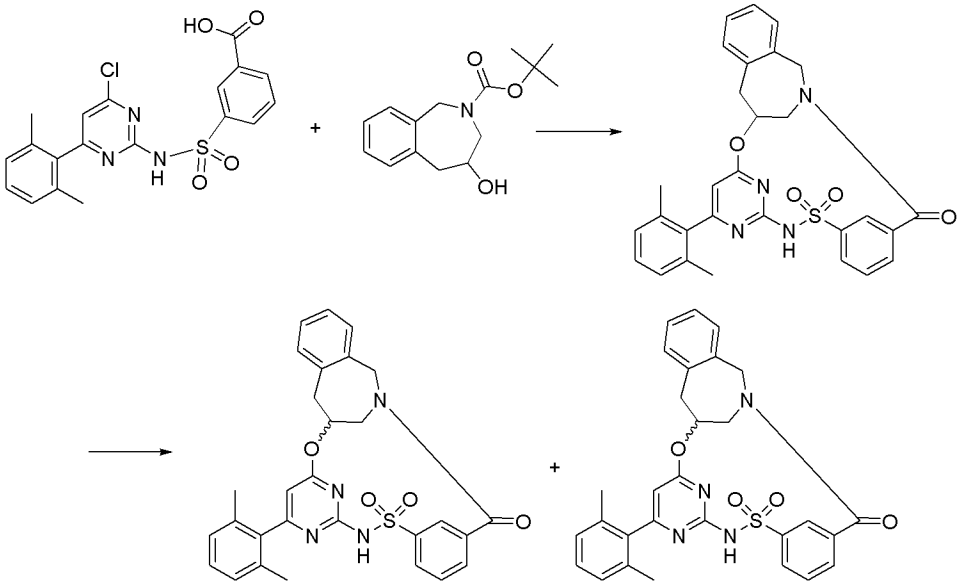
Стадия 5: *трет*-бутиловый эфир 4-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидробензо[c]азепин-2-карбоновой кислоты



[00666] В раствор 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[c]азепин-4-ола (5,20 г, 31,88 ммоль) в безводном дихлорметане (320 мл) (мутный раствор) добавляли триэтиламин (3,87 г, 38,26 ммоль), затем ди-*трет*-бутил-дикарбонат (6,61 г, 30,29 ммоль). Перемешивали полученный раствор при температуре окружающей среды в течение 30 минут, а затем разбавляли дихлорметаном (500 мл). Промывали органический раствор солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-60% смесей гексаны-этилацетат с получением *трет*-бутилового эфира 4-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидробензо[c]азепин-2-карбоновой кислоты (6,93 г, 83%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц,

$CDCl_3$) δ (ppm): 4,45 (d, *J*=15,0 Гц, 1H), 4,34 (d, *J*=15,0 Гц, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,11 (d, *J*=5,8 Гц, 1H), 1,40 (s, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 263,17, эксперимент 264,2 $(M+1)^+$. Время удерживания: 2,09 минуты.

Стадия 6: 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,26-тетраазапентацикло[14,8.1,13,7,110,14,018,23]гептакоза-3(27),4,6,10,12,14(26),18,20,22-нонаен-2,8,8-трион, рацемическая смесь (соединение 215), 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,26-тетраазапентацикло[14,8.1,13,7,110,14,018,23]гептакоза-3(27),4,6,10,12,14(26),18,20,22-нонаен-2,8,8-трион, энантиомер 1 (соединение 216), и 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,26-тетраазапентацикло[14,8.1,13,7,110,14,018,23]гептакоза-3(27),4,6,10,12,14(26),18,20,22-нонаен-2,8,8-трион, энантиомер 2 (соединение 217)



[00667] Смешивали 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойную кислоту (125 мг, 0,2991 ммоль), *трет*-бутил-4-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензазепин-2-карбоксилат (103 мг, 0,3911 ммоль) и NaH (70 мг, 1,750 ммоль) в безводном NMP (1 мл) и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем гасили реакцию 0,2 мл уксусной кислоты, разбавляли смесь метанолом, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ACN, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением 3-[[4-[(2-*трет*-бутоксикарбонил-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензазепин-4-ил)окси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (95 мг, 49%). ИЭР-МС *m/z* расчет 644,23047, эксперимент 645,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,71 минуты (способ ЖХ D).

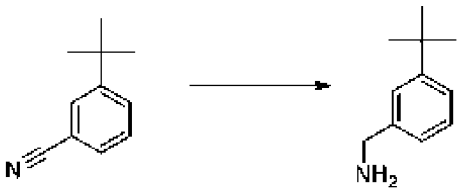
[00668] Растворяли продукт в дихлорметане (2 мл) и добавляли HCl (2 мл, 4 М, 8,000 ммоль) в диоксане. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-(2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-2-бензазепин-4-илокси)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной

кислоты (гидрохлоридная соль) (88 мг, 51%). ИЭР-МС *m/z* расчет 544,17804, эксперимент 545,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,42 минуты (способ ЖХ D).

[00669] Смешивали продукт с HATU (75 мг, 0,1972 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и добавляли DIPEA (160 мкл, 0,9186 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре, затем концентрировали на роторном испарителе. Растворяли полученное неочищенное вещество в смеси 1:1 ДМСО/метанол, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ACN в воде с HCl, цикл 15 минут) с получением рацемата 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,26-тетраазапентацикло[14,8.1,13,7,110,14,018,23]гептакоза-3(27),4,6,10,12,14(26),18,20,22-нонаен-2,8,8-триона (45 мг, 29%). ИЭР-МС *m/z* расчет 526,1675, эксперимент 527,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,65 минуты (способ ЖХ A). Разделяли полученное вещество путем хиральной СФХ на колонке ChiralCel OJ-H (250×10 мм, 5 мкм), подвижная фаза содержала 18% MeOH (без модификатора) и 82% CO_2, расход 10 мл/мин при концентрации 16 мг/мл в MeOH:ДМСО (88:12), объем пробы 70 мкл, давление 100 бар (10 МПа), длина волны детектирования 220 нм, получали два энантиомера: энантиомер 1, пик 1, 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,26-тетраазапентацикло[14,8.1,13,7,110,14,018,23]гептакоза-3(27),4,6,10,12,14(26),18,20,22-нонаен-2,8,8-трион (5,1 мг, 3%). ИЭР-МС *m/z* расчет 526,1675, эксперимент 527,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,64 минуты (способ ЖХ A); и энантиомер 2, пик 2, 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,26-тетраазапентацикло[14,8.1,13,7,110,14,018,23]гептакоза-3(27),4,6,10,12,14(26),18,20,22-нонаен-2,8,8-трион (4,4 мг, 3%). ИЭР-МС *m/z* расчет 526,1675, эксперимент 527,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,64 минуты (способ ЖХ A).

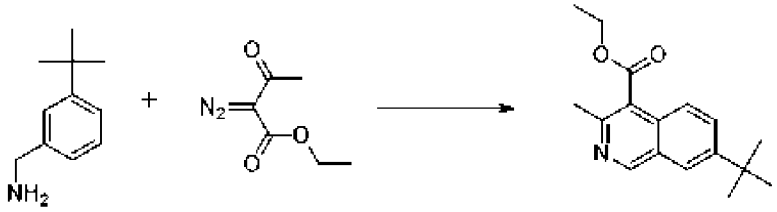
Пример 118: Получение соединения 218 и соединения 219

Стадия 1: (3-*трет*-бутилфенил)метанамин



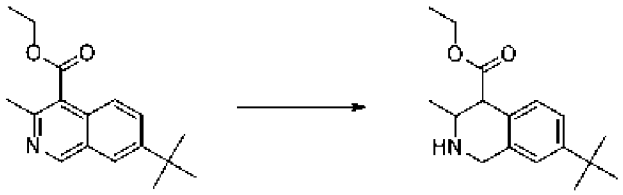
[00670] В раствор 3-*трет*-бутилбензонитрила (4,58 г, 28,764 ммоль) в MeOH (135 мл) добавляли никель Ренея 2400 (7,2 г, 36,801 ммоль) и воду. Вакуумировали и наполняли водородом сосуд (три цикла). При помощи шприца добавляли NH_3 (13 мл, 28% (масс./об.), 213,73 ммоль) в воде. Перемешивали смесь при к.т. в атмосфере водорода (из баллона) в течение 18 часов. Декантировали смесь и фильтровали через диатомитовую землю, и промывали MeOH. Концентрировали фильтрат. Экстрагировали остаток ДХМ и сушили сульфатом натрия. Флэш-хроматография (120 г силикагеля, ДХМ (1% NH_3)/MeOH 0-8%) приводила к получению (3-*трет*-бутилфенил)метанамина (4,51 г, 96%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 163,1361, эксперимент 164,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,45 минуты. ИЭР-МС *m/z* расчет 163,1361, эксперимент 164,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,45 минуты; способ ЖХ K.

Стадия 2: этил-7-*трет*-бутил-3-метилизохинолин-4-карбоксилат



[00671] В 1 л колбу, оборудованную обратным холодильником, помещали (3-*трет*-бутилфенил)метанамин (4,75 г, 29,095 ммоль), этил-2-диазо-3-оксобутаноат (6,21 г, 35,795 ммоль), 2,2,2-трифторэтанол (250 мл), димер хлорида пентаметилциклопентадиенилродия (III) (452 мг, 0,7313 ммоль) и ацетат серебра (974 мг, 5,8354 ммоль). Перемешивали смесь на открытом воздухе при 72°C в течение ночи. Разбавляли смесь EtOAc, фильтровали через диатомитовую землю и промывали EtOAc. Концентрировали фильтрат на силикагеле (40 г) и очищали путем флэш-хроматографии (120 г силикагеля, гептаны/EtOAc 0-20%) с получением этил-7-*трет*-бутил-3-метилизохинолин-4-карбоксилата (5,55 г, 70%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,18 (s, 1H), 7,93-7,74 (m, 3H), 4,54 (q, *J*=7,0 Гц, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,47 (t, *J*=7,2 Гц, 3H), 1,41 (s, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 271,15723, эксперимент 272,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,06 минуты; способ ЖХ K.

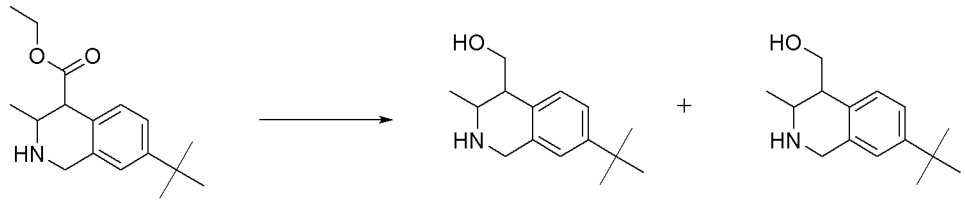
Стадия 3: этил-7-*трет*-бутил-3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-карбоксилат



[00672] В раствор этил-7-*трет*-бутил-3-метилизохинолин-4-карбоксилата (5,19 г, 19,126 ммоль) в MeOH (90 мл) добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (9,1 г, 38,285 ммоль). Перемешивали смесь при к.т. в течение 10 минут и охлаждали на бане лед-вода. По частям добавляли боргидрид натрия (14,5 г, 383,27 ммоль) в течение 1 часа, поддерживая внутреннюю температуру 28-33°C. Перемешивали смесь при 25°C в течение 10 минут. Концентрировали смесь для удаления MeOH. Обрабатывали остаток 3 н. водн. HCl (180 мл) при 0°C. pH=1. Перемешивали смесь при к.т. в течение 30 минут и нейтрализовали 28% водн. NH_3 (200 мл) при 0°C. Экстрагировали смесь ДХМ, сушили над сульфатом натрия. Концентрировали смесь и очищали остаток путем флэш-хроматографии (120 г диоксида кремния, ДХМ/MeOH 0-8%) с получением этил-7-*трет*-бутил-3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-карбоксилата (2,49 г, 47%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,22-7,04 (m, 3H), 4,28-4,11 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,57 (d, *J*=4,1 Гц, 1H), 3,12 (qd, *J*=6,8, 4,1 Гц, 1H), 2,36-2,00 (m, 1H), 1,29 (s, 15H). ИЭР-МС *m/z* расчет 275,18854, эксперимент 276,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,62 минуты; способ ЖХ K.

Стадия 4: (7-*трет*-бутил-3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)метанол,

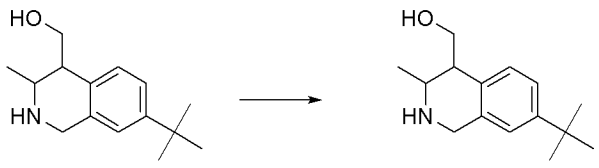
диастереомеры 1 и 2



Диастереомер 1 Диастереомер 2

[00673] В суспензию LAH (1,48 г, 38,994 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0°C добавляли раствор этил-7-*трет*-бутил-3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-карбоксилата (2,68 г, 9,7318 ммоль) в ТГФ (50 мл). Перемешивали смесь при к.т. в течение 2 часов. Охлаждали смесь до 0°C, разбавляли ТГФ (100 мл), обрабатывали раствором 1,5 мл воды в ТГФ (20 мл), 1,5 г 25% водн. NaOH и 4,5 г воды, соответственно. Перемешивали смесь при к.т. в течение 30 минут, фильтровали через диатомитовую землю и промывали ТГФ. Сушили фильтрат сульфатом натрия и очищали путем флэш-хроматографии (80 г силикагеля, ДХМ (1% NH_3)/MeOH 0-10%) с получением менее полярного продукта, диастереомера 1 (7-*трет*-бутил-3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)метанола (1,98 г, 87%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 233,178, эксперимент 234,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,87 минуты (способ ЖХ U). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,29-7,23 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,07 (d, *J*=1,5 Гц, 1H), 4,35 (dd, *J*=10,4, 2,5 Гц, 1H), 4,22-4,03 (m, 2H), 3,85-3,74 (m, 1H), 3,32-3,19 (m, 1H), 2,54 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 1,41 (d, *J*=6,5 Гц, 3H), 1,30 (s, 9H); и более полярного продукта, диастереомера 2 (7-*трет*-бутил-3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)метанола (0,29 г, 13%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 233,178, эксперимент 234,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,87 минуты (способ ЖХ U). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26-7,20 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 7,04 (d, *J*=1,5 Гц, 1H), 4,13-4,00 (m, 2H), 3,98-3,86 (m, 2H), 3,71-3,64 (m, 1H), 2,56 (q, *J*=2,9 Гц, 1H), 1,68 (dt, *J*=6,0, 2,9 Гц, 1H), 1,29 (s, 9H), 1,19 (d, *J*=6,5 Гц, 3H). ТСХ (ДХМ-MeOH 10:1, две капли 28% водн. NH_3): Основной продукт (R_f=0,5) был намного менее полярным по сравнению с неосновным продуктом (R_f=0,25).

Стадия 5: (7-*трет*-бутил-3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)метанол, диастереомер 2, получение соли

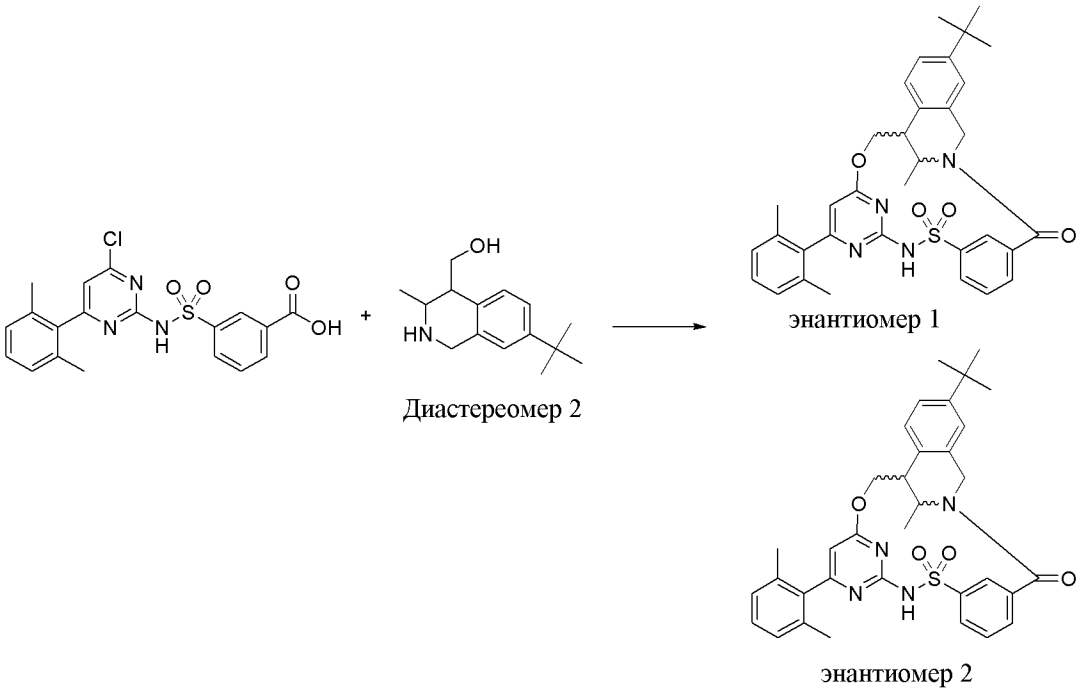


Диастереомер 2 Диастереомер 2

[00674] В раствор (7-*трет*-бутил-3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)метанола, диастереомер 2 (0,3 г, 1,2856 ммоль), в ДХМ (6 мл) при 0°C добавляли HCl (0,4 мл, 4 М, 1,6000 ммоль) в 1,4-диоксане. Перемешивали смесь при к.т. в течение 10

минут. Медленно добавляли гептаны (50 мл). Концентрировали смесь и лиофилизировали с получением (7-*трет*-бутил-3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)метанола (гидрохлоридная соль), диастереомер 2 (326 мг, 87%), в виде клейкого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,49 (ушир.s, 1H), 9,38 (ушир.s, 1H), 7,51-7,02 (m, 3H), 6,74 (ушир.s, 1H), 4,32-4,00 (m, 2H), 3,83-3,60 (m, 2H), 3,48-3,32 (m, 1H), 2,82 (q, *J*=5,0 Гц, 1H), 1,49-1,34 (m, 3H), 1,26 (s, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 233,17796, эксперимент 234,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,9 минуты; способ ЖХ U.

Стадия 6: 21-*трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-25-метил-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,26-тетраазапентацикло[15,7.1,13,7,110,14,018,23]гептакоза-3,5,7(27),10,12,14(26),18,20,22-нонаен-2,8,8-трион, энантиомер 1 (соединение 218), и 21-*трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-25-метил-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,26-тетраазапентацикло[15,7.1,13,7,110,14,018,23]гептакоза-3,5,7(27),10,12,14(26),18,20,22-нонаен-2,8,8-трион, энантиомер 2 (соединение 219)

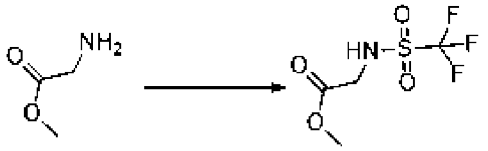


[00675] В раствор 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойной кислоты (примерно 633,9 мг, 1,517 ммоль) и (7-*трет*-бутил-3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)метанола (гидрохлоридная соль), диастереомер 2 (315 мг, 1,167 ммоль) (неосновной диастереомерный продукт предыдущей реакции), в ТГФ (11,67 мл) добавляли *трет*-бутоксид калия (примерно 654,8 мг, 725,9 мкл, 5,835 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов и гасили реакцию, добавляя хлороводородную кислоту (примерно 534,9 мкл, 12 М, 6,419 ммоль). Очищали образец путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Waters Sunfire C_{18} (100 × 50 мм, размер частиц 10 мкм), градиент: 1-99% ацетонитрила в воде (5 мМ HCl) в течение 15,0 минуты) с получением 3-[[4-[(7-*трет*-бутил-3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)метокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная

соль) (175 мг, 23%). ИЭР-МС *m/z* расчет 614,2563, время удерживания: 0,56 минуты (способ ЖХ D). В раствор продукта в ДМФА (6 мл) добавляли HATU (примерно 576,8 мг, 1,517 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 50°С в течение 10 минут. Добавляли триэтиламин (примерно 354,3 мг, 488,0 мкл, 3,501 ммоль) и дополнительно перемешивали реакционную смесь при указанной температуре в течение 20 минут. Очищали образец путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Waters Sunfire C_{18} (100 × 50 мм, размер частиц 10 мкм), градиент: 1-99% ацетонитрила в воде (5 мМ HCl) в течение 15,0 минуты). Дополнительно разделяли лиофилизированные фракции путем полупрепаративной хиральной СФХ (от 1 до 99% метанола в диоксиде углерода, колонка: Daicel Chiralpak RR, 250×20 мм, 5 мкм) с получением энантиомера 1, 21-*трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-25-метил-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,26-тетраазапентацикло[15,7.1,13,7,110,14,018,23]гептакоза-3,5,7(27),10,12,14(26),18,20,22-нонаен-2,8,8-триона (5,7 мг, 2%). ИЭР-МС *m/z* расчет 596,2457, эксперимент 597,51 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,82 минуты (способ ЖХ D); и энантиомера 2, 21-*трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-25-метил-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,26-тетраазапентацикло[15,7.1,13,7,110,14,018,23]гептакоза-3,5,7(27),10,12,14(26),18,20,22-нонаен-2,8,8-триона (4,8 мг, 1%). ИЭР-МС *m/z* расчет 596,2457, эксперимент 597,51 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,82 минуты (способ ЖХ D).

Пример 119: Получение соединения 220

Стадия 1: метил-2-(трифторметилсульфониламино)ацетат



[00676] В раствор гидрохлорида метил-2-аминоацетата (10,0 г, 79,6 ммоль) в дихлорметане (468 мл) добавляли триэтиламин (22,6 мл, 163,2 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали раствор в течение 15 минут при комнатной температуре, а затем охлаждали до -78С. Медленно добавляли ангидрид трифторметансульфокислоты (14 мл, 83,6 ммоль) и оставляли раствор медленно нагреваться до комнатной температуры. Перемешивали реакционную смесь в течение трех дней. Отделяли органический слой и промывали 4 М хлороводородной кислотой (2×200 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением метил-2-(трифторметилсульфонамидо)ацетата (10,6 г, 47,8 ммоль) в виде белого порошка. ^{1}Н ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 5,67 (ушир.s, 1Н), 4,07 (s, 2Н), 3,83 (s, 3Н).

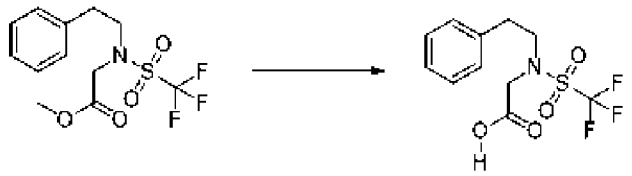
Стадия 2: метил-2-[2-фенилэтил(трифторметилсульфонил)амино]ацетат



[00677] В раствор метил-2-(трифторметилсульфонамидо)ацетата (1,0 г, 4,52 ммоль) и 2-фенилэтанола (0,54 мл, 4,52 ммоль) и тетрагидрофуране (18,8 мл) при°С добавляли трифенилфосфин (1,42 г, 5,42 ммоль) и оставляли перемешиваться на 15 минут. При 0°С по

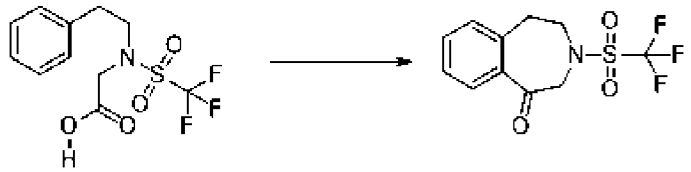
каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,07 мл, 5,42 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 18 часов при комнатной температуре. Удаляли летучие вещества в вакууме и очищали неочищенный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-70% смесей гексаны - этилацетат с получением метил-2-(1,1,1-трифтор-*N*-фенэтилметилсульфонамидо)ацетата (1,06 г, 81%) в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 6,96-7,63 (m, 5H), 4,01 (ушир.s, 2H), 3,67-3,87 (m, 5H), 2,95 (t, *J* =7,75 Гц, 2H). ИЭР-МС *m/z* расчет 325,05957, эксперимент 326,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,56 минуты.

Стадия 3: 2-[2-фенилэтил(трифторметилсульфонил)амино]уксусная кислота



[00678] Готовили раствор метил-2-(1,1,1-трифтор-*N*-фенэтилметилсульфонамидо)-ацетата (предположительно 76 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (266 мл) и воды (114 мл). Добавляли гидроксид лития (14,5 г, 604 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться на 16 часов при комнатной температуре. Гасили реакцию 2 М водной хлороводородной кислотой и разделяли слои. Трижды экстрагировали водный слой дихлорметаном (3×100 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия и концентрировали с получением 2-(1,1,1-трифтор-*N*-фенэтилметилсульфонамидо)-уксусной кислоты (12 г, 51%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,02-7,46 (m, 5H), 5,08 (ушир.s, 1H), 4,06 (ушир.s, 2H), 3,73 (ушир.s, 2H), 2,96 (t, *J* =7,8 Гц, 2H). ИЭР-МС *m/z* расчет 311,0439, эксперимент 312,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,4 минуты.

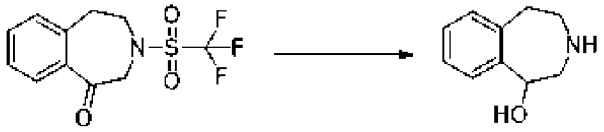
Стадия 4: 3-(трифторметилсульфонил)-2,4-дигидро-1*H*-3-бензазепин-5-он



[00679] Охлаждали раствор 2-(1,1,1-трифтор-*N*-фенэтилметилсульфонамидо)уксусной кислоты (12 г, 38,6 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (386 мл) до 0°C на ледяной бане. Добавляли пентаоксид фосфора (54,8 г, 193 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Гасили реакцию, добавляя 2 М водный гидроксид натрия. Разделяли слои и экстрагировали водный слой дихлорметаном (3×80 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-30% смесей гексаны - этилацетат с получением 3-((трифторметил)сульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[d]азепин-1-она (6 г, 50%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,79 (d, *J* =8,2 Гц, 1H), 7,58 (m, *J* =7,5 Гц, 1H), 7,40-7,51 (m, 1H), 7,23-7,31 (m, 1H), 4,34 (s,

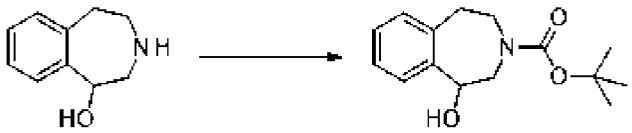
2H), 3,84 (ушир.s, 2H), 3,13 (t, *J* =6,7 Гц, 2H). ИЭР-МС *m/z* расчет 293,03336, эксперимент 294,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,92 минуты; способ ЖХ B.

Стадия 5: 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-3-бензазепин-5-ол



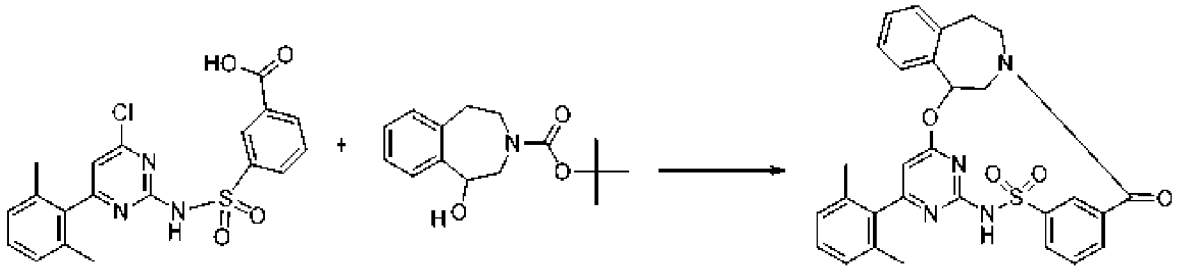
[00680] Охлаждали раствор 3-((трифторметил)сульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[d]азепин-1-она (5,8 г, 30,05 ммоль) в смеси толуола (100 мл) и тетрагидрофурана (50 мл) до 0°C и медленно добавляли порошок алюмогидрида лития (5,7 г, 150,24 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 70°C в течение 17 часов. Охлаждали реакционную смесь до 0°C и добавляли насыщенный водный раствор сульфата натрия (150 мл) в течение 1 часа. Отфильтровывали полученные твердые вещества и промывали небольшим количеством хлороформа и метанола. Концентрировали фильтрат с получением 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[d]азепин-1-ола (2,74 г, 85%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,02-7,36 (m, 4H), 4,62 (d, *J* =6,3 Гц, 1H), 3,14-3,40 (m, 3H), 2,62-2,98 (m, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 163,09972, эксперимент 164,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,19 минуты; способ ЖХ B.

Стадия 6: *трет*-бутил-5-гидрокси-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин-3-карбоксилат



[00681] В смесь 2,3,4,5-тетрагидро-*1*H-бензо[d]азепин-1-ола (2,25 г, 13,8 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (34,5 мл) и 1 М водного гидроксида натрия (34,5 мл) добавляли ди-*трет*-бутил-дикарбонат (3,32 г, 15,2 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Разбавляли реакционную смесь водой (200 мл) и этилацетатом (200 мл). Разделяли слои и экстрагировали водный слой этилацетатом (3×50 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-35% смесей гексаны - этилацетат с получением *трет*-бутил-1-гидрокси-4,5-дигидро-1*H*-бензо[d]азепин-3(2H)-карбоксилата (3,14 г, 71%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,30-7,41 (m, 1H), 7,16-7,26 (m, 2H), 7,07-7,16 (m, 1H), 4,85 (ушир.s, 1H), 3,95-4,20 (m, 1H), 3,85 (dd, *J* =11,8, 7,0 Гц, 2H), 3,39-3,64 (m, 1H), 3,11-3,63 (m, 2H), 2,68-2,86 (m, 1H), 1,47 (s, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 263,15213, эксперимент 264,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,71 минуты; способ ЖХ B.

Стадия 7: 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,26-тетраазапентацикло[14,8.1,13,7,110,14,017,22]гептакоза-3(27),4,6,10(26),11,13,17,19,21-нонаен-2,8,8-трион (соединение 220)

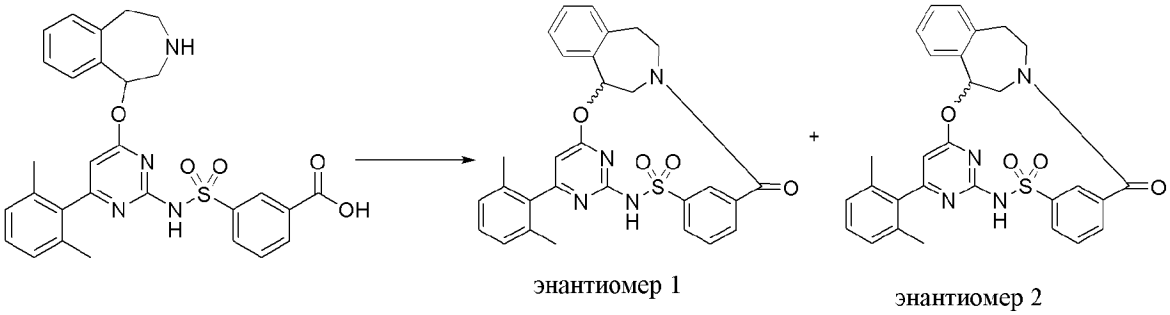


[00682] Смешивали 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойную кислоту (125 мг, 0,2991 ммоль), *трет*-бутил-5-гидрокси-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин-3-карбоксилат (103,4 мг) и NaH (70 мг, 1,750 ммоль) в безводном NMP (2 мл) и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем гасили реакцию 0,2 мл уксусной кислоты, разбавляли смесь метанолом, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ACN, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением 3-[[4-[(3-*трет*-бутоксикарбонил-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин-5-ил)окси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (113 мг, 59%). ИЭР-МС *m/z* расчет 644,23047, эксперимент 645,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,71 минуты (способ ЖХ D). Растворяли продукт в дихлорметане (2 мл) и добавляли HCl (2 мл, 4 М, 8,000 ммоль) в диоксане. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-(2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-3-бензазепин-5-илокси)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (104 мг, 60%). Смешивали полученный продукт с HATU (90 мг, 0,2367 ммоль) в ДМФА (12 мл) и добавляли DIPEA (156 мкл, 0,8956 ммоль). После перемешивания в течение одного часа при комнатной температуре разбавляли реакционную смесь этилацетатом и 0,5 М HCl и разделяли слои. Дополнительно экстрагировали водный слой этилацетатом, затем промывали объединенные слой в этилацетате водой, солевым раствором и сушили над сульфатом натрия, затем концентрировали. Затем очищали полученное неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-10% смесей метанола и дихлорметана с получением, в виде белого твердого вещества, 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,26-тетраазапентацикло[14,8.1,13,7,110,14,017,22]гептакоза-3(27),4,6,10(26),11,13,17,19,21-нонаен-2,8,8-триона (75 мг, 48%). ИЭР-МС *m/z* расчет 526,1675, эксперимент 527,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,63 минуты. Дополнительно очищали 10 мг полученного вещества путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,26-тетраазапентацикло[14,8.1,13,7,110,14,017,22]гептакоза-3(27),4,6,10(26),11,13,17,19,21-нонаен-2,8,8-триона (8,6 мг, 5%). ИЭР-МС *m/z* расчет 526,1675, эксперимент 527,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,63 минуты (способ ЖХ A).

Пример 120: Получение соединения 221 и соединения 222

Стадия 1: 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,26-тетраазапентацикло[14,8.1,13,7,110,14,017,22]гептакоза-3(27),4,6,10(26),11,13,17,19,21-нонаен-2,8,8-трион, энантиомер 1 (соединение 222), и 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-

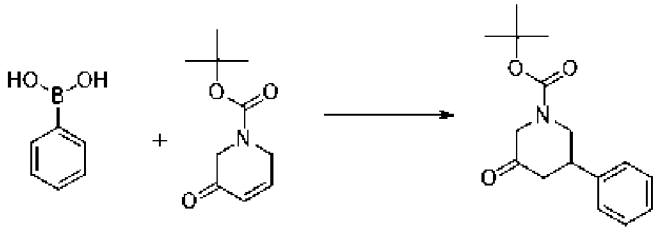
8λ6-тиа-1,9,11,26-тетраазапентацикло[14,8.1,13,7,110,14,017,22]гептакоза-3(27),4,6,10(26),11,13,17,19,21-нонаен-2,8,8-трион, энантиомер 2 (соединение 221)



[00683] Охлаждали раствор 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-(2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-3-бензазепин-5-илокси)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (105 мг, 0,1807 ммоль) и HATU (103 мг, 0,2709 ммоль) в ДМФА (4,5 мл) на ледяной бане. Добавляли DIPEA (100 мкл, 0,5741 ммоль) и перемешивали смесь при КТ в течение 1 часа, фильтровали и очищали путем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (C_{18}): 1-99% ACN в воде/модификатор HCl (15 минут) с получением 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ6-тиа-1,9,11,26-тетраазапентацикло[14,8.1,13,7,110,14,017,22]гептакоза-3(27),4,6,10(26),11,13,17,19,21-нонаен-2,8,8-триона (56,2 мг, 59%). ИЭР-МС *m/z* расчет 526,1675, эксперимент 527,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,64 минуты (способ ЖХ А). Разделяли смесь путем СФХ на хиральной колонке AD с получением энантиомера 1, пик 1, 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ6-тиа-1,9,11,26-тетраазапентацикло[14,8.1,13,7,110,14,017,22]гептакоза-3(27),4,6,10(26),11,13,17,19,21-нонаен-2,8,8-триона (5,9 мг, 6%). ИЭР-МС *m/z* расчет 526,1675, эксперимент 527,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,64 минуты (способ ЖХ А); и энантиомера 2, пик 2, 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ6-тиа-1,9,11,26-тетраазапентацикло[14,8.1,13,7,110,14,017,22]гептакоза-3(27),4,6,10(26),11,13,17,19,21-нонаен-2,8,8-триона (7,1 мг, 7%). ИЭР-МС *m/z* расчет 526,1675, эксперимент 527,41 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,64 минуты (способ ЖХ А).

Пример 121: Получение соединения 223 и соединения 224

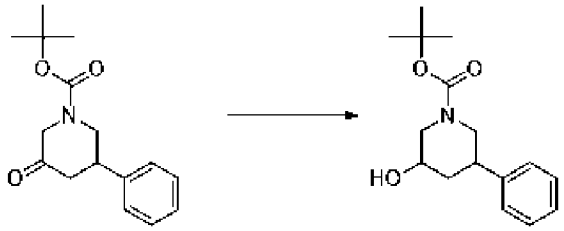
Стадия 1: *трет*-бутил-3-оксо-5-фенилпиперидин-1-карбоксилат



[00684] Продували раствор *трет*-бутил-3-оксо-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (1,58 г, 8,0109 ммоль), фенилбороновой кислоты (1,96 г, 16,075 ммоль) и 2-(4,4-диметил-4,5-дигидро-2-оксазолил)пиридина (174 мг, 0,9874 ммоль) в дихлорэтане (35 мл) азотом в течение 5 минут. Добавляли трифторацетат палладия (II) (269 мг, 0,8091 ммоль), закрывали пробирку и грели реакционную смесь при 60°C в течение ночи. После

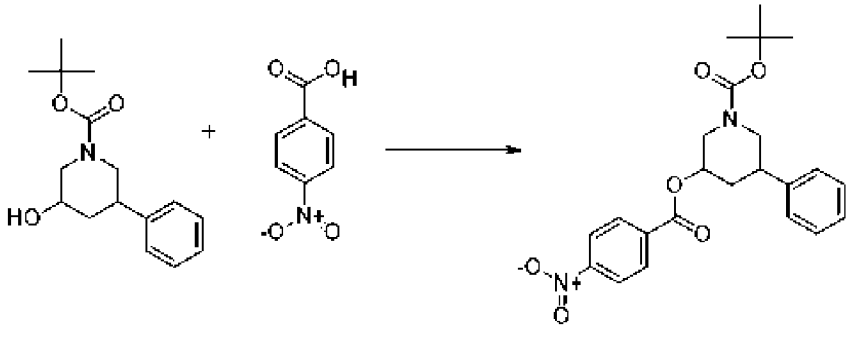
охлаждения до комнатной температуры концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0%-50% смесей EtOAc в гептанах с получением *трет*-бутил-3-оксо-5-фенилпиперидин-1-карбоксилата (1,35 г, 61%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,43 (ушир.s, 9H), 2,56-2,91 (m, 2H), 3,17-3,61 (m, 2H), 3,79-4,42 (m, 3H), 7,04-7,49 (m, 5H). ИЭР-МС *m/z* расчет 275,1521, эксперимент 220,1 $(M-C_4H_8+1)^+$; время удерживания: 2,2 минуты (способ ЖХ O).

Стадия 2: *трет*-бутил-3-гидрокси-5-фенилпиперидин-1-карбоксилат



[00685] В раствор *трет*-бутил-3-оксо-5-фенилпиперидин-1-карбоксилата (1,94 г, 7,0458 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли боргидрид натрия (270 мг, 7,1367 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при указанной температуре в течение 1 часа. Гасили реакцию насыщенным водным хлоридом аммония (100 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (3×100 мл). Объединяли органические слои, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0%-30% смесей EtOAc в гептанах с получением *трет*-бутил-3-гидрокси-5-фенилпиперидин-1-карбоксилата (1,4 г, 69%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,47 (s, 9H), 1,55-1,72 (m, 2H), 2,23-2,37 (m, 1H), 2,45-2,86 (m, 3H), 3,70-3,88 (m, 1H), 4,04-4,46 (m, 2H), 7,18-7,41 (m, 5H). ИЭР-МС *m/z* расчет 277,1678, эксперимент 300,2 $(M+Na)^+$; время удерживания: 4,18 минуты (способ ЖХ G).

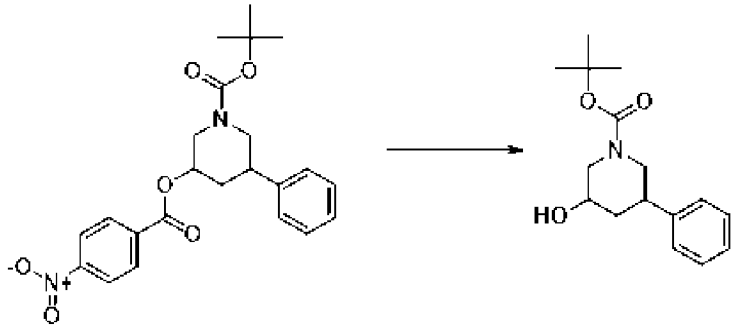
Стадия 3: *трет*-бутил-3-(4-нитробензоил)окси-5-фенилпиперидин-1-карбоксилат



[00686] В раствор *трет*-бутил-3-гидрокси-5-фенилпиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,3605 ммоль), трифенилфосфина (114 мг, 0,1007 мл, 0,4346 ммоль) и 4-нитробензойной кислоты (73 мг, 0,4368 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) медленно добавляли раствор диизопропилазодикарбоксилата (92,430 мг, 0,09 мл, 0,4571 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Разбавляли реакционную смесь водой (2 мл) и концентрировали при пониженном давлении.

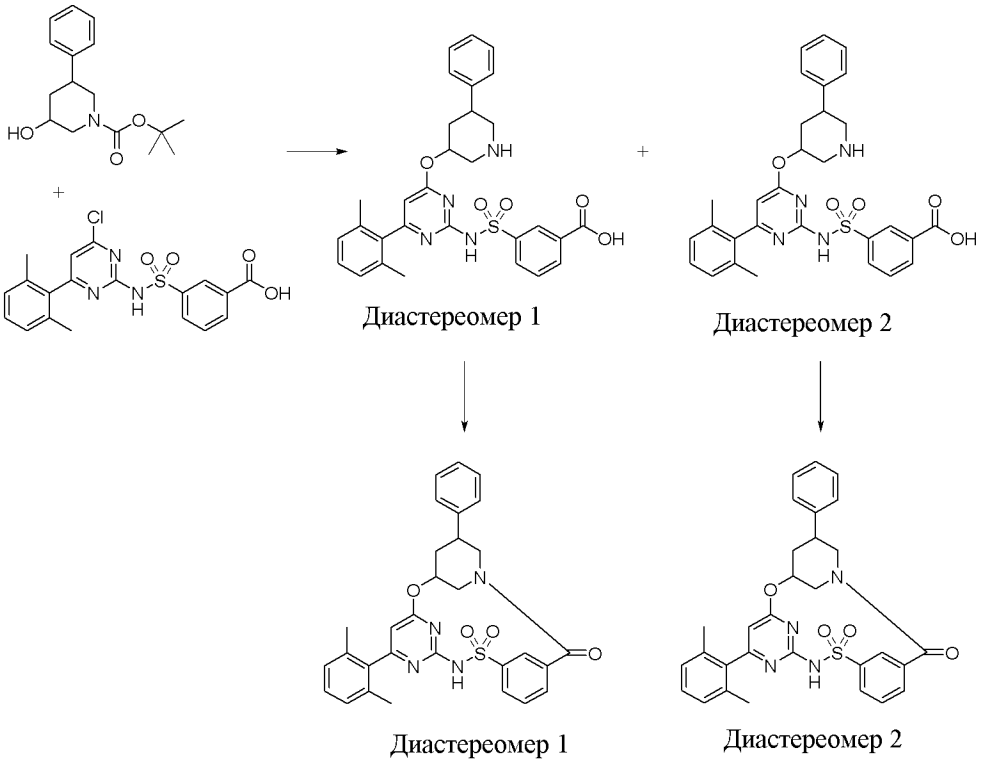
Разбавляли остаток водой (10 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×10 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0%-15% смесей EtOAc в гептанах с получением *трет*-бутил-3-(4-нитробензоил)окси-5-фенилпиперидин-1-карбоксилата (106 мг, 69%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,12-1,34 (m, 10H), 1,94-2,14 (m, 1H), 2,38 (d, *J* =14,1 Гц, 1H), 2,99-3,36 (m, 2H), 4,19-4,69 (m, 2H), 5,22-5,42 (m, 1H), 7,20-7,42 (m, 5H), 8,15-8,39 (m, 4H). ИЭР-МС *m/z* расчет 426,1791, эксперимент 371,1 (M-C_4H_8+1)++; время удерживания: 2,51 минуты (способ ЖХ С).

Стадия 4: *трет*-бутил-3-гидрокси-5-фенилпиперидин-1-карбоксилат



[00687] В раствор *трет*-бутил-3-(4-нитробензоил)окси-5-фенилпиперидин-1-карбоксилата (106 мг, 0,2486 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли гидроксид лития (0,5 мл, 1 М, 0,5000 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Разбавляли реакционную смесь водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединяли органические слои, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-3-гидрокси-5-фенилпиперидин-1-карбоксилата (59 мг, 86%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,42 (s, 9H), 1,82-1,90 (m, 2H), 2,87-2,99 (m, 1H), 3,05 (dd, *J* =13,3, 2,1 Гц, 1H), 3,07-3,21 (m, 1H), 3,78-3,84 (m, 1H), 3,87 (dq, *J* =6,1, 3,1 Гц, 1H), 3,93 (dd, *J* =13,0, 3,7 Гц, 1H), 4,33-4,45 (m, 1H), 7,16-7,40 (m, 5H). ИЭР-МС *m/z* расчет 277,1678, эксперимент 222,2 (M-C_4H_8+1)++; время удерживания: 1,97 минуты (способ ЖХ С).

Стадия 5: 18-(2,6-диметилфенил)-5-фенил-2-окса-14λ^6-тиа-7,15,17,20-тетраазатетрацикло[14,3.1,13,7,19,13]докоза-1(19),9(21),10,12,16(20),17-гексаен-8,14,14-трион, диастереомер 1 (соединение 223), и 18-(2,6-диметилфенил)-5-фенил-2-окса-14λ^6-тиа-7,15,17,20-тетраазатетрацикло[14,3.1,13,7,19,13]докоза-1(19),9(21),10,12,16(20),17-гексаен-8,14,14-трион, диастереомер 2 (соединение 224)



[00688] В 3 мл пробирке растворяли *трет*-бутил-3-гидрокси-5-фенилпиперидин-1-карбоксилат (60,1 мг, 0,2080 ммоль) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (80 мг, 0,1914 ммоль) в NMP (1,0 мл), после чего добавляли NaH (35 мг, 60% (масс./масс.), 0,8751 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часа, после чего гасили реакцию, добавляя по каплям 1н. HCl (1,0 мл), и экстрагировали этилацетатом (3 × 2 мл). Промывали объединенные органические экстракты водой (4 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (4 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме. Использовали неочищенный продукт, 3-[[4-[(1-*трет*-бутоксикарбонил-5-фенил-3-пиперидил)окси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (примерно 200 мг), на следующей стадии без дополнительной очистки. В 3 мл пробирке растворяли полученный выше неочищенный продукт в диоксане (0,75 мл) и обрабатывали раствором HCl в диоксане (0,25 мл, 4,0 М, 1,000 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 15 минут, затем при 50°C в течение 1,5 часа. Затем охлаждали смесь до комнатной температуры, разбавляли смесью 1:1 MeOH:ДМСО (1 мл), фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-50% ацетонитрил в воде с использованием HCl в качестве модификатора) с получением двух подлежащих разделению диастереомеров: диастереомер 1, 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(5-фенил-3-пиперидил)окси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота (гидрохлоридная соль) (4,5 мг, 4%). ИЭР-МС *m/z* расчет 558,19366, эксперимент 559,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,14 минуты (способ ЖХ А); и диастереомер 2, 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(5-фенил-3-пиперидил)окси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота (гидрохлоридная соль)

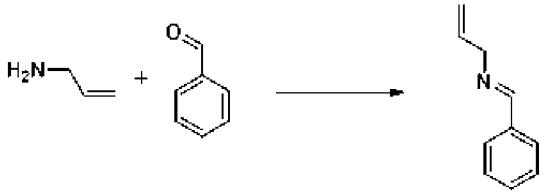
(73,7 мг, 65%). ИЭР-МС *m/z* расчет 558,19366, эксперимент 559,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,25 минуты (способ ЖХ А). Макроциклизацию каждого диастереомера проводили по отдельности.

[00689] В 3 мл пробирке растворяли диастереомер 1 в ДМФА (200 мкл) и обрабатывали DIPEA (25 мкл, 0,14 ммоль) и HATU (7,5 мг, 0,020 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 5 минут, после чего разбавляли MeOH (200 мкл), фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ацетонитрила в воде с использованием HCl в качестве модификатора) с получением «диастереомера 1», 18-(2,6-диметилфенил)-5-фенил-2-окса-14λ⁶-тиа-7,15,17,20-тетраазатетрацикло[14,3.1,13,7,19,13]докоза-1(19),9(21),10,12,16(20),17-гексаен-8,14,14-триона (0,9 мг, 1%). ИЭР-МС *m/z* расчет 540,1831, эксперимент 541,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,64 минуты (способ ЖХ А).

[00690] В 3 мл пробирке растворяли диастереомер 2 в ДМФА (2,0 мл) и обрабатывали DIPEA (0,25 мл, 1,435 ммоль) и HATU (75 мг, 0,1972 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 5 минут, после чего разбавляли MeOH (0,3 мл), фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ацетонитрила в воде с использованием HCl в качестве модификатора) с получением «диастереомера 2», 18-(2,6-диметилфенил)-5-фенил-2-окса-14λ⁶-тиа-7,15,17,20-тетраазатетрацикло[14,3.1,13,7,19,13]докоза-1(19),9(21),10,12,16(20),17-гексаен-8,14,14-триона (32,5 мг, 31%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d_6) δ 13,46-11,55 (ушир.s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,03-7,88 (m, 1H), 7,81-7,62 (m, 2H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,26 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,45-5,32 (m, 1H), 4,51 (dd, *J*=12,6, 4,3 Гц, 1H), 3,95 (d, *J*=12,6 Гц, 1H), 3,33-3,24 (m, 1H), 3,03-2,87 (m, 2H), 2,47-2,38 (m, 1H), 2,22 (q, *J*=11,9 Гц, 1H), 2,15-1,99 (ушир.s, 6H) ИЭР-МС *m/z* расчет 540,1831, эксперимент 541,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,76 минуты (способ ЖХ А).

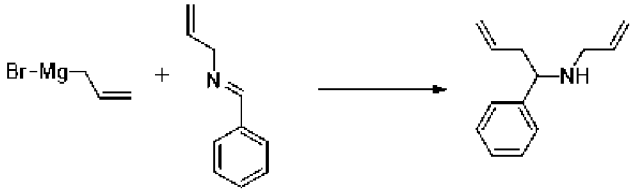
Пример 122: Получение соединения 225

Стадия 1: (*E*)-*N*-аллил-1-фенилметанимин



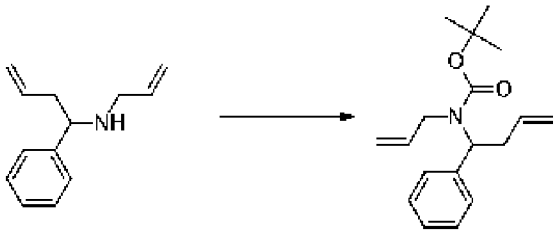
[00691] В раствор бензальдегида (10 г, 94,231 ммоль) в дихлорметане (140 мл) добавляли проп-2-ен-1-амин (6,4685 г, 8,5 мл, 113,29 ммоль) и безводный сульфат магния (9,4 г, 78,094 ммоль). Перемешивали полученную суспензию при комнатной температуре в течение ночи. Фильтровали реакционную смесь через Целит, несколько раз промывали метил-*трет*-бутиловым эфиром. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением неочищенного (*E*)-*N*-аллил-1-фенилметанимина (12,93 г, 95%) в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 4,28 (dq, *J* =5,8, 1,5 Гц, 2H), 5,08-5,34 (m, 2H), 6,09 (ddt, *J* =17,2, 10,2, 5,7 Гц, 1H), 7,36-7,50 (m, 3H), 7,70-7,83 (m, 2H), 8,24-8,37 (m, 1H).

Стадия 2: *N*-аллил-1-фенилбут-3-ен-1-амин



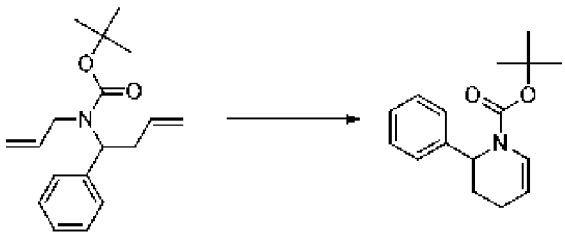
[00692] В раствор (*E*)-*N*-аллил-1-фенилметанимина (12,93 г, 89,049 ммоль) в дихлорметане (140 мл) по каплям добавляли раствор аллил(бром)магния в диэтиловом эфире (178 мл, 1 М, 178,00 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 дней. Медленно добавляли насыщенный водный хлорид аммония (50 мл), интенсивно перемешивали и добавляли воду (150 мл) для растворения твердого вещества. Декантировали органический слой и экстрагировали водный слой метил-*трет*-бутиловым эфиром (2×300 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного *N*-аллил-1-фенилбут-3-ен-1-амина (18,15 г, 109%) в виде коричневого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 187,1361, эксперимент 188,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,3 минуты; способ ЖХ Р.

Стадия 3: *трет*-бутил-*N*-аллил-*N*-(1-фенилбут-3-енил)карбамат



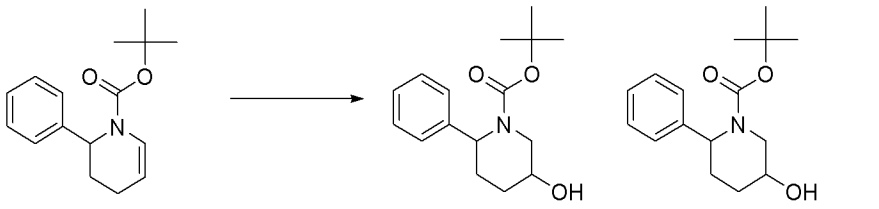
[00693] В раствор *N*-аллил-1-фенилбут-3-ен-1-амина (16,677 г, 89,049 ммоль) в дихлорметане (500 мл) добавляли триэтиламин (11,979 г, 16,5 мл, 118,38 ммоль), затем Boc-ангидрид (31,54 г, 33,200 мл, 144,52 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли насыщенный водный хлорид аммония (150 мл) и декантировали фазы. Экстрагировали водный слой метил-*трет*-бутиловым эфиром (150 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Предварительно очищали неочищенный остаток на подложке с силикагелем, элюируя 100% гептанами, затем 5% этилацетатом. Очищали одну из фракций путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0%-5% смесями этилацетата в гептанах, с получением содержащего примеси *трет*-бутил-*N*-аллил-*N*-(1-фенилбут-3-енил)карбамата (6,167 г, 24%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 287,1885, эксперимент 232,2 $(M-C_4H_8+1)^+$; время удерживания: 2,35 минуты (способ ЖХ Р).

Стадия 4: *трет*-бутил-2-фенил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат



[00694] В герметичной пробирке с пробкой барботировали раствор *трет*-бутил-*N*-аллил-*N*-(1-фенилбут-3-енил)карбамата (404 мг, 1,4057 ммоль) в толуоле (12 мл) азотом в течение 10 минут. Затем добавляли катализатор Граббса 2-го поколения (32,1 мг, 0,0378 ммоль) и грели реакционную смесь при 80°C в течение 2 часов. Затем в реакционную смесь добавляли измельченный гидроксид натрия (86 мг, 2,1502 ммоль), закрывали пробирку и нагревали до 110°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду (50 мл) и разделяли фазы. Экстрагировали водный слой метил-*трет*-бутиловым эфиром (2×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0%-5% смесями этилацетата в гептанах, с получением *трет*-бутил-2-фенил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (94 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 259,1572, эксперимент 204,2 $(M-C_4H_8+1)^+$; время удерживания: 2,34 минуты (способ ЖХ C), и также получали *трет*-бутил-2-фенил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (151 мг, 41%) в виде желто-коричневого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 259,1572, эксперимент 204,20 $(M-C_4H_8+1)$++; время удерживания: 2,25 минуты (способ ЖХ C).

Стадия 5: *трет*-бутил-5-гидрокси-2-фенилпиперидин-1-карбоксилат, диастереомеры 1 и 2

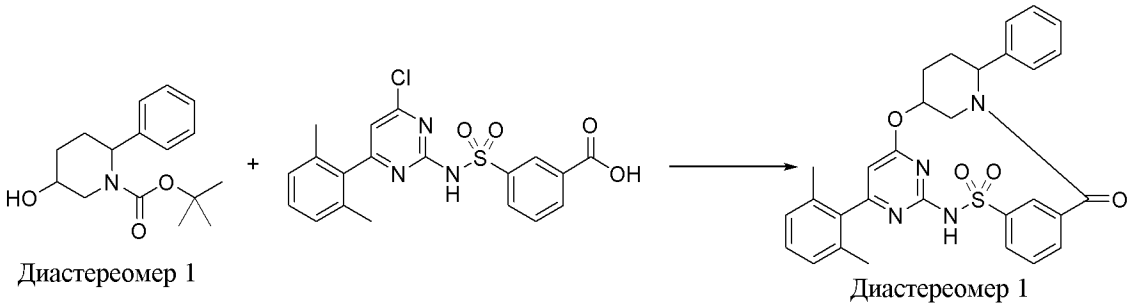


Диастереомер 1 Диастереомер 2

[00695] В раствор *трет*-бутил-2-фенил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (94 мг, 0,3625 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) при -78°C добавляли диметилсульфид-боран (40,050 мг, 0,05 мл, 0,5272 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 1 часа, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь до 0°C, последовательно добавляли водный раствор гидроксида натрия (0,8 мл, 2 М, 1,6000 ммоль) и пероксид водорода (0,5 мл, 30% (масс./об.), 4,4099 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли воду (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия,

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0%-30% смесями этилацетата в гептанах, с получением *трет*-бутил-5-гидрокси-2-фенилпиперидин-1-карбоксилата (24 мг, 24%) в виде бесцветного вязкого маслянистого вещества (диастереомер 1), ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,48 (s, 9H), 1,58-1,80 (m, 3H), 2,13 (dd, *J* =14,4, 2,9 Гц, 1H), 2,23-2,43 (m, 1H), 2,91 (d, *J* =14,1 Гц, 1H), 3,87 (ушир.s, 1H), 4,09 (d, *J* =13,8 Гц, 1H), 5,44 (ушир.s, 1H), 7,16-7,44 (m, 5H). ИЭР-МС *m/z* расчет 277,1678, эксперимент 300,2 $(M+Na)^+$; время удерживания: 1,91 минуты (способ ЖХ С); и *трет*-бутил-5-гидрокси-2-фенилпиперидин-1-карбоксилата (43 мг, 43%) в виде бесцветного вязкого маслянистого вещества (диастереомер 2). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,49 (s, 9H), 1,57-1,86 (m, 3H), 2,14 (dq, *J* =14,3, 3,3 Гц, 1H), 2,24-2,44 (m, 1H), 2,92 (dd, *J* =14,4, 1,8 Гц, 1H), 3,88 (ушир.s, 1H), 4,04-4,18 (m, 1H), 5,46 (ушир.s, 1H), 7,20-7,44 (m, 5H). ИЭР-МС *m/z* расчет 277,1678, эксперимент 300,2 (M+Na)++; время удерживания: 1,90 минуты (способ ЖХ С).

Стадия 6: 18-(2,6-диметилфенил)-6-фенил-2-окса-14λ^6-тиа-7,15,17,20-тетраазатетрацикло[14,3.1,13,7,19,13]докоза-1(19),9(21),10,12,16(20),17-гексаен-8,14,14-трион, диастереомер 1 (соединение 225)



Диастереомер 1 Диастереомер 1

[00696] В 3 мл пробирке растворяли *трет*-бутил-5-гидрокси-2-фенилпиперидин-1-карбоксилат (диастереомер 1) (50 мг, 0,1687 ммоль) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (70 мг, 0,1675 ммоль) в NMP (1,0 мл), после чего добавляли NaH (35 мг, 60% (масс./масс.), 0,8751 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2,5 часа, после чего гасили реакцию, добавляя по каплям 1н. HCl (1,0 мл), и экстрагировали этилацетатом (3 × 2 мл). Промывали объединенные органические экстракты водой (4 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (4 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме. Использовали неочищенный продукт, 3-[[4-[(1-*трет*-бутоксикарбонил-6-фенил-3-пиперидил)окси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (примерно 150 мг), на следующей стадии без дополнительной очистки. В 3 мл пробирке растворяли полученный выше неочищенный продукт в диоксане (0,75 мл) и обрабатывали раствором HCl в диоксане (0,25 мл, 4,0 М, 1,000 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 15 минут, затем при 50°C в течение 1 часа. Затем охлаждали смесь до комнатной температуры, разбавляли смесью 1:1 MeOH:ДМСО (1 мл), фильтровали и очищали путем обращенно-

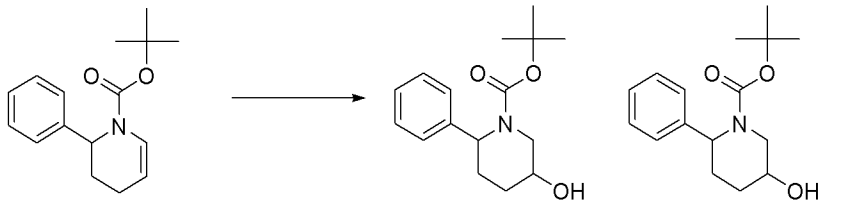
фазовой ВЭЖХ (1-50% ацетонитрил в воде с использованием HCl в качестве модификатора) с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(6-фенил-3-пиперидил)-окси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (43,2 мг, 43%). ИЭР-МС *m/z* расчет 558,19366, эксперимент 559,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,17 минуты (способ ЖХ А).

[00697] В 3 мл пробирке растворяли полученный выше продукт в ДМФА (0,6 мл) и обрабатывали DIPEA (50 мкл, 0,2871 ммоль) и $Ph_2P(O)$-OC_6F_5 (58,2 мг, 0,1515 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 10 минут, после чего разбавляли MeOH (0,3 мл), фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ацетонитрила в воде с использованием HCl в качестве модификатора) с получением (2,3,4,5,6-пентафторфенил)-3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(6-фенил-3-пиперидил)окси]-пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоата (26,3 мг, 22%). ИЭР-МС *m/z* расчет 724,17786, эксперимент 725,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,7 минуты (способ ЖХ А).

[00698] В 3 мл пробирке растворяли полученный выше продукт в NMP (1,0 мл) и грели при 90°C в течение 30 минут, затем при 130°C в течение 30 минут. Затем охлаждали полученную смесь до комнатной температуры, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ацетонитрила в воде с использованием HCl в качестве модификатора) с получением 18-(2,6-диметилфенил)-6-фенил-2-окса-14λ^6-тиа-7,15,17,20-тетраазатетрацикло[14,3.1,13,7,19,13]докоза-1(19),9(21),10,12,16(20),17-гексаен-8,14,14-триона (6 мг, 7%). ИЭР-МС *m/z* расчет 540,1831, эксперимент 541,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,72 минуты (способ ЖХ А).

Пример 123: Получение соединения 226

Стадия 1: *трет*-бутил-5-гидрокси-2-фенилпиперидин-1-карбоксилат, диастереомеры 1 и 2

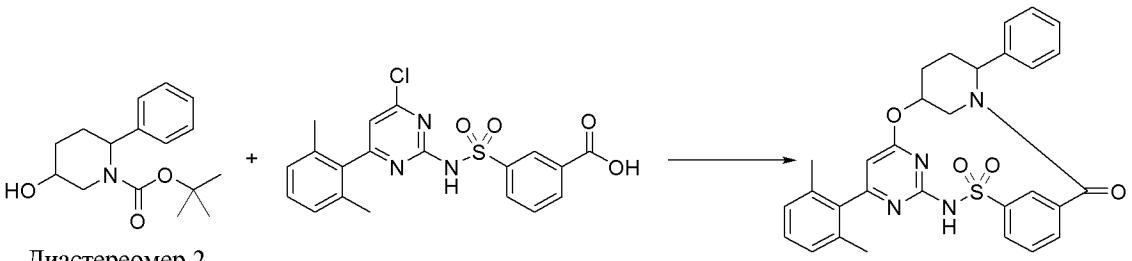


Диастереомер 1 Диастереомер 2

[00699] В раствор *трет*-бутил-2-фенил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (1,17 г, 4,5114 ммоль) в тетрагидрофуране (35 мл) при -78°C добавляли диметилсульфид-боран (480,60 мг, 0,6 мл, 6,3263 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 1 часа, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь до 0°C, медленно последовательно добавляли водный раствор гидроксида натрия (10 мл, 2 М, 20,000 ммоль) и пероксид водорода (6,5 мл, 30% (масс./об.), 57,328 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 5 минут, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли воду (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Промывали объединенные органические слои

солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0%-30% смесями этилацетата в гептанах, с получением *трет*-бутил-5-гидрокси-2-фенилпиперидин-1-карбоксилата (314 мг, 25%) в виде вязкого бесцветного маслянистого вещества (диастереомер 1). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,49 (s, 9H), 1,57-1,86 (m, 3H), 2,14 (dq, *J* =14,3, 3,3 Гц, 1H), 2,24-2,44 (m, 1H), 2,92 (dd, *J* =14,4, 1,8 Гц, 1H), 3,88 (ушир.s, 1H), 4,04-4,18 (m, 1H), 5,46 (ушир.s, 1H), 7,20-7,44 (m, 5H). ИЭР-МС *m/z* расчет 277,1678, эксперимент 300,2 (M+Na)++; время удерживания: 4,11 минуты (способ ЖХ G); и также получали *трет*-бутил-5-гидрокси-2-фенилпиперидин-1-карбоксилат (119 мг, 9%) в виде бесцветного вязкого маслянистого вещества (диастереомер 2), ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,31-1,44 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,85-2,02 (m, 2H), 2,35-2,47 (m, 1H), 2,52 (dd, *J* =12,8, 10,7 Гц, 1H), 3,73 (td, *J* =10,4, 5,3 Гц, 1H), 4,22 (dd, *J* =12,9, 5,0 Гц, 1H), 5,40 (ушир.s, 1H), 7,15-7,42 (m, 5H). ИЭР-МС *m/z* расчет 277,1678, эксперимент 300,2 (M+Na)++; время удерживания: 4,11 минуты (способ ЖХ G).

Стадия 2: 18-(2,6-диметилфенил)-6-фенил-2-окса-14λ^6-тиа-7,15,17,20-тетраазатетрацикло[14,3.1,13,7,19,13]докоза-1(19),9(21),10,12,16(20),17-гексаен-8,14,14-трион, диастереомер 2 (соединение 226)



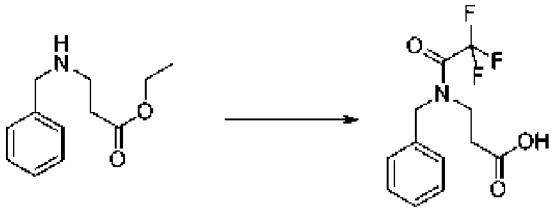
[00700] В 3 мл пробирке растворяли *трет*-бутил-5-гидрокси-2-фенилпиперидин-1-карбоксилат (50 мг, 0,1713 ммоль) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (70 мг, 0,1675 ммоль) в NMP (1,0 мл), после чего добавляли NaH (35 мг, 60% (масс./масс.), 0,8751 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2,5 часа, после чего гасили реакцию, добавляя по каплям 1 н. HCl (1,0 мл), и экстрагировали этилацетатом (3 × 2 мл). Промывали объединенные органические экстракты водой (4 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (4 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме. Использовали неочищенный продукт, 3-[[4-[(1-*трет*-бутоксикарбонил-6-фенил-3-пиперидил)окси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (примерно 150 мг), на следующей стадии без дополнительной очистки. В 3 мл пробирке растворяли неочищенный продукт в диоксане (0,75 мл) и обрабатывали раствором HCl в диоксане (0,25 мл, 4,0 М, 1,000 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 15 минут, затем при 50°C в течение 1 часа. Затем охлаждали смесь до комнатной температуры, разбавляли смесью 1:1 MeOH:ДМСО (1 мл), фильтровали и

очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-50% ацетонитрил в воде с использованием HCl в качестве модификатора) с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(6-фенил-3-пиперидил)окси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (55,7 мг, 56%). ИЭР-МС *m/z* расчет 558,19366, эксперимент 559,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,14 минуты (способ ЖХ А).

[00701] В 3 мл пробирке растворяли полученный выше продукт в ДМФА (0,6 мл) и обрабатывали DIPEA (50 мкл, 0,2871 ммоль) и HATU (50 мг, 0,1315 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 5 минут, после чего разбавляли MeOH (0,3 мл), фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ацетонитрила в воде с использованием HCl в качестве модификатора) с получением 18-(2,6-диметилфенил)-6-фенил-2-окса-14λ^6-тиа-7,15,17,20-тетраазатетрацикло[14,3.1,13,7,19,13]докоза-1(19),9(21),10,12,16(20),17-гексаен-8,14,14-триона (33,1 мг, 37%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d_6) δ 13,37-11,56 (ушир.s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,02-7,91 (m, 1H), 7,90-7,77 (m, 1H), 7,76-7,64 (m, 1H), 7,46-7,36 (m, 4H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,24 (t, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,10 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,24 (s, 1H), 5,81 (d, *J*=5,2 Гц, 1H), 5,40-5,28 (m, 1H), 3,80 (d, *J*=13,3 Гц, 1H), 2,71 (d, *J*=14,5 Гц, 1H), 2,55 (dd, *J*=14,5, 10,8 Гц, 1H), 2,41-2,29 (m, 1H), 2,27-2,20 (m, 1H), 2,16-1,87 (ушир.s, 6H), 1,81-1,69 (m, 1H) ИЭР-МС *m/z* расчет 540,1831, эксперимент 541,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,8 минуты (способ ЖХ А).

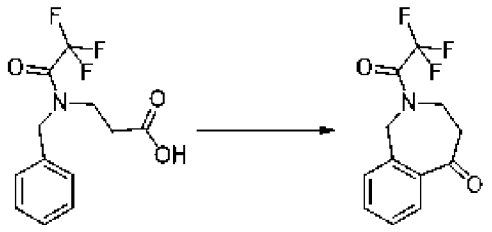
Пример 124: Получение соединения 227

Стадия 1: 3-[бензил-(2,2,2-трифторацетил)амино]пропановая кислота



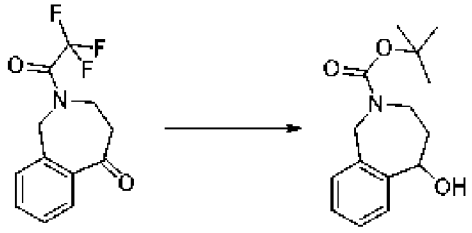
[00702] В раствор этил-3-(бензиламино)пропаноата (25 г, 120,8 ммоль) в этаноле (200 мл) добавляли гидроксид калия (8,1 г, 144,6 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 5 часов. Нейтрализовали реакционную смесь трифторуксусной кислотой и концентрировали. К остатку добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (100 мл, 708 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Концентрировали смесь и разделяли остаток в хлороформе (200 мл) и воде (200 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой хлороформом (2×50 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенной 3-(*N*-бензил-2,2,2-трифторацетамидо)пропановой кислоты (30,9 г, 93%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 275,07693, эксперимент 276,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,52 минуты; способ ЖХ В.

Стадия 2: 2-(2,2,2-трифторацетил)-3,4-дигидро-1*H*-2-бензазепин-5-он



[00703] Перемешивали смесь 3-(*N*-бензил-2,2,2-трифторацетамидо)пропановой кислоты (30,9 г, 112,4 ммоль) и тионилхлорида (150 мл, 2,06 моль) при комнатной температуре в течение 16 часов и концентрировали. Растворяли остаток в 1,2-дихлорэтане (350 мл) и добавляли безводный хлорид алюминия (31 г, 233 ммоль). Перемешивали смесь при 60C в течение 1 часа, а затем выливали в смесь лед-вода (500 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой хлороформом (2×100 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, концентрировали и очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-20% смесей гексаны-этилацетат с получением 2-(2,2,2-трифторацетил)-1,2,3,4-тетрагидробензо[c]азепин-5-она (10,83 г, 37%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 257,06638, эксперимент 258,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,51 минуты; способ ЖХ B.

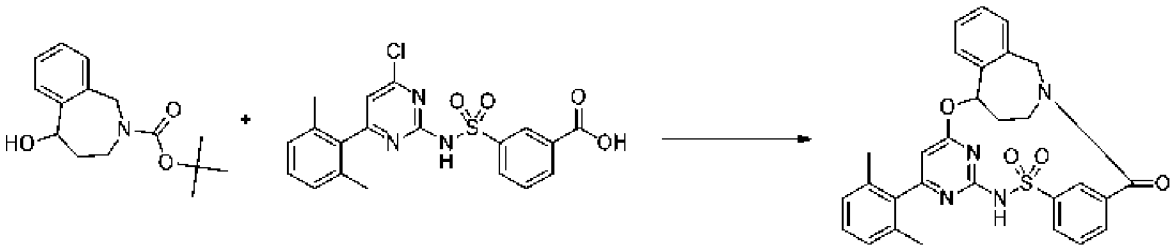
Стадия 3: *трет*-бутил-5-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензазепин-2-карбоксилат



[00704] В раствор 2-(2,2,2-трифторацетил)-1,2,3,4-тетрагидробензо[c]азепин-5-она (10,83 г, 42,1 ммоль) в этаноле (200 мл) по частям добавляли боргидрид натрия (3,12 г, 82,1 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли 3M водный раствор карбоната калия (200 мл) и хлороформ (200 мл), затем добавляли ди-*трет*-бутил-дикарбонат (10 г, 45,87 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой хлороформом (2×100 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-20% смесей гексаны-этилацетат с получением *трет*-бутил-5-гидрокси-4,5-дигидро-1*H*-бензо[c]азепин-2(3H)-карбоксилата (10,57 г, 95%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО) δ 7,41 (d, *J*=7 Гц, 1H), 7,26-7,16 (m, 3H), 5,42 (d, *J*=4 Гц, 1H), 4,87 (ушир.s, 1H), 4,51 (d, *J*=14,75 Гц, 1H), 4,24 (d, *J*=14,75 Гц, 1H), 3,89-3,73 (m, 1H), 3,65-3,43 (m, 1H), 1,90-1,59 (m, 2H), 1,29 (s, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 263,15213, эксперимент 264,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,03 минуты; способ ЖХ B.

Стадия 4: 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,26-тетраазапентацикло[14,7.2,13,7,110,14,017,22]гептакоза-3(27),4,6,10(26),11,13,17,19,21-

нонаен-2,8,8-трион (соединение 227)

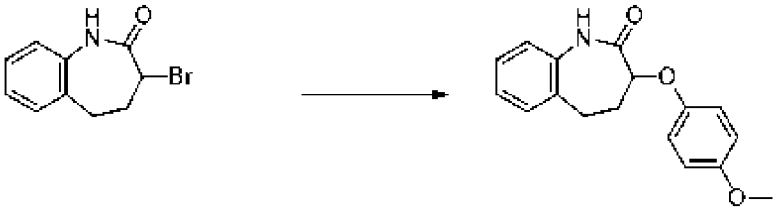


[00705] В 3 мл пробирке растворяли *трет*-бутил-5-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензазепин-2-карбоксилат (60 мг, 0,2228 ммоль) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (80 мг, 0,1914 ммоль) в NMP (1,0 мл), после чего добавляли NaH (35 мг, 60% (масс./масс.), 0,8751 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часа, после чего гасили реакцию, добавляя по каплям 1н. HCl (1,0 мл), и экстрагировали этилацетатом (3 × 2 мл). Промывали объединенные органические экстракты водой (4 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (4 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме. Использовали неочищенный продукт (примерно 160 мг) на следующей стадии без дополнительной очистки. В 3 мл пробирке растворяли неочищенный продукт в диоксане (1,5 мл) и обрабатывали раствором HCl в диоксане (0,5 мл, 4,0 М, 2,000 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 15 минут, затем при 50°C в течение 1,5 часа. Затем охлаждали смесь до комнатной температуры, разбавляли смесью 1:1 MeOH:ДМСО (1 мл), фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-50% ацетонитрил в воде с использованием HCl в качестве модификатора) с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-(2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-2-бензазепин-5-илокси)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (49,2 мг, 41%). ИЭР-МС *m/z* расчет 544,17804, эксперимент 545,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,08 минуты (способ ЖХ А).

[00706] В 20 мл пробирке растворяли полученный выше продукт (49,2 мг, чистота 93%, 0,0787 ммоль) в ДМФА (6,0 мл) и обрабатывали DIPEA (0,3 мл, 1,722 ммоль) и HATU (75 мг, 0,1972 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 5 минут, после чего разбавляли MeOH (1,0 мл), фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ацетонитрила в воде с использованием HCl в качестве модификатора) с получением 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,26-тетраазапентацикло[14,7.2,13,7,110,14,017,22]гептакоза-3(27),4,6,10(26),11,13,17,19,21-нонаен-2,8,8-триона (12,2 мг, 12%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d_6) δ 13,42-11,57 (ушир.s, 1H), 8,25-8,03 (ушир.s, 1H), 7,96-7,85 (m, 1H), 7,82-7,64 (m, 2H), 7,62-7,52 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,28 (t, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,15 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,77 (d, *J*=10,7 Гц, 1H), 6,73-6,47 (ушир.s, 1H), 5,49 (d, *J*=16,4 Гц, 1H), 4,47 (d, *J*=16,3 Гц, 1H), 3,41-3,29 (m, 2H, закрыт пиком воды), 2,30-1,91 (m, 8H). ИЭР-МС *m/z* расчет 526,1675, эксперимент 527,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,65 минуты (способ ЖХ А).

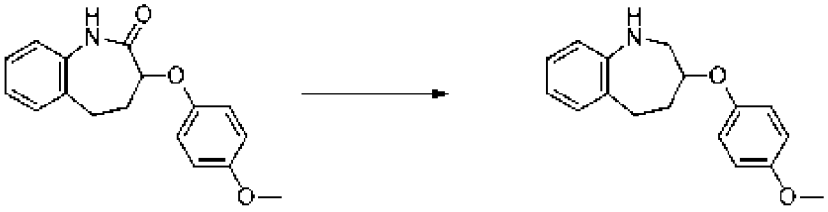
Пример 125: Получение соединения 228

Стадия 1: 3-(4-метоксифенокси)-4,5-дигидро-1*H*-бензо[b]азепин-2(3*H*)-он



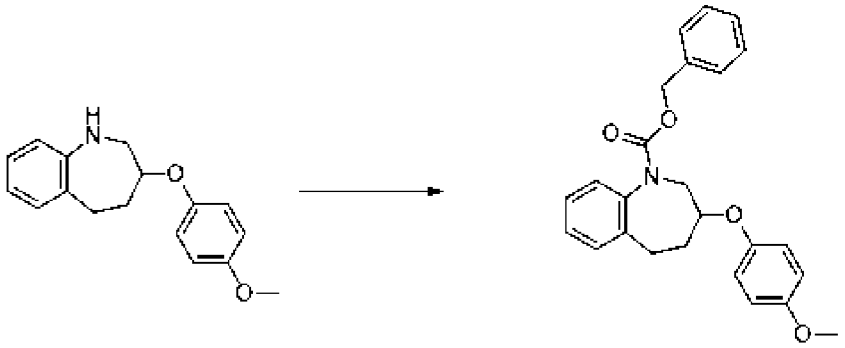
[00707] Охлаждали смесь 3-бром-4,5-дигидро-1*H*-бензо[b]азепин-2(3*H*)-она (20,0 г, 83,7 ммоль) и 4-метоксифенола (25,95 г, 209,2 ммоль) в ацетоне (349 мл) до 0°C. За один раз добавляли карбонат цезия (68,16 г, 209,2 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение пяти часов, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Отфильтровывали неорганические твердые вещества и промывали осадок на фильтре ацетоном. Растворяли твердые вещества в воде (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×75 мл). Концентрировали объединенные органические слои и растворяли в этилацетате (150 мл). Промывали раствор водой (50 мл), 1 М водным раствором гидроксида натрия (50 мл) и солевым раствором (50 мл), затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 3-(4-метоксифенокси)-4,5-дигидро-1*H*-бензо[b]азепин-2(3*H*)-она (21,1 г, 90%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 283,12, эксперимент 284,5 $(M+1)^+$. Время удерживания: 2,74 минуты. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,60 (s, 1H), 7,10-7,33 (m, 3H), 6,93-7,03 (m, 1H), 6,66-6,83 (m, 4H), 4,63 (t, *J*=8,46 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,91-3,08 (m, 1H), 2,62-2,88 (m, 2H), 2,42-2,59 (m, 1H).

Стадия 2: 3-(4-метоксифенокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[b]азепин



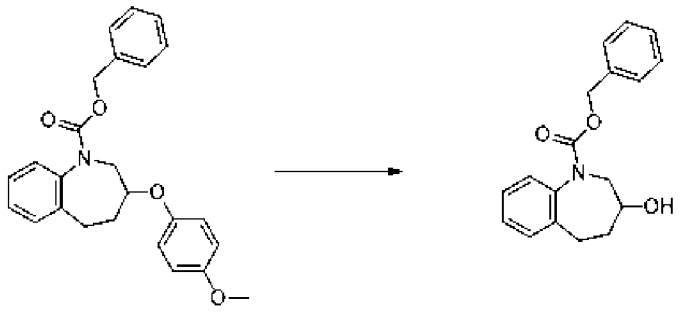
[00708] В раствор 3-(4-метоксифенокси)-4,5-дигидро-1*H*-бензо[b]азепин-2(3*H*)-она (24,03 г, 83,7 ммоль) в тетрагидрофуране (175 мл) осторожно добавляли 2 М комплекс диметилсульфид-боран в тетрагидрофуране (87,88 мл, 175,76 ммоль). После прекращения выделения газа нагревали реакционную до температуры обратной конденсации в течение 3,5 часа. Охлаждали реакционную смесь до 0°C и осторожно гасили реакцию водой (100 мл). Удаляли летучие вещества в вакууме и экстрагировали водный слой этилацетатом (3×100 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия и концентрировали. Растирали остаток с этанолом и собирали полученное твердое вещество фильтрованием с получением 3-(4-метоксифенокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[b]азепина (15,55 г, 69% за две стадии) в виде белого кристаллического порошка. ИЭР-МС *m/z* расчет 269,14, эксперимент 270,3 $(M+1)^+$. Время удерживания: 2,18 минуты. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,02-7,15 (m, 2H), 6,80-6,96 (m, 5H), 6,74 (d, *J*=7,80 Гц, 1H), 4,40 (tt, *J*=7,95, 3,80 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,37-3,55 (m, 1H), 2,89-3,19 (m, 2H), 2,70 (dd, *J*=14,23, 11,26 Гц, 2H), 2,08-2,31 (m, 1H), 1,71-1,94 (m, 1H).

Стадия 3: бензил-3-(4-метоксифенокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[b]азепин-1-карбоксилат



[00709] В смесь 3-(4-метоксифенокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[b]азепина (11,17 г, 41,5 ммоль) в тетрагидрофуране (170 мл) и насыщенном водном карбонате натрия (170 мл) медленно добавляли 33% раствор бензил-хлорформиата в толуоле (250 мл, 81,74 ммоль) и перемешивали двухфазную смесь при комнатной температуре в течение одного часа. Разделяли слои и экстрагировали водный слой этилацетатом (3×75 мл). Промывали объединенные органические слои водой (50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением бензил-3-(4-метоксифенокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[b]азепин-1-карбоксилата в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС *m/z* расчет 403,18, эксперимент 404,5 $(M+1)^+$. Время удерживания: 3,95 минуты.

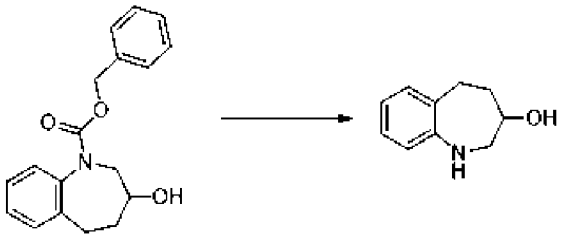
Стадия 4: бензил-3-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[b]азепин-1-карбоксилат



[00710] Охлаждали раствор бензил-3-(4-метоксифенокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[b]азепин-1-карбоксилата (16,73 г, 41,5 ммоль) в смеси 4:1 ацетонитрила (140 мл) и воды (35 мл) до 0°C. По частям добавляли нитрат аммония-церия (63,7 г, 116,2 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 10 минут. Концентрировали смесь и растворяли остаток в воде (75 мл) и этилацетате (75 мл). Разделяли слои и экстрагировали водный слой этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои водой (50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-30% смесей дихлорметан - этилацетат с получением бензил-3-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[b]азепин-1-карбоксилата (6,4 г, 52% за две стадии) в виде оранжевого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО) δ 7,84-6,59 (m, 9H), 5,11 (dd, *J*=24,0, 11,6 Гц, 3H), 4,32 (d, *J*=13,3 Гц, 1H), 3,72 (s, 1H), 2,86-2,52 (m, 2H), 2,36 (d, *J*=12,4

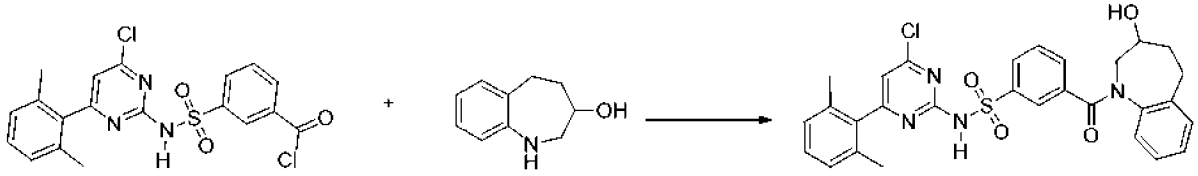
Гц, 1H), 2,09 (s, 1H), 1,48-0,89 (m, 1H). ИЭР-МС *m/z* расчет 297,14, эксперимент 298,6 $(M+1)^+$. Время удерживания: 2,84 минуты.

Стадия 5: 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1-бензазепин-3-ол



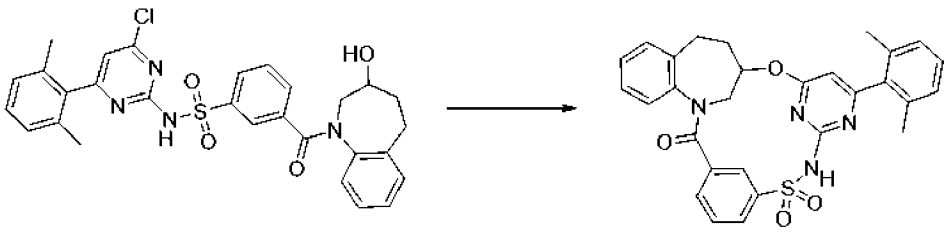
[00711] В перемешиваемый раствор бензил-3-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1-бензазепин-1-карбоксилата (940 мг, 3,1613 ммоль) в этаноле (35 мл) при комнатной температуре добавляли палладий на углеродной подложке (220 мг, 10% (масс./масс.), 0,2067 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в атмосфере водорода (1 атм) в течение 16 часов. Фильтровали реакционную смесь через подложку с Целитом и концентрировали в вакууме с получением 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1-бензазепин-3-ола (535 мг, 99%) в виде красного маслянистого вещества. Использовали продукт на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС *m/z* расчет 163,09972, эксперимент 164,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,48 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 6: *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-(3-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1-бензазепин-1-карбонил)бензолсульфонамид



[00712] В перемешиваемый раствор 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1-бензазепин-3-ола (515 мг, 2,9976 ммоль) и ТЭА (1,8150 г, 2,5 мл, 17,937 ммоль) в ДХМ (20 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли раствор 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоилхлорида (1,1 г, 2,1430 ммоль) в ДХМ (20 мл). После завершения добавления перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. После завершения гасили реакцию 1 М водной хлороводородной кислотой (10 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой ДХМ (2×25 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали продукт путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-65% смесей гексаны-этилацетат с получением *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-(3-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1-бензазепин-1-карбонил)бензолсульфонамида (440 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 562,14417, эксперимент 563,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 5,51 минуты (способ ЖХ S).

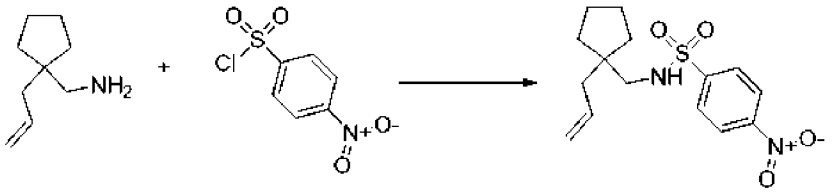
Стадия 7: 5-(2,6-диметилфенил)-2-окса-9λ⁶-тиа-6,8,16,27-тетраазапентацикло[14,8.1,13,7,110,14,017,22]гептакоза-3(27),4,6,10,12,14(26),17(22),18,20-нонаен-9,9,15-трион (соединение 228)



[00713] В перемешиваемый раствор *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-(3-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1-бензазепин-1-карбонил)бензолсульфонамида (370 мг, 0,6571 ммоль) в безводном ДМФА (30 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (320 мг, 60% (масс./масс.), 8,0008 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 48 часов. После завершения охлаждали реакционную смесь до 0°C и гасили реакцию 10% водной лимонной кислотой (25 мл) и водой (50 мл). Экстрагировали продукт этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (2×40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали продукт путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-65% смесей гексаны-этилацетат, затем способом обращенно-фазовой ВЭЖХ с градиентом смесей вода (буфер 5 мМ HCl)-ацетонитрил (колонка Higgins Analytical C_{18}, 35-70% ацетонитрила, 25 мл/мин) с получением 5-(2,6-диметилфенил)-2-окса-9λ^6-тиа-6,8,16,27-тетраазапентацикло[14,8.1,13,7,110,14,017,22]гептакоза-3(27),4,6,10,12,14(26),17(22),18,20-нонаен-9,9,15-триона (52 мг, 15%) виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 526,1675, эксперимент 527,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,34 минуты; способ ЖХ T. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 7,95 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,87-7,63 (m, 2H), 7,54-7,19 (m, 6H), 7,12 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,26 (s, 1H), 5,89-5,55 (m, 1H), 3,83 (d, *J*=13,4 Гц, 1H), 3,12 (t, *J*=13,5 Гц, 2H), 2,87 (t, *J*=12,6 Гц, 2H), 2,23-1,88 (m, 6H), 1,59 (q, *J*=12,3 Гц, 1H).

Пример 126: Получение соединения 229

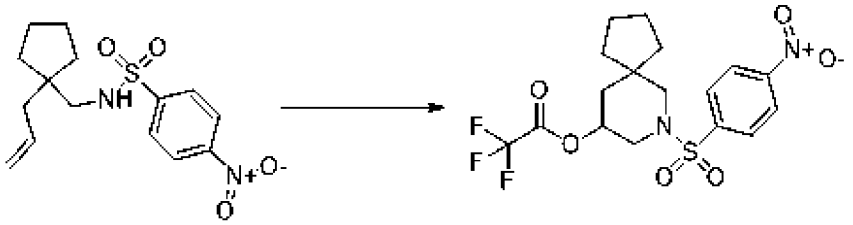
Стадия 1: *N*-[(1-аллилциклопентил)метил]-4-нитробензолсульфонамид



[00714] Перемешивали раствор (1-аллилциклопентил)метанамина (0,20 г, 1,436 ммоль), триэтиламина (0,40 мл, 2,870 ммоль) и 4-нитробензолсульфонилхлорида (0,32 г, 1,444 ммоль) в дихлорметане (8 мл) в течение 18 часов. Разбавляли реакционную смесь дихлорметаном и последовательно промывали водой, 1 М HCl и снова водой. Сушили органический раствор над сульфатом натрия и упаривали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-30% смесей этилацетата в гексанах с получением *N*-[(1-аллилциклопентил)метил]-4-нитробензолсульфонамида (0,45 г, 97%). ИЭР-МС *m/z* расчет 324,11438, эксперимент 325,1 (M+1)+; время удерживания: 0,69 минуты; способ ЖХ D. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,37 (d, *J*=8,9 Гц, 2H), 8,04 (d,

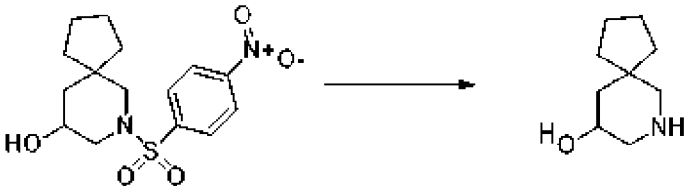
J=8,9 Гц, 2H), 5,82-5,62 (m, 1H), 5,09-5,03 (m, 1H), 5,02-4,99 (m, 1H), 4,77 (t, *J*=6,5 Гц, 1H), 2,83 (d, *J*=6,5 Гц, 2H), 2,09 (d, *J*=7,4 Гц, 2H), 1,69-1,52 (m, 4H), 1,50-1,32 (m, 4H).

Стадия 2: [7-(4-нитрофенил)сульфонил-7-азаспиро[4,5]декан-9-ил]-2,2,2-трифторацетат



[00715] Перемешивали раствор *N*-[(1-аллилциклопентил)метил]-4-нитробензолсульфонамида (0,13 г, 0,4007 ммоль), (ацетилокси)(фенил)-λ^3-йоданилацетата (0,16 г, 0,4967 ммоль) и ТФУК (0,37 мл, 4,803 ммоль) в дихлорметане (4 мл) в течение 18 часов. Разбавляли реакционную смесь дихлорметаном и подщелачивали насыщенным водным бикарбонатом натрия. Отделяли органический слой и дополнительно экстрагировали водный слой дихлорметаном. Промывали объединенные экстракты водой, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-30% смесей этилацетата в гексанах с получением преимущественно [7-(4-нитрофенил)сульфонил-7-азаспиро[4,5]декан-9-ил]-2,2,2-трифторацетата (0,13 г, 74%), также содержалось некоторое количество гидролизованного продукта. Перемешивали смесь в метаноле (4 мл) и карбонатом калия (0,11 г, 0,7959 ммоль) в течение часа и пропускали раствор через слой силикагеля, элюируя этилацетатом. Упаривали раствор в вакууме с получением 7-(4-нитрофенил)сульфонил-7-азаспиро[4,5]декан-9-ола (0,10 г, 73%). ИЭР-МС *m/z* расчет 340,10928, эксперимент 341,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,57 минуты, в виде бесцветного твердого вещества (способ ЖХ А).

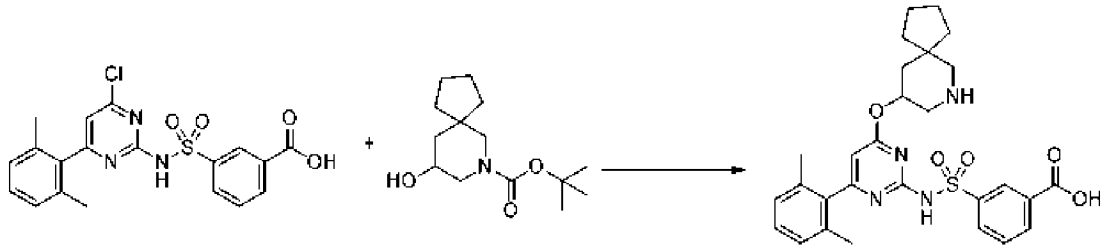
Стадия 3: 7-азаспиро[4,5]декан-9-ол



[00716] Перемешивали раствор 7-(4-нитрофенил)сульфонил-7-азаспиро[4,5]декан-9-ола (0,16 г, 0,4700 ммоль), меркаптоуксусной кислоты (82 мкл, 1,179 ммоль) и карбоната калия (0,33 г, 2,388 ммоль) в метаноле (5 мл) в течение 17 часов. Разбавляли реакционную смесь водой и экстрагировали этилацетатом. Сушили объединенные экстракты над сульфатом натрия и выпаривали. К остатку добавляли дихлорметан (5 мл), *трет*-бутоксикарбонил-*трет*-бутил-карбонат (0,13 г, 0,5957 ммоль) и триэтиламин (0,13 мл, 0,9327 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 19 часов. Промывали реакционную смесь водой, сушили над сульфатом натрия и выпаривали в вакууме. Очищали остаток способом обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС на колонке Luna C_{18} (2) (75 ×

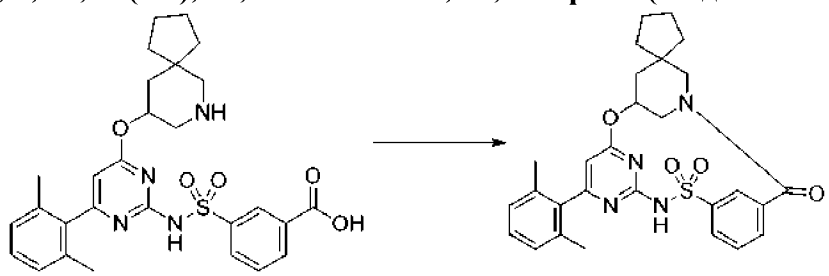
30 мм, размер частиц 5 мкм), реализуемой Phenomenex (№ партии: 00C-4252-U0-AX) с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы B в течение 15,0 минуты. Подвижная фаза A=H_2O (5 мМ HCl). Подвижная фаза B=CH_3CN. Расход=50 мл/мин, и температура колонки=25°C, с получением *трет*-бутил-9-гидрокси-7-азаспиро[4,5]декан-7-карбоксилата (21 мг, 18%). ИЭР-МС *m/z* расчет 255,18344, эксперимент 256,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,6 минуты, в виде бесцветного маслянистого вещества (способ ЖХ D).

Стадия 4: 3-[[4-(7-азаспиро[4,5]декан-9-илокси)-6-(2,6-диметилфенил)-пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00717] Перемешивали раствор 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (35 мг, 0,08376 ммоль), *трет*-бутил-9-гидрокси-7-азаспиро[4,5]декан-7-карбоксилата (21 мг, 0,08224 ммоль) и *трет*-бутоксида натрия (33 мг, 0,3434 ммоль) в ТГФ (1 мл) в течение 21 часов. Гасили реакцию 1 М лимонной кислотой, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Промывали объединенные экстракты солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Очищали остаток способом обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС на колонке Luna C_{18} (2) (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), реализуемой Phenomenex (№ партии: 00C-4252-U0-AX) с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы B в течение 15,0 минуты. Подвижная фаза A=H_2O (5 мМ HCl). Подвижная фаза B=CH_3CN. Расход=50 мл/мин, и температура колонки=25°C. Перемешивали полученное бесцветное твердое вещество с HCl (2 мл, 4 М, 8,000 ммоль) (в диоксане) в течение часа и выпаривали растворитель с получением, в виде бесцветного твердого вещества, 3-[[4-(7-азаспиро[4,5]декан-9-илокси)-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (28 мг, 59%). ИЭР-МС *m/z* расчет 536,20935, эксперимент 537,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,45 минуты (способ ЖХ D).

Стадия 5: 18'-(2,6-диметилфенил)-2'-окса-14'λ⁶-тиа-7',15',17',20'-тетраазаспиро[циклопентан-1,5'-тетрацикло[14,3.1,13,7,19,13]докозан]-1'(20'),9',11',13'(21'),16',18'-гексаен-8',14',14'-трион (соединение 229)

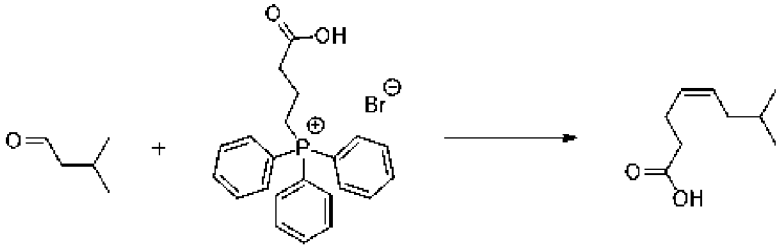


[00718] Перемешивали раствор 3-[[4-(7-азаспиро[4,5]декан-9-илокси)-6-(2,6-

диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (28 мг, 0,04886 ммоль), HATU (23 мг, 0,06049 ммоль) и триэтиламина (28 мкл, 0,2009 ммоль) в ДМФА (3 мл) в течение 17 часов. Разбавляли реакционную смесь водой, подкисляли 1 М лимонной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Промывали объединенные экстракты солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Очищали остаток способом обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС на колонке Luna C_{18} (2) (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), реализуемой Phenomenex (№ партии: 00C-4252-U0-AX) с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы B в течение 15,0 минуты. Подвижная фаза A=H_2O (5 мМ HCl). Подвижная фаза B=CH_3CN. Расход=50 мл/мин, и температура колонки=25°C, с получением 18'-(2,6-диметилфенил)-2'-окса-14'λ^6-тиа-7',15',17',20'-тетраазаспиро[циклопентан-1,5'-тетрацикло[14,3.1,13,7,19,13]докозан]-1'(20'),9',11',13'(21'),16',18'-гексаен-8',14',14'-триона (13 мг, 47%), в виде светло-желтого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 518,1988, эксперимент 519,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,69 минуты; способ ЖХ A. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,39 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,32-7,21 (m, 1H), 7,18-7,07 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,25 (d, *J*=12,6 Гц, 1H), 3,93-3,80 (m, 1H), 2,81 (dd, *J*=13,0, 10,7 Гц, 1H), 2,65 (d, *J*=12,6 Гц, 1H), 2,16-1,99 (m, 7H), 1,93 (t, *J*=11,9 Гц, 1H), 1,76-1,47 (m, 8H),

Пример 127: Получение соединения 230

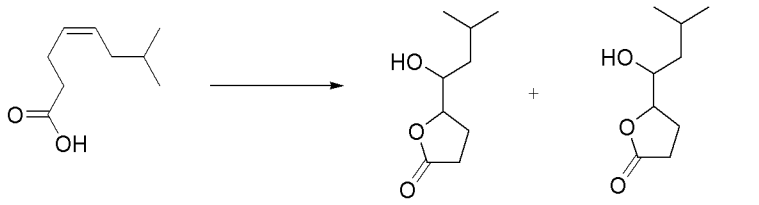
Стадия 1: 7-метилокт-4-еновая кислота (*E*/*Z*-смесь)



[00719] Охлаждали суспензию бромида (3-карбоксипропил)трифенилфосфония (47,222 г, 110,00 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) в атмосфере азота до -10°C и по каплям добавляли LiHMDS (220,00 мл, 1 М, 220,00 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут, а затем охлаждали до -78°C. По каплям добавляли 3-метилбутаналь (8,6132 г, 100 ммоль) и оставляли реакционную смесь медленно нагреваться до комнатной температуры на ночь. Гасили реакцию водой (500 мл) и удаляли летучие вещества в вакууме. Промывали оставшийся водный слой диэтиловым эфиром (2×250 мл), подкисляли водной хлороводородной кислотой (1 М) до pH ~2 и экстрагировали продукт этилацетатом (3×250 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением смеси *Z*- и *E*-изомеров 7-метилокт-4-еновой кислоты (13,93 г, 89%) в виде янтарного маслянистого вещества. Использовали продукт на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 5,58-5,28 (m, 2H), 2,50-2,21 (m, 4H), 1,90 (dt, *J*=18,1, 6,4 Гц, 2H), 1,59 (dq, *J*=13,5, 7,0 Гц, 1H), 0,87 (dd, *J*=8,2, 6,6 Гц, 6H).

Стадия 2: 5-(1-гидрокси-3-метилбутил)тетрагидрофуран-2-он, диастереомеры 1

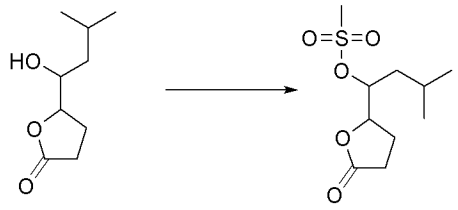
и 2



Диастереомер 1 Диастереомер 2

[00720] В перемешиваемую суспензию триоксида метилрения (VII) (1,3068 г, 5,2431 ммоль) в хлороформе (100 мл) при комнатной температуре добавляли водный пероксид водорода (8,2071 г, 50% (масс./масс.), 120,64 ммоль), затем добавляли раствор (*Z*/*E*)-7-метилокт-4-еновой кислоты (13,93 г, 89,168 ммоль) в ацетонитриле (100 мл). Перемешивали полученную реакционную смесь в течение 18 часов. После завершения гасили реакцию 1 М водным карбонатом натрия (30 мл) и водой (30 мл). Удаляли летучие вещества в вакууме и экстрагировали продукт этилацетатом (3×100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенный продукт путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-30% смесей гексаны-этилацетат с получением 2 изомеров: диастереомера 1 (7,29 г, 47,5%) в виде белого твердого вещества и диастереомера 2 (4,02, 26,2%) в виде желтого маслянистого вещества. Диастереомер: ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 4,38 (td, *J*=7,4, 4,5 Гц, 1H), 3,65 (dt, *J*=10,0, 4,1 Гц, 1H), 2,68-2,43 (m, 2H), 2,33-2,01 (m, 2H), 1,98-1,76 (m, 2H), 1,53 (ddd, *J*=14,5, 10,0, 4,9 Гц, 1H), 1,23 (ddd, *J*=13,4, 7,2, 3,4 Гц, 1H), 0,94 (td, *J*=6,5, 2,0 Гц, 6H). Диастереомер 2: ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 4,41 (td, *J*=7,3, 3,0 Гц, 1H), 4,03 (dt, *J*=9,8, 3,3 Гц, 1H), 2,69-2,40 (m, 2H), 2,38-1,98 (m, 3H), 1,82 (dddd, *J*=13,3, 11,6, 9,0, 6,6 Гц, 1H), 1,38 (ddd, *J*=14,6, 9,8, 5,0 Гц, 1H), 1,14 (ddd, *J*=13,8, 9,1, 3,6 Гц, 1H), 0,94 (dt, *J*=9,1, 5,5 Гц, 6H).

Стадия 3: [3-метил-1-(5-оксотетрагидрофуран-2-ил)бутил]-метансульфонат, диастереомер 2

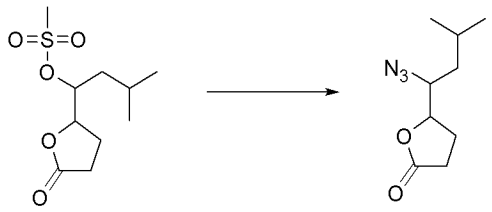


Диастереомер 2 Диастереомер 2

[00721] В перемешиваемый раствор 5-(1-гидрокси-3-метилбутил)тетрагидрофуран-2-она, диастереомер 2 (4,02 г, 23,342 ммоль) и триэтиламина (3,5430 г, 35,013 ммоль) в безводном ДХМ (25 мл) при 0°C в атмосфере азота по каплям добавляли метансульфонилхлорид (3,2086 г, 28,010 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в

течение 1 часа. После завершения гасили реакцию на холоду насыщенным водным бикарбонатом натрия (20 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой ДХМ (2×25 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением [3-метил-1-(5-оксотетрагидрофуран-2-ил)бутил]-метансульфоната, диастереомер 2 (5,98 г, 96%) в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 5,06-4,91 (m, 1H), 4,60 (td, *J*=7,5, 2,9 Гц, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,68-2,48 (m, 2H), 2,36-2,17 (m, 2H), 1,90-1,54 (m, 2H), 1,45-1,25 (m, 1H), 1,06-0,87 (m, 6H).

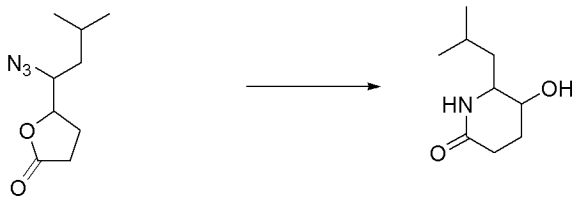
Стадия 4: 5-(1-азидо-3-метилбутил)тетрагидрофуран-2-он, диастереомер 2



Диастереомер 2 Диастереомер 2

[00722] В перемешиваемый раствор [3-метил-1-(5-оксотетрагидрофуран-2-ил)бутил]-метансульфоната, диастереомер 2 (5,98 г, 23,890 ммоль) в безводном ДМФА (25 мл) в атмосфере азота за один раз добавляли азид натрия (1,8637 г, 28,668 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 80°C в течение 8 часов. После завершения охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и разбавляли водой (400 мл). Экстрагировали продукт этилацетатом (3×150 мл). Промывали объединенные органические слои водой (200 мл), солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 5-(1-азидо-3-метилбутил)тетрагидрофуран-2-она, диастереомер 2 (4,33 г, 87%), в виде желтого маслянистого вещества. Использовали продукт на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (250 МГц, CDCl3) δ 4,50 (m, 1H), 3,46-3,29 (m, 1H), 2,75-2,43 (m, 2H), 2,41-2,21 (m, 1H), 2,20-2,00 (m, 1H), 1,96-1,74 (m, 1H), 1,73-1,55 (m, 1H), 1,48-1,28 (m, 1H), 1,08-0,84 (m, 6H).

Стадия 5: 5-гидрокси-6-изобутилпиперидин-2-он, диастереомер 2

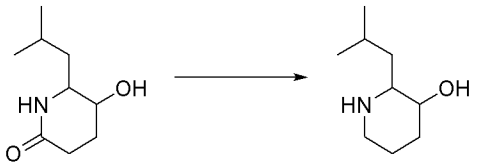


Диастереомер 2 Диастереомер 2

[00723] В перемешиваемый раствор 5-(1-азидо-3-метилбутил)тетрагидрофуран-2-она, диастереомер 2 (4,33 г, 21,954 ммоль), в безводном метаноле (80 мл) добавляли гидроксид палладия (1 г, 20% (масс./масс.), 1,4241 ммоль). Перемешивали реакционную

смесь в атмосфере водорода (1 атм) при комнатной температуре в течение 48 часов. Фильтровали реакционную смесь через подложку с Целитом и концентрировали в вакууме с получением 5-гидрокси-6-изобутилпиперидин-2-она, диастереомер 2 (3,9 г, 93%), в виде желтого маслянистого вещества. Использовали продукт на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 5,83 (s, 1H), 4,11-3,84 (m, 1H), 3,55-3,31 (m, 1H), 3,01-2,40 (m, 2H), 2,40-2,18 (m, 1H), 2,18-1,97 (m, 1H), 1,97-1,59 (m, 2H), 1,59-1,26 (m, 2H), 1,04-0,73 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 171,12593, эксперимент 172,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,89 минуты; способ ЖХ S.

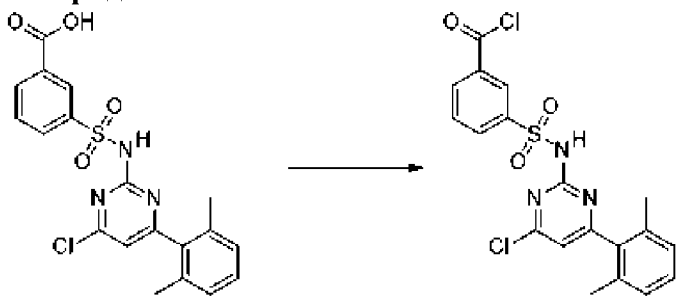
Стадия 6: 2-изобутилпиперидин-3-ол, диастереомер 2



Диастереомер 2 Диастереомер 2

[00724] В перемешиваемый раствор 5-гидрокси-6-изобутилпиперидин-2-она, диастереомер 2 (3,9 г, 22,775 ммоль), в безводном ТГФ (150 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота по каплям добавляли диметилсульфид-боран (34,163 мл, 2 М, 68,325 ммоль). После завершения добавления нагревали реакционную смесь до 70°C в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь до 0°C и медленно гасили реакцию водой (75 мл). Удаляли летучие вещества в вакууме и подщелачивали водный слой до pH ~11 при помощи 1 М водного гидроксида натрия. Экстрагировали продукт хлороформом (3×120 мл), промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 2-изобутилпиперидин-3-ола, диастереомер 2 (3,52 г, 88%), в виде белого воскообразного вещества. Использовали продукт на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 3,87-3,44 (m, 1H), 2,87-2,36 (m, 2H), 2,27-1,06 (m, 10H), 1,05-0,71 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 157,14667, эксперимент 158,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,24 минуты; способ ЖХ S.

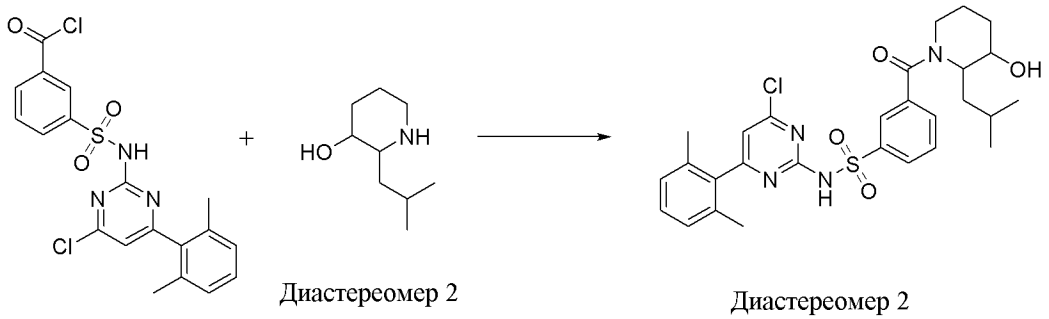
Стадия 7: 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензоилхлорид



[00725] В перемешиваемую суспензию 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (420 мг, 1,0051 ммоль) в тионилхлориде (8,1550 г, 5

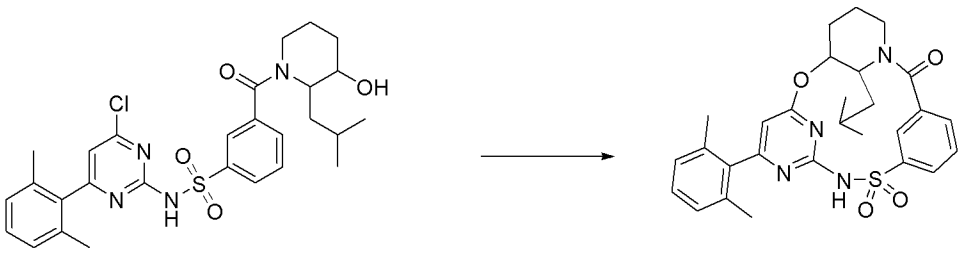
мл, 68,546 ммоль) при комнатной температуре добавляли ДМФА (9,4400 мг, 10 мкл, 0,1291 ммоль) и нагревали полученную смесь до 45°C в течение 18 часов. После завершения удаляли летучие вещества в вакууме с получением неочищенного 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоилхлорида (478 мг, 32%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС расчет 435,02112, эксперимент 436,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 6,56 минуты; (способ ЖХ S).

Стадия 8: *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-(3-гидрокси-2-изобутилпиперидин-1-карбонил)бензолсульфонамид, диастереомер 2



[00726] В перемешиваемый раствор неочищенного 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоилхлорида (478 мг, 0,3177 ммоль) и ТЭА (726,00 мг, 1 мл, 7,1746 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор 2-изобутилпиперидин-3-ол, диастереомер 2 (110 мг, 0,6995 ммоль), в ДХМ (5 мл). После завершения добавления оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. После завершения гасили реакцию 1 М водной хлороводородной кислотой (10 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой ДХМ (2×25 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали продукт путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-65% смесей гексаны-этилацетат с получением *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-(3-гидрокси-2-изобутилпиперидин-1-карбонил)бензолсульфонамида, диастереомер 2 (120 мг, 58%), в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 556,1911, эксперимент 557,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 5,71 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 9: 18-(2,6-диметилфенил)-22-(2-метилпропил)-2-окса-14λ⁶-тиа-7,15,17,20-тетраазатетрацикло[14,3.1,13,7,19,13]докоза-1(20),9(21),10,12,16,18-гексаен-8,14,14-трион (соединение 230)

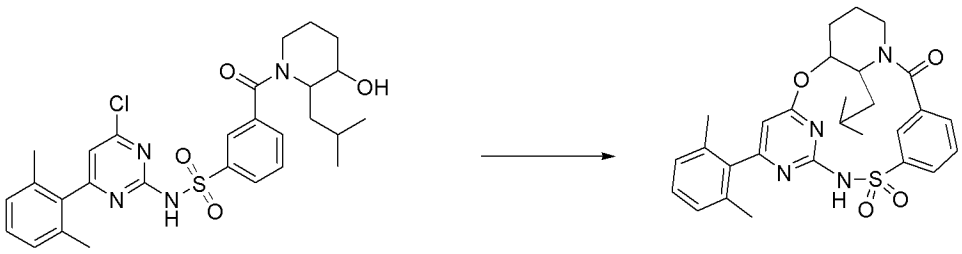


Диастереомер 2

[00727] В перемешиваемый раствор *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-(3-гидрокси-2-изобутилпиперидин-1-карбонил)бензолсульфонамида, диастереомер 2 (120 мг, 0,1831 ммоль), в безводном ДМФА (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (100 мг, 60% (масс./масс.), 2,5002 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 24 часов. После завершения охлаждали реакционную смесь до 0°C и гасили реакцию 10% водной лимонной кислотой (10 мл) и водой (50 мл). Экстрагировали продукт этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (2×40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали продукт способом обращенно-фазовой ВЭЖХ с градиентом смесей вода (5 мМ буфер HCl)-ацетонитрил (колонка C_{18} Higgins Analytical, 20-80% ацетонитрила, 40 мл/мин) с получением 18-(2,6-диметилфенил)-22-(2-метилпропил)-2-окса-14λ^6-тиа-7,15,17,20-тетраазатетрацикло[14,3.1,13,7,19,13]докоза-1(20),9(21),10,12,16,18-гексаен-8,14,14-триона (23 мг, 24%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО(d6)) δ 8,46 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,27 (t, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,32 (d, *J*=13,5 Гц, 1H), 4,16 (s, 1H), 2,90 (d, *J*=10,8 Гц, 1H), 2,23-1,64 (m, 11H), 1,12 (s, 1H), 0,97-0,78 (m, 1H), 0,69 (d, *J*=6,5 Гц, 3H), 0,02 (d, *J*=6,3 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 520,2144, эксперимент 521,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,44 минуты; способ ЖХ Т.

Пример 128: Получение соединения 231

Стадия 1: 18-(2,6-диметилфенил)-22-(2-метилпропил)-2-окса-14λ^6-тиа-7,15,17,20-тетраазатетрацикло[14,3.1,13,7,19,13]докоза-1(20),9(21),10,12,16,18-гексаен-8,14,14-трион (соединение 231)



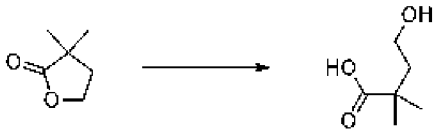
Диастереомер 1

[00728] В перемешиваемый раствор *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-(3-гидрокси-2-изобутилпиперидин-1-карбонил)бензолсульфонамида (диастереомер

1, который получали способом, аналогичным тому, что описан выше для диастереомера 2, 480 мг, 0,8616 ммоль) в безводном ДМФА (50 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота несколькими порциями добавляли гидрид натрия (344,61 мг, 60% (масс./масс.), 8,6160 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 40 часов. После завершения охлаждали реакционную смесь до 0°C и гасили реакцию 10% водной лимонной кислотой (40 мл) и водой (100 мл). Экстрагировали продукт этилацетатом (3×100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (2×75 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-65% смесей гексаны-этилацетат, затем способом обращенно-фазовой ВЭЖХ с градиентом смесей вода (5 мМ буфер HCl)-ацетонитрил (колонка C_{18} Higgins Analytical, 30-60% ацетонитрила, 25 мл/мин) с получением 18-(2,6-диметилфенил)-22-(2-метилпропил)-2-окса-14λ⁶-тиа-7,15,17,20-тетраазатетрацикло[14,3.1,13,7,19,13]докоза-1(20),9(21),10,12,16,18-гексаен-8,14,14-триона (76 мг, 17%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО(d6)) δ 8,46 (s , 1H), 7,94-7,75 (m, 1H), 7,59 (d, *J*=5,5 Гц, 2H), 7,29-7,16 (m, 1H), 7,10 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,48 (d, *J*=13,2 Гц, 1H), 3,05 (dd, *J*=9,3, 4,4 Гц, 1H), 2,97-2,78 (m, 1H), 2,06 (d, *J*=6,2 Гц, 2H), 1,91 (s, 7H), 1,65 (dd, *J*=17,5, 9,0 Гц, 2H), 1,43-1,08 (m, 2H), 0,62 (d, *J*=5,6 Гц, 3H), 0,30 (d, *J*=5,5 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 520,2144, эксперимент 521,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,41 минуты; способ ЖХ Т.

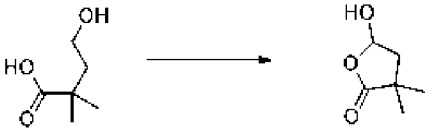
Пример 129: Получение соединения 232

Стадия 1: 4-гидрокси-2,2-диметилмасляная кислота



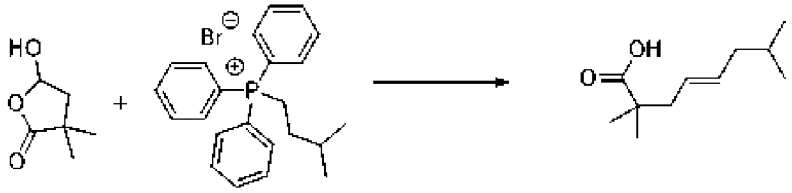
[00729] В раствор 3,3-диметилтетрагидрофуран-2-она (7,87 г, 68,949 ммоль) в смеси MeOH (34 мл) и воды (34 мл) добавляли NaOH (3,17 г, 79,256 ммоль). Грели полученный раствор при 45°C в течение 16 часов. Удаляли все растворители при пониженном давлении. Обрабатывали полученное твердое вещество толуолом (50 мл) и удаляли толуол при пониженном давлении. Затем растворяли полученное твердое вещество в воде (60 мл) и охлаждали до 0°C. Медленно добавляли водную хлороводородную кислоту (6н.) до достижения pH 4. Экстрагировали водный раствор 2-метил-ТГФ (6×80 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-гидрокси-2,2-диметилмасляной кислоты (6,11 г, 63%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 3,74 (t, *J*=6,6 Гц, 1H), 1,86 (t, *J*=6,6 Гц, 1H), 1,25 (s, 6H).

Стадия 2: 5-гидрокси-3,3-диметилтетрагидрофуран-2-он



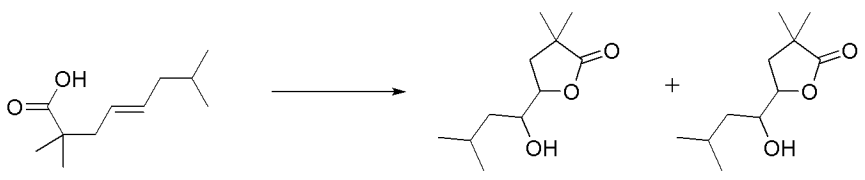
[00730] В раствор 4-гидрокси-2,2-диметилмасляной кислоты (6,11 г, 43,459 ммоль) в безводном ДХМ (435 мл) при температуре окружающей среды добавляли периодинан Десса-Мартина (20,001 г, 45,741 ммоль). Перемешивали полученный раствор при температуре окружающей среды в течение 100 минут, фильтровали и промывали ДХМ (100 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали полученный остаток путем флэш-хроматографии (наносили в ДХМ) (220 г силикагеля, элюировали 0-40% смесями EtOAc/гексаны), объединяли фракции продукта и концентрировали в вакууме с получением 5-гидрокси-3,3-диметилтетрагидрофуран-2-она (3,318 г, 59%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 5,87 (t, *J*=4,6 Гц, 1H), 4,44 (s, 1H), 2,38-2,23 (m, 1H), 2,12-1,98 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

Стадия 3: (*E*)-2,2,7-триметилокт-4-еновая кислота



[00731] В перемешиваемую суспензию бромида изоамилтрифенилфосфония (42,060 г, 101,76 ммоль) в безводном ТГФ (120 мл) при -78°C в атмосфере азота по каплям добавляли *n*-BuLi (40,704 мл, 2,5 М в гексанах, 101,76 ммоль). После завершения добавления нагревали реакционную смесь до 0°C и перемешивали в течение 1 часа. После охлаждения до -78°C по каплям добавляли раствор 5-гидрокси-3,3-диметилтетрагидрофуран-2-она (3,311 г, 25,441 ммоль) в безводном ТГФ (60 мл). После завершения добавления оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 48 часов. Гасили реакцию водой (80 мл) и 1 М водной хлороводородной кислотой (20 мл). Удаляли летучие вещества в вакууме и экстрагировали водный слой этилацетатом (3×120 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-25% смесей гексаны-этилацетат с получением (*E*)-2,2,7-триметилокт-4-еновой кислоты (3,94 г, 80%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 5,63-5,27 (m, 2H), 2,38-2,18 (m, 2H), 2,00-1,82 (m, 2H), 1,72-1,48 (m, 1H), 1,19 (s, 6H), 0,87 (d, *J*=6,5 Гц, 6H).

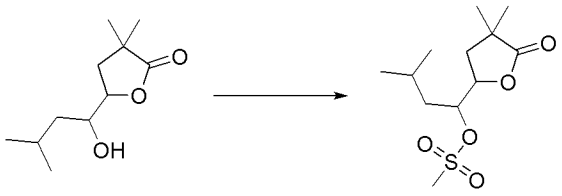
Стадия 4: 5-(1-гидрокси-3-метилбутил)-3,3-диметилтетрагидрофуран-2-он, диастереомеры 1 и 2



Диастереомер 1 Диастереомер 2

[00732] В перемешиваемую суспензию триоксида метилрения (VII) (303,75 мг, 1,2187 ммоль) в хлороформе (25 мл) при комнатной температуре добавляли водный пероксид водорода (1,9346 г, 1,7429 мл, 50% (масс./масс.), 28,437 ммоль), затем добавляли раствор (*E*)-2,2,7-триметилокт-4-еновой кислоты (3,94 г, 20,312 ммоль) в ацетонитриле (25 мл). Перемешивали реакционную смесь в течение 18 часов. Гасили реакцию 1 М водным Na_2CO_3 (20 мл) и водой (40 мл). Удаляли летучие вещества в вакууме и экстрагировали продукт этилацетатом (3×100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали продукт путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-30% смесей гексаны - диэтиловый эфир с получением 5-(1-гидрокси-3-метилбутил)-3,3-диметилтетрагидрофуран-2-она (диастереомер 1, 3,05 г, 72%) в виде бесцветного маслянистого вещества, и 5-(1-гидрокси-3-метилбутил)-3,3-диметилтетрагидрофуран-2-она (диастереомер 2, 760 мг, 18%) в виде бесцветного маслянистого вещества. Диастереомер 1: ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 4,37-4,18 (m, 1H), 3,70-3,50 (m, 1H), 2,09-1,80 (m, 4H), 1,59-1,43 (m, 1H), 1,28 (d, *J*=3,0 Гц, 6H), 1,23-1,10 (m, 1H), 0,94 (dd, 6H). Диастереомер 2: ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 4,43-4,26 (m, 1H), 4,15-3,97 (m, 1H), 2,24-2,08 (m, 1H), 2,01-1,72 (m, 3H), 1,45-1,34 (m, 1H), 1,28 (d, 6H), 1,22-1,05 (m, 1H), 0,95 (dd, 6H).

Стадия 5: [1-(4,4-диметил-5-оксотетрагидрофуран-2-ил)-3-метилбутил]-метансульфонат, диастереомер 1

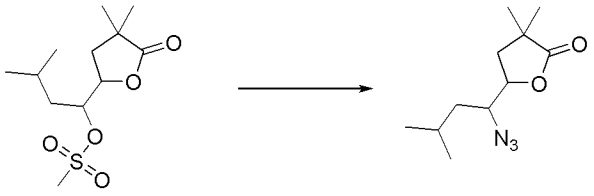


Диастереомер 1 Диастереомер 1

[00733] В перемешиваемый раствор 5-(1-гидрокси-3-метилбутил)-3,3-диметилтетрагидрофуран-2-она, диастереомер 1 (3,05 г, 15,229 ммоль), и ТЭА (2,3115 г, 3,1839 мл, 22,843 ммоль) в безводном ДХМ (20 мл) при 0°C в атмосфере азота по каплям добавляли метансульфонилхлорид (2,0934 г, 1,4145 мл, 18,275 ммоль). После завершения добавления перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Гасили реакцию насыщенным водным бикарбонатом натрия (20 мл) и разделяли два слоя. Экстрагировали водные слои ДХМ (2×20 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением [1-(4,4-диметил-5-оксотетрагидрофуран-2-ил)-3-метилбутил]-метансульфоната, диастереомер 1 (4,196 г, 93%), в виде желтого маслянистого вещества. Использовали продукт на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 4,79-4,65 (m, 1H), 4,55-4,38 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,19-2,04 (m, 1H), 1,97-1,76 (m, 2H), 1,75-1,56 (m, 2H), 1,28 (d, 6H), 0,97 (dd, *J*=6,6, 3,5 Гц, 6H).

Стадия 6: 5-(1-азидо-3-метилбутил)-3,3-диметилтетрагидрофуран-2-он,

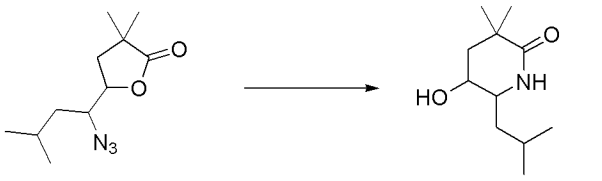
диастереомер 1



Диастереомер 1 Диастереомер 1

[00734] В перемешиваемый раствор [1-(4,4-диметил-5-оксотетрагидрофуран-2-ил)-3-метилбутил]-метансульфоната, диастереомер 1 (4,19 г, 15,052 ммоль), в безводном ДМФА (20 мл) в атмосфере азота добавляли азид натрия (1,1742 г, 3,5336 мл, 18,062 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 80°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и солевым раствором (30 мл) и экстрагировали продукт этилацетатом (3×120 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (2×60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 5-(1-азидо-3-метилбутил)-3,3-диметилтетрагидрофуран-2-она, диастереомер 1 (3,05 г, 85%), в виде янтарного маслянистого вещества. Использовали продукт на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 4,49-4,24 (m, 1H), 3,82-3,62 (m, 1H), 2,14-1,93 (m, 2H), 1,92-1,70 (m, 1H), 1,46-1,17 (m, 8H), 1,06-0,84 (m, 6H).

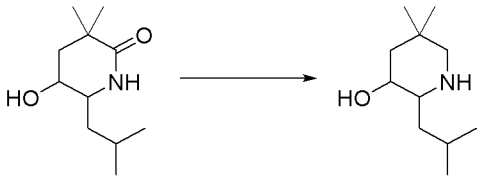
Стадия 7: 5-гидрокси-6-изобутил-3,3-диметилпиперидин-2-он, диастереомер 1



Диастереомер 1 Диастереомер 1

[00735] В перемешиваемый раствор 5-(1-азидо-3-метилбутил)-3,3-диметилтетрагидрофуран-2-она, диастереомер 1 (3,05 г, 13,538 ммоль), в безводном метаноле (50 мл) добавляли гидроксид палладия (570,38 мг, 20% (масс./масс.), 0,8123 ммоль) и выдерживали реакционную смесь в атмосфере водорода (1 атм) при комнатной температуре в течение 24 часов. Фильтровали реакционную смесь через подложку с Целитом и концентрировали. Очищали неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-40% смесей гексаны-этилацетат с получением 5-гидрокси-6-изобутил-3,3-диметилпиперидин-2-она, диастереомер 1 (2,21 г, 73%), в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 4,59-4,18 (m, 1H), 3,31-3,06 (m, 1H), 2,20-1,54 (m, 5H), 1,47-1,09 (m, 8H), 1,06-0,75 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 199,15723, эксперимент 200,7 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,41 минуты; способ ЖХ S.

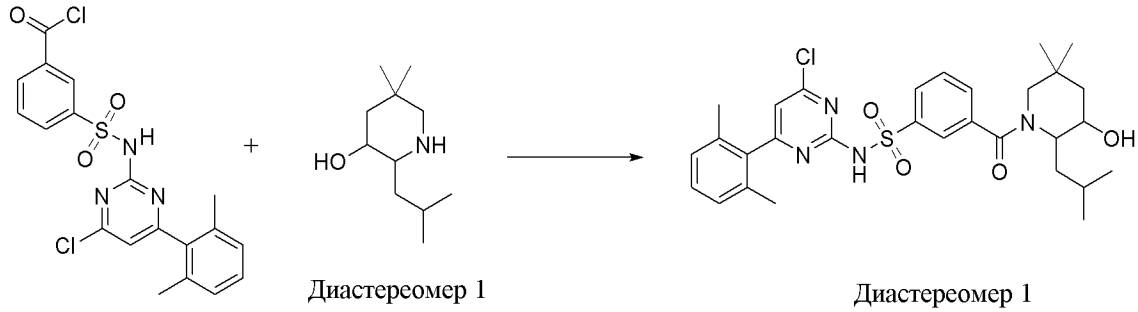
Стадия 8: 2-изобутил-5,5-диметилпиперидин-3-ол, диастереомер 1



Диастереомер 1 Диастереомер 1

[00736] В перемешиваемый раствор 5-гидрокси-6-изобутил-3,3-диметилпиперидин-2-она, диастереомер 1 (325 мг, 1,6308 ммоль), в безводном ТГФ (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота по каплям добавляли диметилсульфид-боран (2,4462 мл, 2 М, 4,8924 ммоль). После завершения добавления нагревали реакционную смесь до 70°С в течение 2 часов. После охлаждения до 0°С гасили реакцию водой (10 мл). Удаляли летучие вещества в вакууме и подщелачивали водный слой 1 М водным гидроксидом натрия до pH 11. Экстрагировали продукт хлороформом (3×30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенный остаток способом обращенно-фазовой ВЭЖХ с градиентом смесей вода (0,1% буфер ТФУК)-ацетонитрил (0,1% буфер ТФУК) (колонка C_{18} Varian, 5-55% ацетонитрила, 40 мл/мин) с получением 2-изобутил-5,5-диметилпиперидин-3-ола, диастереомер 1 (18 мг, 6%), в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 185,17796, эксперимент 186,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,86 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 9: *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-(3-гидрокси-2-изобутил-5,5-диметилпиперидин-1-карбонил)бензолсульфонамид, диастереомер 1

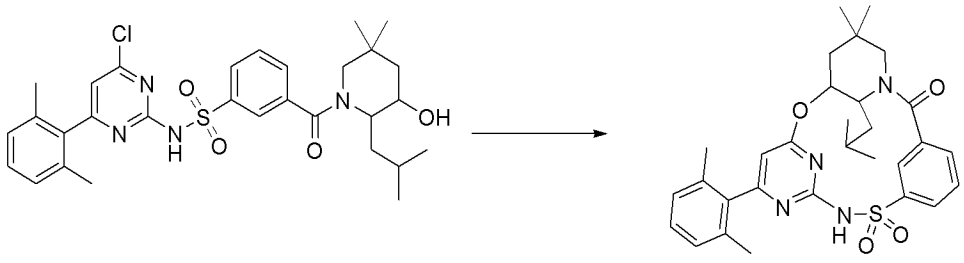


Диастереомер 1 Диастереомер 1

[00737] В перемешиваемый раствор 2-изобутил-5,5-диметилпиперидин-3-ола, диастереомер 1 (18 мг, 0,0971 ммоль), и ТЭА (145,20 мг, 200 мкл, 1,4349 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0°С по каплям добавляли раствор 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоилхлорида (55 мг, 0,1008 ммоль) в ДХМ (2 мл). После завершения добавления перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Гасили реакцию 1 М водной хлороводородной кислотой (2 мл) и водой (10 мл). Добавляли 5 мл ДХМ и разделяли два слоя. Экстрагировали водный слой ДХМ (2×20 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-40% смесей гексаны-ацетон с получением *N*-[4-хлор-6-(2,6-

диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-(3-гидрокси-2-изобутил-5,5-диметилпиперидин-1-карбонил)бензолсульфонамида (48 мг, 80%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 584,2224, эксперимент 585,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 6,3 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 10: 18-(2,6-диметилфенил)-5,5-диметил-22-(2-метилпропил)-2-окса-14λ⁶-тиа-7,15,17,20-тетраазатетрацикло[14,3.1,13,7,19,13]докоза-1(20),9(21),10,12,16,18-гексаен-8,14,14-трион (соединение 232)

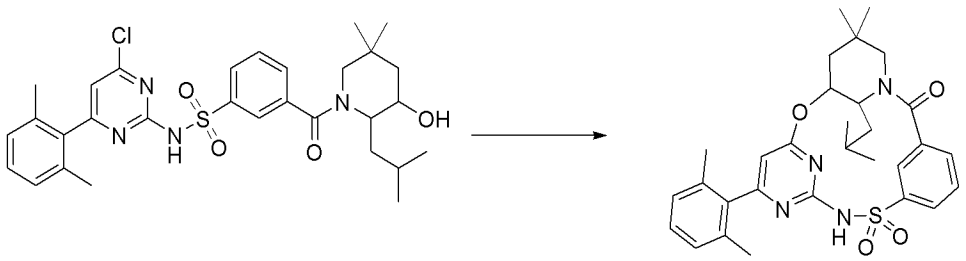


Диастереомер 1

[00738] В перемешиваемый раствор *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-(3-гидрокси-2-изобутил-5,5-диметилпиперидин-1-карбонил)бензолсульфонамида, диастереомер 1 (48 мг, 0,0820 ммоль), в безводном ДМФА (5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота за один раз добавляли гидрид натрия (32,797 мг, 60% (масс./масс.), 0,8200 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов. После охлаждения до 0°C гасили реакцию 10% водной лимонной кислотой (5 мл). Добавляли воду (60 мл) и экстрагировали продукт этилацетатом (3×40 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-40% смесей гексаны-ацетон с получением 18-(2,6-диметилфенил)-5,5-диметил-22-(2-метилпропил)-2-окса-14λ⁶-тиа-7,15,17,20-тетраазатетрацикло[14,3.1,13,7,19,13]докоза-1(20),9(21),10,12,16,18-гексаен-8,14,14-триона (11 мг, 23%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,28-7,16 (m, 1H), 7,15-7,04 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,22 (d, *J*=13,1 Гц, 1H), 3,13-2,97 (m, 1H), 2,69 (d, *J*=13,3 Гц, 1H), 2,01-1,77 (m, 7H), 1,53-1,49 (m, 1H), 1,29 -1,18 (m, 6H), 1,03 (s, 3H), 0,58 (d, *J*=5,2 Гц, 3H), 0,26 (d, *J*=5,2 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 548,2457, эксперимент 549,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,68 минуты; способ ЖХ S.

Пример 130: Получение соединения 233

Стадия 1: 18-(2,6-диметилфенил)-5,5-диметил-22-(2-метилпропил)-2-окса-14λ⁶-тиа-7,15,17,20-тетраазатетрацикло[14,3.1,13,7,19,13]докоза-1(20),9(21),10,12,16,18-гексаен-8,14,14-трион (соединение 233)

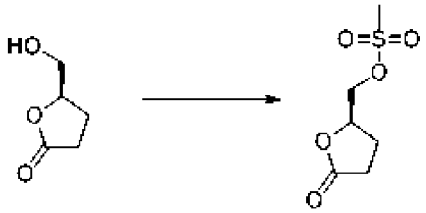


Диастереомер 2

[00739] В перемешиваемый раствор *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-(3-гидрокси-2-изобутил-5,5-диметилпиперидин-1-карбонил)бензолсульфонамида, диастереомер 2, который получали способом, аналогичным тому, что описан выше для диастереомера 1 (104 мг, 0,1777 ммоль), в безводном ДМФА (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота за один раз добавляли гидрид натрия (71,073 мг, 60% (масс./масс.), 1,7770 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 8 часов. После охлаждения до 0°C гасили реакцию 10% водной лимонной кислотой (20 мл). Добавляли воду (50 мл) и экстрагировали продукт этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (2×25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-35% смесей гексаны-ацетон с получением 18-(2,6-диметилфенил)-5,5-диметил-22-(2-метилпропил)-2-окса-14λ^6-тиа-7,15,17,20-тетраазатетрацикло[14,3.1,13,7,19,13]докоза-1(20),9(21),10,12,16,18-гексаен-8,14,14-триона (72 мг, 72%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 548,2457, эксперимент 549,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,76 минуты; способ ЖХ Т. ^{1}Н ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 8,00-7,90 (m, 1H), 7,75-7,63 (m, 2H), 7,32-7,19 (m, 1H), 7,18-7,07 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,53-5,37 (m, 1H), 4,22-4,08 (m, 1H), 4,07-3,97 (m, 1H), 2,77 (d, *J*=13,6 Гц, 1H), 2,14-1,66 (m, 9H), 1,12 (m, 7H), 0,92-0,78 (m, 1H), 0,68 (d, *J*=6,5 Гц, 3H), 0,04 (d, *J*=6,5 Гц, 3H).

Пример 131: Получение соединения 234

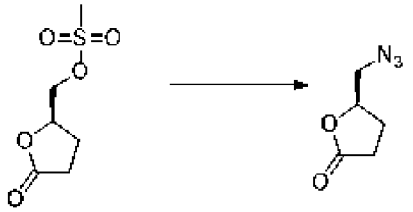
Стадия 1: [(2*R*)-5-оксотетрагидрофуран-2-ил]метил-метансульфонат



[00740] В раствор (5*R*)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-она (3 г, 25,836 ммоль) в дихлорметане (75 мл) добавляли триэтиламин (5,2272 г, 7,2 мл, 51,657 ммоль) при комнатной температуре и метансульфонилхлорид (3,8480 г, 2,6 мл, 33,592 ммоль) при комнатной температуре, а затем перемешивали полученную смесь при указанной температуре в течение 1 часа. Разбавляли полученную смесь дихлорметаном (25 мл) и гасили реакцию насыщенным водным раствором NaCl (50 мл). Дважды экстрагировали

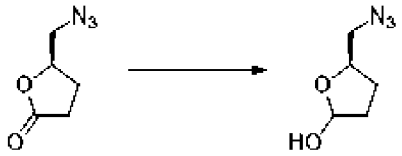
водный слой дихлорметаном (2X50 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка путем колоночной хроматографии на силикагеле (40 г, гептаны/этилацетат=1:3) приводила к получению [(2*R*)-5-оксотетрагидрофуран-2-ил]метил-метансульфоната (3,6 г, 72%) в виде бесцветного маслянистого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 4,85-4,70 (m, 1H), 4,50-4,38 (m, 1H), 4,35-4,27 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,72-2,51 (m, 2H), 2,48-2,32 (m, 1H), 2,23-2,07 (m, 1H).

Стадия 2: (5*R*)-5-(азидометил)тетрагидрофуран-2-он



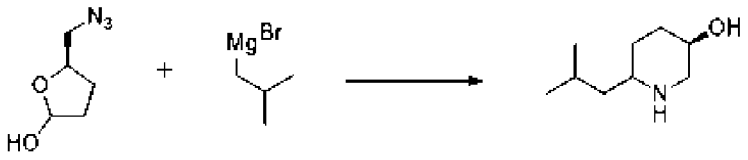
[00741] В раствор [(2*R*)-5-оксотетрагидрофуран-2-ил]метил-метансульфоната (3,6 г, 13,888 ммоль) в диметилформамиде (69 мл) добавляли азид натрия (1,4 г, 21,535 ммоль) при комнатной температуре, а затем перемешивали полученную смесь при 90°C в течение 2 часов. Гасили реакцию водой (50 мл) при 0°C. Экстрагировали водный слой диэтиловым эфиром (2×50 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка путем колоночной хроматографии на силикагеле (40 г, гептан/EtOAc=1:3) приводила к получению (5*R*)-5-(азидометил)тетрагидрофуран-2-она (1,35 г, 69%) в виде прозрачного маслянистого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 4,74-4,55 (m, 1H), 3,66-3,56 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 1H), 2,74-2,45 (m, 2H), 2,40-2,22 (m, 1H), 2,17-1,97 (m, 1H).

Стадия 3: (5*R*)-5-(азидометил)тетрагидрофуран-2-ол



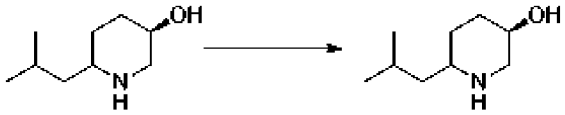
[00742] В раствор (-70°C) (5*R*)-5-(азидометил)тетрагидрофуран-2-она (1,8 г, 12,754 ммоль) в тетрагидрофуране (5,4 мл) медленно добавляли раствор гидрида диизобутилалюминия (13 мл, 1 М, 13,000 ммоль) в гексанах. Перемешивали смесь в течение 45 минут при -70°C. Добавляли еще одну порцию раствора гидрида диизобутилалюминия (3,9 мл, 1 М, 3,9000 ммоль) в гексанах и перемешивали смесь при - 60°C в течение по меньшей мере 6 часов. Затем гасили реакцию, добавляя воду (5 мл) при -60°C при интенсивном перемешивании. Оставляли нагреваться до комнатной температуры и добавляли 0,5 М HCl (75 мл) и дихлорметан (200 мл). Отделяли органический слой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (40 г, этилацетат) с получением (5*R*)-5-(азидометил)тетрагидрофуран-2-ола (1,02 г, 56%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

Стадия 4: (3*R*)-6-изобутилпиперидин-3-ол



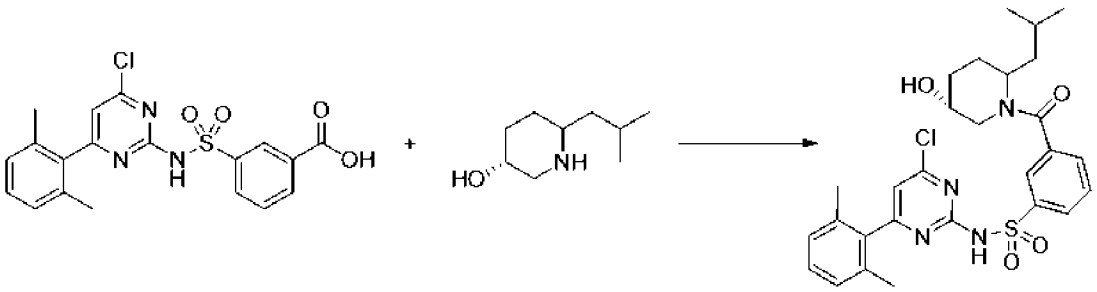
[00743] В раствор (5*R*)-5-(азидометил)тетрагидрофуран-2-ола (1,3 г, 9,0818 ммоль) в метаноле (26 мл) добавляли триметилфосфин (19 мл, 1 М, 19,000 ммоль) в толуоле в атмосфере азота. После израсходования исходного вещества (обнаруживали путем ТСХ, элюент: гептан/EtOAc=1/1, об./об.) и образованием промежуточного имина (обнаруживали путем ТСХ, элюент: EtOAc/MeOH=10/1, об./об.) концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении и дважды упаривали остаток совместно с толуолом (10 мл). Собирали продукт в смеси безводного тетрагидрофурана (26 мл) и толуола (26 мл), а затем добавляли бромид изобутилмагния (23 мл, 2 М, 46,000 ммоль) в диэтиловом эфире при 0°C в атмосфере азота. После израсходования промежуточного имина гасили реакцию насыщенным NH_4Cl (75 мл). Экстрагировали водный слой этилацетатом (3х 50 мл), сушили объединенные органические фазы над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Растворяли неочищенный остаток в растворе HCl в метаноле (5 мл, 3 М, 15,000 ммоль), а затем перемешивали в течение 2 часов, после чего концентрировали в вакууме, после чего очищали путем обращенно-фазовой хроматографии (100 г, сначала 100% H_2O (0,1% муравьиной кислоты) и до 50% CH_3CN (0,1% МК)) с получением (3*R*)-6-изобутилпиперидин-3-ола (гидрохлоридная соль) (160 мг, 9%) в виде коричневатого твердого вещества; ИЭР-МС *m/z* расчет 157,14667, эксперимент 158,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,74 минуты; способ ЖХ U.

Стадия 5: (3*R*)-6-изобутилпиперидин-3-ол



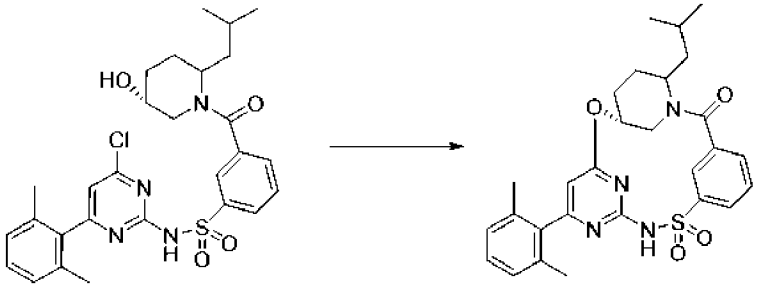
[00744] Растворяли две объединенные партии (3*R*)-6-изобутилпиперидин-3-ола (гидрохлоридная соль) (212 мг, 1,0944 ммоль) в метаноле (5 мл). Удаляли растворитель и концентрировали при пониженном давлении. Сушили полученное коричневатое маслянистое вещество в глубоком вакууме в течение ночи с получением (3*R*)-6-изобутилпиперидин-3-ола (гидрохлоридная соль) (190 мг, 87%) в виде коричневатого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,34 (ушир.s, 1H), 3,86 (ушир.s, 1H), 3,01-2,83 (m, 3H), 1,84-1,51 (m, 5H), 1,49-1,17 (m, 3H), 0,87 (d, *J*=6,8 Гц, 3H), 0,84 (d, *J*=6,5 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 157,14667, эксперимент 158,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,75 минуты; способ ЖХ U.

Стадия 6: *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-[(5*R*)-5-гидрокси-2-изобутилпиперидин-1-карбонил]бензолсульфонамид



[00745] В раствор 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойной кислоты (378 мг, 0,9046 ммоль) в безводном ДХМ (2 мл) добавляли тионилхлорид (6,5240 г, 4 мл, 54,837 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 45°C в течение 40 часов. Анализ ЖХМС показывал полную конверсию исходного вещества. Удаляли летучие вещества в вакууме. Растворяли остаток в безводном ДХМ (5 мл), после чего по каплям добавляли в раствор (3*R*)-6-изобутилпиперидин-3-ола (гидрохлоридная соль) (190 мг, 0,9024 ммоль) и триэтиламина (290,40 мг, 0,4 мл, 2,8698 ммоль) в безводном ДХМ (5 мл) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Гасили реакцию 10% лимонной кислотой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-50% ацетона в гексане с получением *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-[(5*R*)-5-гидрокси-2-изобутилпиперидин-1-карбонил]бензолсульфонамида (359 мг, 26%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 556,1911, эксперимент 557,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 6,0 минуты (способ ЖХ S).

Стадия 7: (3*R*)-18-(2,6-диметилфенил)-6-(2-метилпропил)-2-окса-14λ⁶-тиа-7,15,17,20-тетраазатетрацикло[14,3.1,13,7,19,13]докоза-1(20),9(21),10,12,16,18-гексаен-8,14,14-трион (соединение 234)

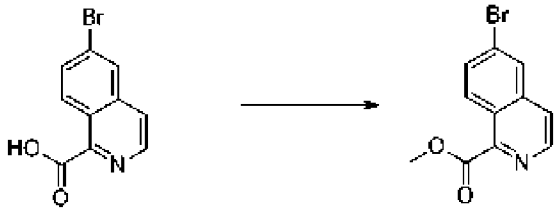


[00746] В раствор *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-[(5*R*)-5-гидрокси-2-изобутилпиперидин-1-карбонил]бензолсульфонамида (359 мг, 0,2320 ммоль) в безводном ДМФА (20 мл) добавляли NaH (198 мг, 60% (масс./масс.), 4,9505 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Гасили реакцию 10% лимонной кислотой (30 мл). Экстрагировали водный раствор этилацетатом (3×30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-50% ацетона в гексане с

получением (3R)-18-(2,6-диметилфенил)-6-(2-метилпропил)-2-окса-14λ^6-тиа-7,15,17,20-тетраазатетрацикло[14,3.1,13,7,19,13]докоза-1(20),9(21),10,12,16,18-гексаен-8,14,14-триона (47,4 мг, 38%) в виде белого порошка. ИЭР-МС *m/z* расчет 520,2144, эксперимент 521,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,68 минуты; способ ЖХ W. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,26 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,80-4,65 (m, 1H), 3,68 (d, *J*=12,2 Гц, 1H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,16-1,96 (m, 9H), 1,80 (ddd, *J*=14,0, 9,6, 5,2 Гц, 2H), 1,50 (dq, *J*=13,1, 6,6 Гц, 1H), 1,43-1,32 (m, 1H), 1,02 (d, *J*=6,5 Гц, 3H), 0,94 (d, *J*=6,6 Гц, 3H).

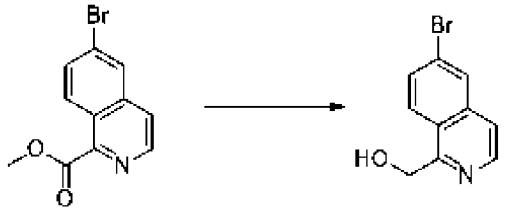
Пример 132: Получение соединения 235 и соединения 236

Стадия 1: метил-6-бромизохинолин-1-карбоксилат



[00747] В смесь 6-бромизохинолин-1-карбоновой кислоты (10 г, 39,672 ммоль), хлороводородной кислоты (33 мл, 3 М, 99,000 ммоль) и MeOH (134,47 г, 170 мл, 4,1967 ммоль) добавляли серную кислоту (3,3 мл, 18 М, 59,400 ммоль) и кипятили реакционную смесь с обратным холодильником в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. К остатку добавляли этилацетат (275 мл) и дважды промывали смесь насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл), затем солевым раствором (50 мл). Сушили органическую фазу над сульфатом натрия, фильтровали, затем концентрировали с получением метил-6-бромизохинолин-1-карбоксилата (8,54 г, 81%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 264,97385, эксперимент 266,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,87 минуты; способ ЖХ K.

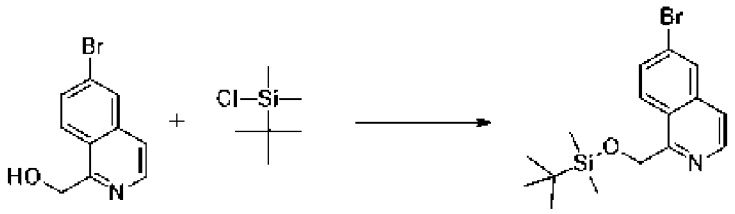
Стадия 2: (6-бром-1-изохинолил)метанол



[00748] В раствор метил-6-бромизохинолин-1-карбоксилата (3 г, 11,274 ммоль) в метаноле (75 мл) по частям добавляли боргидрид натрия (940 мг, 24,846 ммоль) при 0°C в атмосфере азота и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. За ночь взаимодействие не завершалось. Добавляли дополнительную порцию боргидрида натрия (430 мг, 11,366 ммоль) при 0°C, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часа. Гасили реакцию, добавляя ацетон (15 мл), и перемешивали реакционную смесь в течение 15 минут. Выпаривали растворитель и разделяли остаток в воде (75 мл) и этилацетате (200 мл). Экстрагировали водный слой этилацетатом (100 мл) и промывали объединенные органические слои солевым раствором (75 мл), сушили над

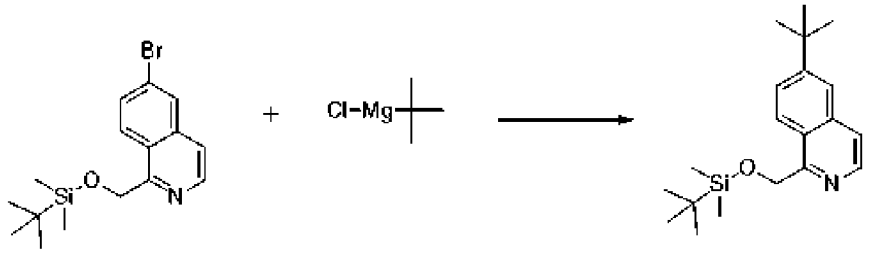
сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали растворитель. Очищали неочищенное вещество путем флэш-хроматографии на силикагеле, 40 г, элюируя 40%-80% смесями EtOAc-гептан с получением (6-бром-1-изохинолил)метанола (1,49 г, 56%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 236,97893, эксперимент 238,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,2 минуты; способ ЖХ K.

Стадия 3: (6-бром-1-изохинолил)метокси-*трет*-бутилдиметилсилан



[00749] Обрабатывали раствор (6-бром-1-изохинолил)метанола (4,55 г, 19,111 ммоль) в ДМФА (150 мл) имидазолом (1,6 г, 23,503 ммоль) и *трет*-бутилдиметилсилилхлоридом (3,17 г, 21,032 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение ночи. Добавляли воду (300 мл) и этилацетат (200 мл). Отделяли органическую фазу и экстрагировали водную фазу этилацетатом (2×200 мл). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (150 мл) и сушили сульфатом натрия. После завершения фильтрования выпаривали растворитель, а затем упаривали совместно с гептаном для удаления следов ДМФА. Очищали неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле, 80 г, элюируя 10%-30% смесями EtOAc-гептан, с получением (6-бром-1-изохинолил)метокси-*трет*-бутилдиметилсилана (6,73 г, 100%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,44 (d, *J*=5,9 Гц, 1H), 8,36 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 8,00 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,69 (dd, *J*=9,1, 2,1 Гц, 1H), 7,51 (d, *J*=5,6 Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,06 (s, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 351,0654, эксперимент 352,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,25 минуты; способ ЖХ K.

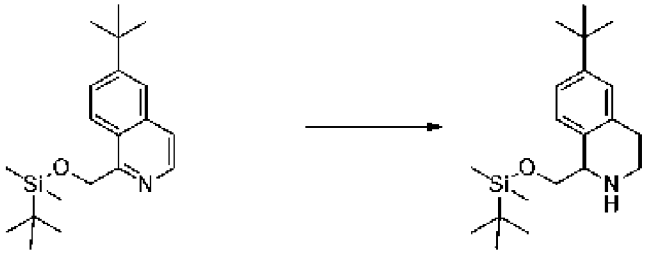
Стадия 4: *трет*-бутил-[(6-*трет*-бутил-1-изохинолил)метокси]диметилсилан



[00750] Продували азотом раствор дигидрата хлорида никеля (132 мг, 0,7970 ммоль), тетрафторбората 1,3-дициклогексилимидазолия (200 мг, 0,6247 ммоль) и (6-бром-1-изохинолил)метокси-*трет*-бутилдиметилсилана (1,4 г, 3,9734 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл). Охлаждали раствор до 0°C и по каплям добавляли *трет*-бутил(хлор)магний (12 мл, 1 М, 12,000 ммоль) в ТГФ. Перемешивали раствор на охлаждающей бане в течение 1 часа. Выливали раствор в перемешиваемую смесь EtOAc (120 мл) и насыщенного водного NH4Cl (40 мл), и воды (20 мл) и перемешивали полученную смесь в течение 5 минут. Выделяли органическую фазу и экстрагировали водную фазу EtOAc (120 мл). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (60 мл) и сушили над сульфатом

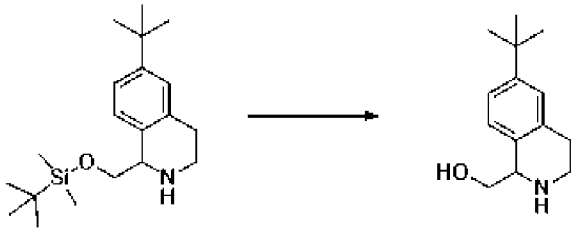
натрия, фильтровали и концентрировали. Получали 1,8 г неочищенного продукта в виде коричневого маслянистого вещества. Очищали неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле, 80 г, элюируя 10%-30% смесями EtOAc-гептан, с получением *трет*-бутил-[(6-*трет*-бутил-1-изохинолин)метокси]диметилсилана (275 мг, 21%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 329,2175, эксперимент 330,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,09 минуты; способ ЖХ K.

Стадия 5: *трет*-бутил-[(6-*трет*-бутил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метокси]диметилсилан



[00751] В раствор *трет*-бутил-[(6-*трет*-бутил-1-изохинолил)метокси]диметилсилана (750 мг, 2,2758 ммоль) в этаноле (40 мл) по частям добавляли оксид платины (330 мг, 1,4532 ммоль) в атмосфере азота. Продували раствор водородом, затем перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. Продували реакционную смесь азотом, затем фильтровали через Целит и концентрировали. Очищали неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле, 40 г, элюируя 30%-100% смесями EtOAc-гептан, с получением *трет*-бутил-[(6-*трет*-бутил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метокси]-диметилсилана (520 мг, 68%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,22-7,14 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,04 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 4,13 (q, *J*=7,2 Гц, 1H), 4,04 (dd, *J*=9,0, 3,7 Гц, 1H), 3,93-3,81 (m, 1H), 3,81-3,68 (m, 1H), 3,27-3,13 (m, 1H), 3,04-2,92 (m, 1H), 2,91-2,72 (m, 2H), 2,06 (s, 1H), 1,30 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), 0,08 (d, *J*=8,5 Гц, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 333,24878, эксперимент 334,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,94 минуты; способ ЖХ K.

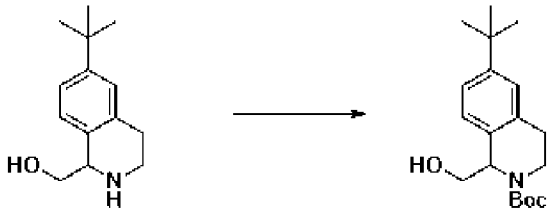
Стадия 6: (6-*трет*-бутил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метанол



[00752] В раствор *трет*-бутил-[(6-*трет*-бутил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метокси]диметилсилана (720 мг, 2,1584 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли раствор TBAF (3,2 мл, 1 М, 3,2000 ммоль) в ТГФ. Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь, затем разбавляли EtOAc (120 мл). Добавляли воду (60 мл). Отделяли органическую фазу, затем дважды экстрагировали водную фазу EtOAc (15 мл). Объединяли органические фазы и сушили над сульфатом натрия. Фильтровали раствор и концентрировали с получением 590 мг неочищенного (6-

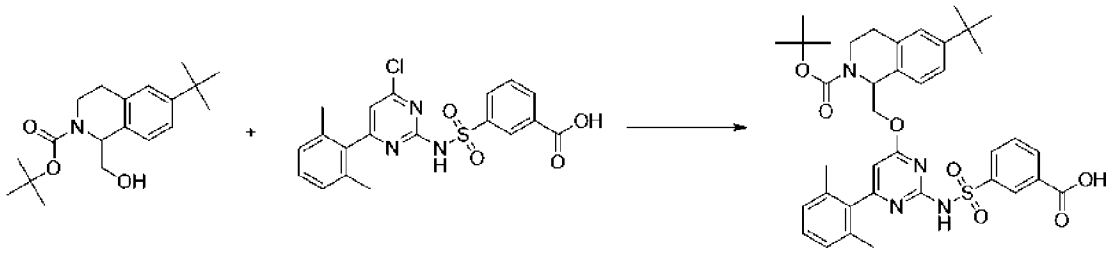
трет-бутил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метанола в виде бледно-коричневого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 219,16231, эксперимент 220,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,56 минуты; способ ЖХ К.

Стадия 7: *трет*-бутил-6-*трет*-бутил-1-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбоксилат



[00753] В раствор неочищенного (6-*трет*-бутил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метанола (200 мг, 0,9119 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли триэтиламин (217,80 мг, 0,3 мл, 2,1524 ммоль) и охлаждали раствор на ледяной бане. Добавляли ди-*трет*-бутил-дикарбонат (310 мг, 1,4204 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Разбавляли реакционную смесь 5% водным бикарбонатом натрия (50 мл) и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2×50 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле, 40 г, элюируя 10%-50% смесями EtOAc-гептан, с получением *трет*-бутил-6-*трет*-бутил-1-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбоксилата (77 мг, 26%) в виде бежевого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,23 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,19-7,08 (m, 2H), 5,26 (ушир.s, 1H), 3,86 (ушир.s, 3H), 3,44 (ушир.s, 1H), 3,00-2,67 (m, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,30 (s, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 319,21475, эксперимент 264,2 $(M-56+1)^+$; время удерживания: 2,17 минуты; способ ЖХ К.

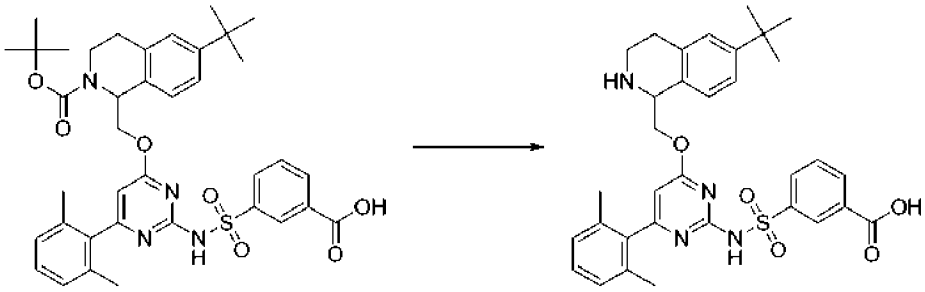
Стадия 8: 3-[[4-[(2-*трет*-бутоксикарбонил-6-*трет*-бутил-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-1-ил)метокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00754] Растворяли *трет*-бутил-6-*трет*-бутил-1-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбоксилат (77 мг, 0,2410 ммоль) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (110 мг, 0,2632 ммоль) в ТГФ (2 мл). Добавляли *трет*-бутоксид натрия (70 мг, 0,7284 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединяли органические фазы и промывали водой (25 мл) и солевым раствором (15 мл), и сушили над сульфатом натрия. Фильтровали остаток и концентрировали, затем очищали путем хроматографии на

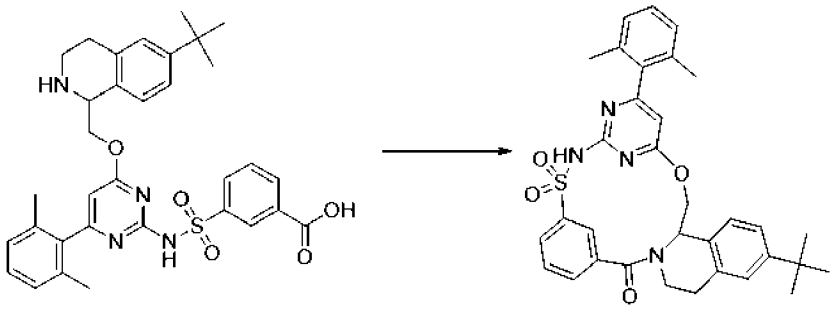
силикагеле, 12 г, элюируя смесями 20%-50%-100% смесями EtOAc-гептан, затем другим способом хроматографии, 12 г, элюируя 40%-100% смесями EtOAc-гептан, с получением 3-[[4-[(2-*трет*-бутоксикарбонил-6-трет-бутил-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-1-ил)метокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (23 мг, 14%) в виде беловатого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 700,2931, эксперимент 701,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,33 минуты; способ ЖХ К. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,85-8,59 (m, 2H), 8,20 (ушир.s, 1H), 8,09 (ушир.s, 1H), 7,40-7,28 (m, 2H), 7,24-7,14 (m, 2H), 7,09 (t, *J*=8,4 Гц, 3H), 6,13 (d, *J*=6,2 Гц, 1H), 5,55 (d, *J*=15,9 Гц, 1H), 4,61 (ушир.s, 1H), 4,42-4,21 (m, 1H), 4,00 (d, *J*=13,2 Гц, 1H), 3,51-3,30 (m, 1H), 3,28-3,10 (m, 1H), 3,02-2,85 (m, 1H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,15-2,02 (m, 6H), 1,50-1,35 (m, 9H), 1,32 (s, 9H).

Стадия 9: 3-[[4-[(6-*трет*-бутил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



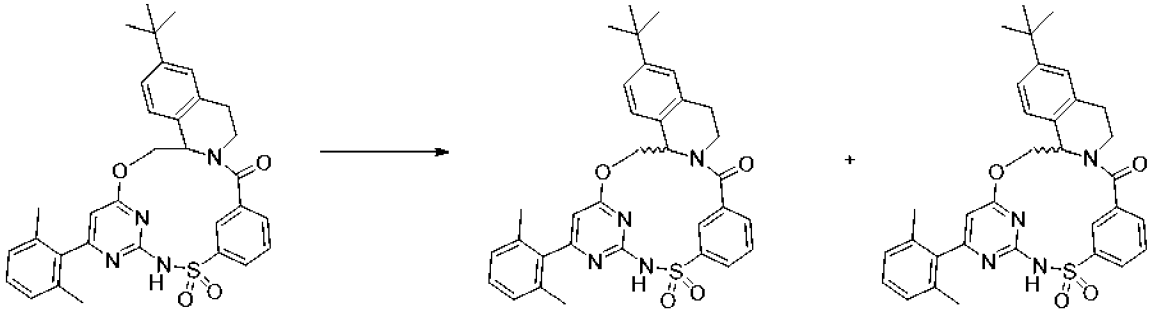
[00755] Растворяли 3-[[4-[(2-*трет*-бутоксикарбонил-6-*трет*-бутил-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-1-ил)метокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (23 мг, 0,0328 ммоль) в диоксане (2 мл). Обрабатывали раствор хлороводородной кислотой (0,2 мл, 4 М, 0,8000 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Взаимодействие не завершалось. Добавляли хлороводородную кислоту (0,5 мл, 4 М, 2,0000 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Взаимодействие продолжалось. Перемешивали еще 2 часа. Взаимодействие не происходило. Добавляли хлороводородную кислоту (0,5 мл, 4 М, 2,0000 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Концентрировали реакционную смесь с получением неочищенной 3-[[4-[(6-*трет*-бутил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (20,9 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 600,2406, эксперимент 601,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,82 минуты. Способ ЖХ К.

Стадия 10: 8-*трет*-бутил-17-(2,6-диметилфенил)-14-окса-21λ^6-тиа-3,18,20,27-тетраазапентацикло[20,3.1,115,19,03,12,06,11]гептакоза-1(26),6(11),7,9,15(27),16,18,22,24-нонаен-2,21,21-трион



[00756] Растворяли неочищенную 3-[[4-[(6-*трет*-бутил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (21 мг, 0,0330 ммоль) в ДМФА (2 мл). Добавляли триэтиламин (36,300 мг, 50 мкл, 0,3587 ммоль) и HATU (14 мг, 0,0368 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Разбавляли реакционную смесь водой (25 мл) и EtOAc (30 мл). Отделяли органическую фазу и экстрагировали водную фазу EtOAc (25 мл). Объединяли органические фазы и промывали водой (20 мл) и солевым раствором (15 мл). Сушили органическую фазу над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле, 4 г, элюируя 30%-70% смесями EtOAc-гептан, с получением рацемата 8-*трет*-бутил-17-(2,6-диметилфенил)-14-окса-21λ^6-тиа-3,18,20,27-тетраазапентацикло[20,3.1,115,19,03,12,06,11]гептакоза-1(26),6(11),7,9,15(27),16,18,22,24-нонаен-2,21,21-триона (7,24 мг, 34%) в виде беловатого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 582,2301, эксперимент 583,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,41 минуты; способ ЖХ U. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,77 (s, 1H), 7,86 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,74 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,56 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,11 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,03 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,48 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,62 (dd, *J*=10,7, 4,0 Гц, 1H), 4,81-4,73 (m, 1H), 4,69 (dd, *J*=12,2, 4,6 Гц, 1H), 4,37 (t, *J*=10,9 Гц, 1H), 3,83-3,66 (m, 1H), 3,44-3,31 (m, 1H), 3,29-3,15 (m, 1H), 2,91 (d, *J*=16,1 Гц, 1H), 2,14 (s, 6H), 1,30-1,23 (s, 9H).

Стадия 11: 8-*трет*-бутил-17-(2,6-диметилфенил)-14-окса-21λ^6-тиа-3,18,20,27-тетраазапентацикло[20,3.1,115,19,03,12,06,11]гептакоза-1(26),6(11),7,9,15(27),16,18,22,24-нонаен-2,21,21-трион, энантиомер 1 (соединение 236), и 8-*трет*-бутил-17-(2,6-диметилфенил)-14-окса-21λ^6-тиа-3,18,20,27-тетраазапентацикло[20,3.1,115,19,03,12,06,11]гептакоза-1(26),6(11),7,9,15(27),16,18,22,24-нонаен-2,21,21-трион, энантиомер 2 (соединение 235)

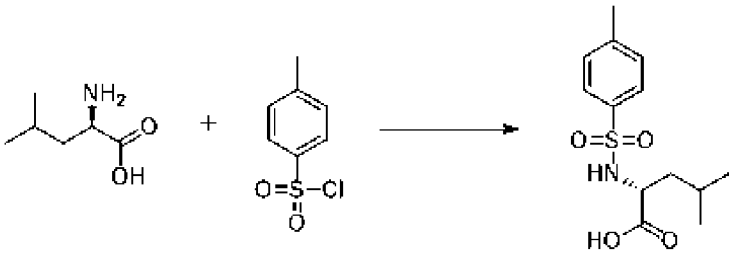


[00757] Разделяли рацемат 8-*трет*-бутил-17-(2,6-диметилфенил)-14-окса-21λ^6-тиа-

3,18,20,27-тетраазапентацикло[20,3.1,115,19,03,12,06,11]гептакоза-1(26),6(11),7,9,15(27),16,18,22,24-нонаен-2,21,21-триона (7,2 мг, 0,01236 ммоль) способом нормально-фазовой СФХ-МС на колонке AS-H (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), реализуемой Chiral Technologies (№ партии: 20945) с двойным градиентом 5-40% подвижной фазы B в течение 17,5 минуты. Подвижная фаза A=CO_2. Подвижная фаза B=MeOH (20 мМ NH_3). Расход=5-15% MeOH [20 мМ NH_3] 80 мл/мин, 15-80% MeOH [20 мМ NH_3] 40 мл/мин. Объем пробы=переменный, и температура колонки=40°C, с получением энантиомера 1, 8-*трет*-бутил-17-(2,6-диметилфенил)-14-окса-21λ^6-тиа-3,18,20,27-тетраазапентацикло[20,3.1,115,19,03,12,06,11]гептакоза-1(26),6(11),7,9,15(27),16,18,22,24-нонаен-2,21,21-триона (2,7 мг, 75%); ИЭР-МС *m/z* расчет 582,2301, эксперимент 583,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,79 минуты; способ ЖХМС I, и энантиомера 2, 8-*трет*-бутил-17-(2,6-диметилфенил)-14-окса-21λ^6-тиа-3,18,20,27-тетраазапентацикло[20,3.1,115,19,03,12,06,11]гептакоза-1(26),6(11),7,9,15(27),16,18,22,24-нонаен-2,21,21-триона (2,8 мг, 77%); ИЭР-МС *m/z* расчет 582,2301, эксперимент 583,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,79 минуты; способ ЖХ I.

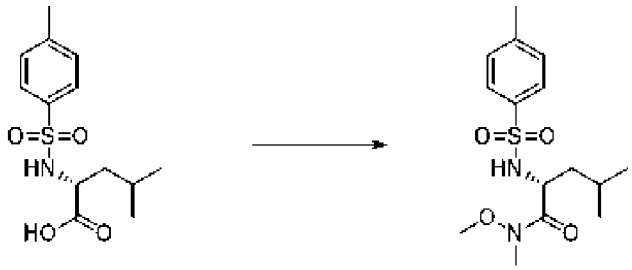
Пример 133: Получение соединения 237

Стадия 1: (2*R*)-4-метил-2-(*n*-толуилсульфониламино)пентановая кислота



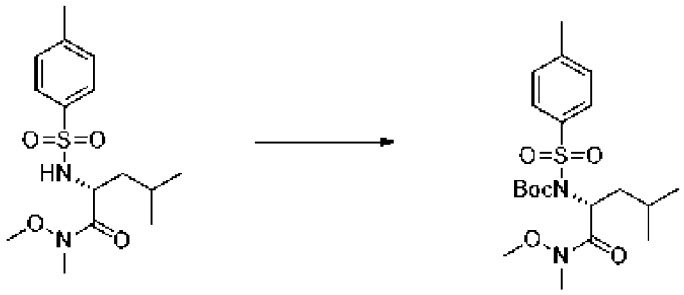
[00758] Растворяли (2*R*)-2-амино-4-метилпентановую кислоту (18 г, 137,22 ммоль) в воде (280 мл) и добавляли NaOH (16,6 г, 415,03 ммоль). После растворения всех твердых веществ добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (31,5 г, 165,23 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 60°C в течение 3 дней. Реакционная смесь превращалась в прозрачный раствор. Через три дня охлаждали реакционную смесь до 0°C и добавляли концентрированную HCl до достижения pH 1. Оставляли реакционную смесь перемешиваться на 30 минут при 0°C и отфильтровывали осадок с получением (2*R*)-4-метил-2-(*n*-толуилсульфониламино)пентановой кислоты (21 г, 51%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) d 7,74 (d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,28 (d, *J*=7,9 Гц, 2H), 5,18-5,01 (m, 1H), 4,00-3,80 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,83-1,66 (m, 1H), 1,59-1,43 (m, 2H), 0,85 (dd, *J*=18,6, 6,5 Гц, 6H).

Стадия 2: (2*R*)-*N*-метокси-*N*,4-диметил-2-(*n*-толуилсульфониламино)-пентанамид



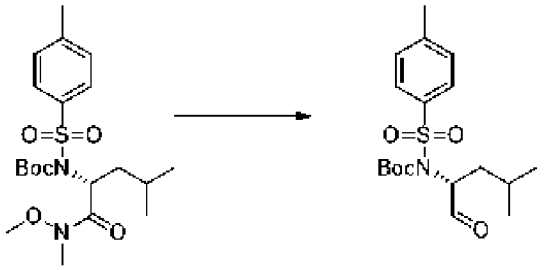
[00759] Растворяли (2*R*)-4-метил-2-(*n*-толуилсульфониламино)пентановую кислоту (21 г, 73,592 ммоль), *N*-метоксиметанамин (гидрохлоридная соль) (10,9 г, 111,74 ммоль) и DIPEA (38,1 г, 51,348 мл, 294,79 ммоль) в ДМФА (370 мл) и добавляли HATU (56,01 г, 147,31 ммоль). Перемешивали смесь в течение 15 минут, затем добавляли воду (800 мл). Экстрагировали органический слой EtOAc (350 мл), затем промывали объединенные органические слои солевым раствором (5x 100 мл) и сушили над сульфатом натрия, затем концентрировали. Наносили неочищенный остаток в сухом виде в силикагель и очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием 0-40% смесей гексаны:EtOAc в качестве элюента. Собирали соответствующие фракции с получением (2*R*)-*N*-метокси-*N*,4-диметил-2-(*n*-толуилсульфониламино)пентанамида (18,6 г, 73%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 328,1457, эксперимент 329,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,96 минуты; способ ЖХ T.

Стадия 3: *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[метокси(метил)карбамоил]-3-метилбутил]-*N*-(*n*-толуилсульфонил)карбамат



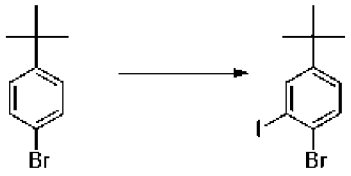
[00760] В раствор (2*R*)-*N*-метокси-*N*,4-диметил-2-(*n*-толуилсульфониламино)-пентанамида (5,07 г, 15,437 ммоль) в ACN (50 мл) добавляли *трет*-бутоксикарбонил-*трет*-бутил-карбонат (5,2 г, 23,826 ммоль) и DMAP (220 мг, 1,8008 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, затем концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-50% этилацетата в гексане (120 г колонка) с получением *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[метокси(метил)карбамоил]-3-метилбутил]-*N*-(*n*-толуилсульфонил)карбамата (6,75 г, 100%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 428,19812, эксперимент 429,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 5,83 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 4: *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-формил-3-метилбутил]-*N*-(*n*-толуилсульфонил)карбамат



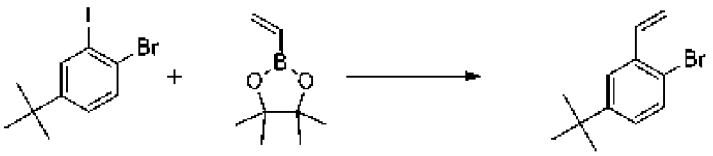
[00761] В раствор *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[метокси(метил)карбамоил]-3-метилбутил]-*N*-(*п*-толуилсульфонил)карбамата (8,98 г, 20,955 ммоль) в безводном ДХМ (100 мл) добавляли DIBAL-H (42 мл, 1 М, 42,000 ммоль) в толуоле при -78°С. Перемешивали реакционную смесь при указанной температуре в течение 1 минуты, затем гасили реакцию метанолом (10 мл). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры. Добавляли насыщенный тартрат калия-натрия (100 мл). Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа, пока оба слоя не становились прозрачными. Разделяли два слоя. Экстрагировали водный слой ДХМ (2×100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-формил-3-метилбутил]-*N*-(*п*-толуилсульфонил)-карбамата (8,94 г, 88%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 369,16098, эксперимент 370,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 5,44 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 5: 1-бром-4-*трет*-бутил-2-йодбензол



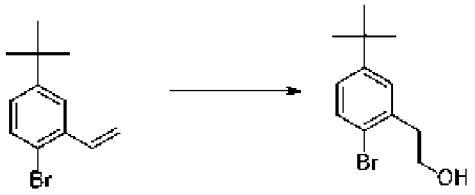
[00762] В раствор 1-бром-4-*трет*-бутилбензола (150 г, 703,85 ммоль) в ТФУК (1,5000 л) по частям добавляли NIS (166,27 г, 739,04 ммоль) при комнатной температуре. Оставляли реакционную смесь перемешиваться на 6 часов, после чего удаляли летучие вещества выпариванием. Разбавляли неочищенный остаток водой (800 мл) и EtOAc (800 мл). Трижды экстрагировали водный слой EtOAc (3×1 л). Промывали объединенные органические слои бикарбонатом натрия (1 л), водой (1 л) и солевым раствором (1 л), затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Растворяли полученный неочищенный остаток в гексанах и пропускали через подложку с силикагелем. Трижды промывали подложку с силикагелем гексанами (3х 800 мл), концентрировали полученный остаток с получением 1-бром-4-*трет*-бутил-2-йодбензола (235,93 г, 99%). ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,84 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,68-7,44 (m, 1H), 7,23-7,07 (m, 1H), 1,27 (s, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 337,91672, ионизацию не наблюдали, время удерживания: 3,92 минуты; способ ЖХ T.

Стадия 6: 1-бром-4-*трет*-бутил-2-винилбензол



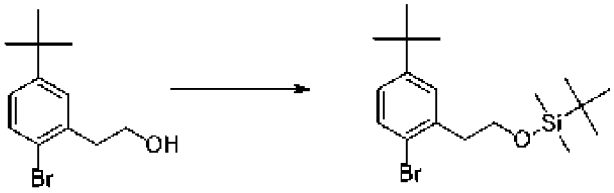
[00763] Растворяли 1-бром-4-*трет*-бутил-2-йодбензол (53,7 г, 158,40 ммоль) и пинаколовый эфир винилбороновой кислоты (29,36 г, 190,63 ммоль) в ДМФА (735 мл) и добавляли карбонат калия (65,87 г, 476,61 ммоль). Дегазировали раствор в течение 10 минут, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (5,85 г, 7,9950 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 60°C в течение ночи. Гасили реакцию водой (150 мл), затем концентрировали до объема ~300 мл. Добавляли дополнительное количество воды (700 мл) и экстрагировали водный слой EtOAc (3×200 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (5×100 мл), затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенный остаток на пробке с силикагелем, элюируя 5% смесью гексан:EtOAc, с получением 1-бром-4-*трет*-бутил-2-винилбензола (30,63 г, 77%) в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) d 7,57 (s, 1H), 7,47 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,17 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,06 (dd, *J*=17,5, 11,0 Гц, 1H), 5,71 (d, *J*=17,5 Гц, 1H), 5,36 (d, *J*=11,0 Гц, 1H), 1,33 (s, 9H).

Стадия 7: 2-(2-бром-5-*трет*-бутилфенил)этанол



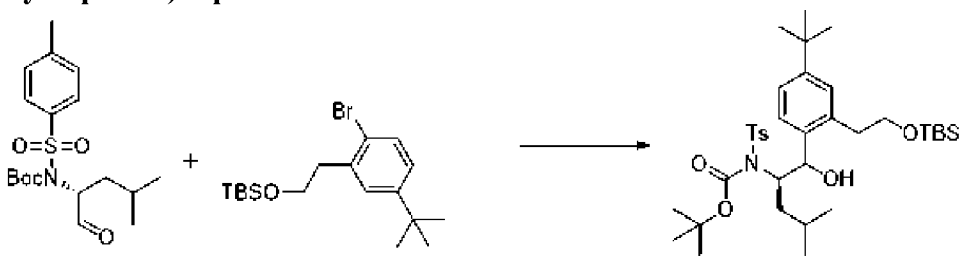
[00764] Растворяли 1-бром-4-*трет*-бутил-2-винилбензол (30,63 г, 96,058 ммоль) в ТГФ (100 мл) и охлаждали до 0°C. Медленно добавляли комплекс диметилсульфид-боран (48,000 мл, 2 М, 96,000 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться на ночь. Охлаждали реакционную смесь до 0°C, затем медленно добавляли воду (75 мл). Затем добавляли NaOH (58 мл, 2 М, 116,00 ммоль) и пероксид водорода (110 г, 30% (масс./масс.), 970,17 ммоль) и нагревали реакционную смесь до комнатной температуры, и перемешивали в течение 1 часа 45 минут. Разделяли слои и трижды экстрагировали водный слой ДХМ (50 мл). Сушили органический слой над сульфатом натрия и концентрировали. Наносили неочищенный остаток в сухом виде в силикагель и очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием 0-30% смесей гексан:EtOAc в качестве элюента с получением 2-(2-бром-5-*трет*-бутилфенил)этанола (16,31 г, 63%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,47 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,19-7,07 (m, 1H), 3,89 (t, *J*=6,9 Гц, 2H), 3,03 (t, *J*=6,9 Гц, 2H), 1,30 (s, 9H).

Стадия 8: 2-(2-бром-5-*трет*-бутилфенил)этокси-*трет*-бутилдиметилсилан



[00765] Растворяли 2-(2-бром-5-*трет*-бутилфенил)этанол (16,31 г, 63,422 ммоль) в ДМФА (250 мл), затем добавляли имидазол (8,69 г, 127,65 ммоль) и TBSCl (19,07 г, 126,52 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь до ~50 мл растворителя, затем разбавляли 500 мл воды. Трижды экстрагировали органический слой EtOAc (125 мл), затем трижды промывали органический слой солевым раствором (50 мл). Сушили органический слой над сульфатом натрия и концентрировали. Наносили неочищенный остаток в сухом виде в силикагель и очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием 0-20% смесей гексаны:EtOAc в качестве элюента с получением 2-(2-бром-5-*трет*-бутилфенил)этокси-*трет*-бутилдиметилсилана (18,45 г, 74%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) d 7,43 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,10 (dd, *J*=8,4, 2,5 Гц, 1H), 3,84 (t, *J*=7,0 Гц, 1H), 2,96 (t, *J*=7,0 Гц, 1H), 1,29 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), -0,02 (s, 6H).

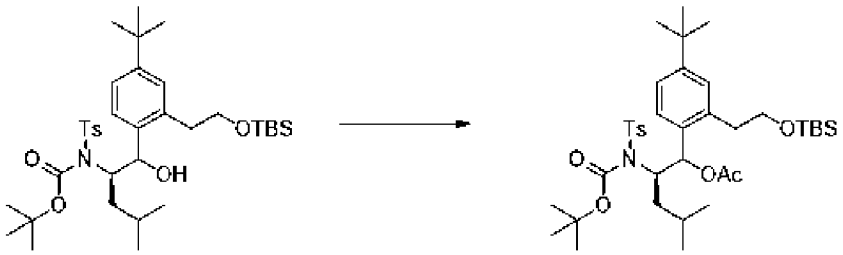
Стадия 9: *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[[4-*трет*-бутил-2-[2-[*трет*-бутил(диметил)-силил]оксиэтил]фенил]гидроксиметил]-3-метилбутил]-*N*-(*п*-толуилсульфонил)карбамат



[00766] В раствор 2-(2-бром-5-*трет*-бутилфенил)этокси-*трет*-бутилдиметилсилана (8,24 г, 22,185 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) по каплям добавляли nBuLi (9 мл, 2,5 М, 22,500 ммоль) в гексане при -78°C. Перемешивали реакционную смесь при указанной температуре в течение 1 часа. В реакционную смесь по каплям добавляли раствор *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-формил-3-метилбутил]-*N*-(*п*-толуилсульфонил)карбамата (8,94 г, 18,389 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) при -78°C. Перемешивали реакционную смесь при указанной температуре в течение 0,5 часа. Гасили реакцию насыщенным хлоридом аммония (150 мл) при -78°C. После нагревания до комнатной температуры добавляли насыщенный хлорид аммония (150 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой этилацетатом (2×150 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-30% этилацетата в гексане с получением *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[[4-*трет*-бутил-2-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтил]фенил]гидроксиметил]-3-метилбутил]-*N*-(*п*-толуилсульфонил)карбамата (10,34 г, 79%) в виде белой твердой пены. ИЭР-МС *m/z* расчет 661,38324, эксперимент 662,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 8,71 минуты; способ ЖХ S.

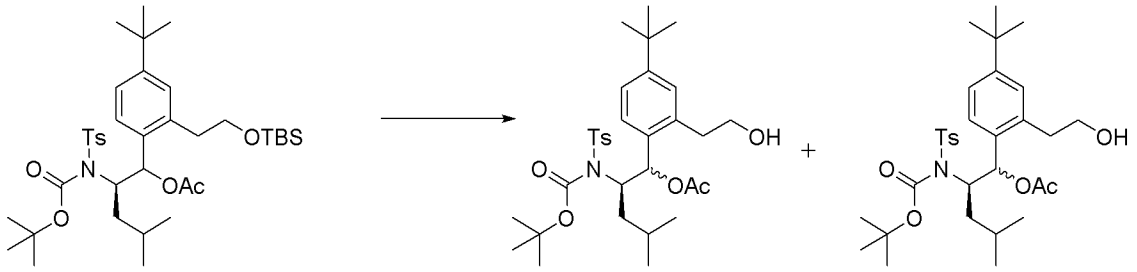
Стадия 10: [(2*R*)-2-[*трет*-бутоксикарбонил(*п*-толуилсульфонил)амино]-1-[4-*трет*-бутил-2-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтил]фенил]-4-

метилпентил]ацетат



[00767] В раствор *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[[4-*трет*-бутил-2-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтил]фенил]гидроксиметил]-3-метилбутил]-*N*-(*п*-толуилсульфонил)карбамата (9,75 г, 14,728 ммоль) в безводном ДМФА (100 мл) добавляли ацетилхлорид (3,5328 г, 3,2 мл, 45,005 ммоль). В реакционную смесь добавляли NaH (5,9 г, 60% (масс./масс.), 147,51 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Гасили реакцию насыщенным хлоридом аммония (200 мл) и разбавляли диэтиловым эфиром (200 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой диэтиловым эфиром (2×200 мл). Промывали объединенные слои в эфире солевым раствором (3×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-50% диэтилового эфира в гексане с получением [(2*R*)-2-[*трет*-бутоксикарбонил(*п*-толуилсульфонил)амино]-1-[4-*трет*-бутил-2-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтил]фенил]-4-метилпентил]ацетата (1,97 г, 19%) в виде прозрачного геля. ИЭР-МС *m/z* расчет 703,3938, эксперимент 721,5 $(M+18)^+$; время удерживания: 8,99 минуты (смесь диастереомеров) (способ ЖХ S). Выделяли значительное количество исходного вещества *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-[[4-*трет*-бутил-2-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтил]фенил]гидроксиметил]-3-метилбутил]-*N*-(*п*-толуилсульфонил)карбамата (7,21 г, 74%).

Стадия 11: [(2*R*)-1-[4-*трет*-бутил-2-(2-гидроксиэтил)фенил]-4-метил-2-(*п*-толуилсульфониламино)пентил]-ацетат, диастереомер 1 и диастереомер 2

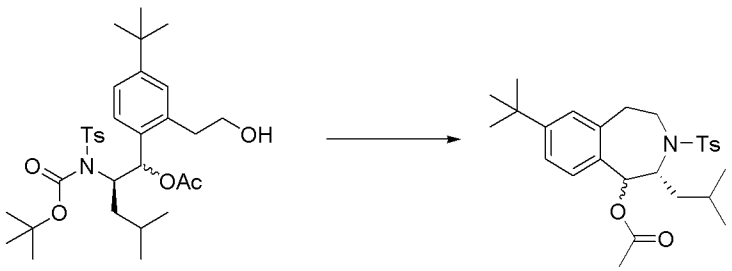


Диастереомер 1 Диастереомер 2

[00768] Растворяли [(2*R*)-2-[*трет*-бутоксикарбонил(*п*-толуилсульфонил)амино]-1-[4-*трет*-бутил-2-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтил]фенил]-4-метилпентил]ацетат (1,97 г, 2,7981 ммоль) в растворе HCl (20 мл, 4 М, 80,000 ммоль) в диоксане при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Гасили реакцию насыщенным бикарбонатом натрия (100 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром

(3×100 мл). Промывали объединенные слои в эфире солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 50-100% диэтилового эфира в гексане (40 г колонка) с получением изомера А (менее полярный), диастереомера 1 [(2*R*)-1-[4-*трет*-бутил-2-(2-гидроксиэтил)фенил]-4-метил-2-(*n*-толуилсульфониламино)-пентил]-ацетата (0,13 г, 9%) в виде прозрачного маслянистого вещества, и изомера В (более полярный), диастереомера 2 [(2*R*)-1-[4-*трет*-бутил-2-(2-гидроксиэтил)фенил]-4-метил-2-(*n*-толуилсульфониламино)пентил]-ацетата (0,71 г, 52%) в виде белого твердого вещества. Изомер А, диастереомер 1: ИЭР-МС *m/z* расчет 489,2549, эксперимент 507,2 $(M+18)^+$; время удерживания: 6,05 минуты (способ ЖХ S), ^{1}Н ЯМР (250 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,79-7,66 (m, 2H), 7,34-7,21 (m, 2H), 7,19-7,08 (m, 2H), 7,05 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 5,99 (d, *J*=3,7 Гц, 1H), 5,27 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 3,94-3,79 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,72-3,58 (m, 1H), 2,86 (h, *J*=7,3 Гц, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,59-1,47 (m, 1H), 1,39-1,30 (m, 2H), 1,27 (s, 9H), 0,81 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 0,53 (d, *J*=6,5 Гц, 3H); и изомер В, диастереомер 2: ИЭР-МС *m/z* расчет 489,2549, эксперимент 507,6 $(M+18)^+$; время удерживания: 5,98 минуты (способ ЖХ S), ^{1}Н ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ 7,61 (d, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,24-7,12 (m, 5H), 6,01 (d, *J*=5,5 Гц, 1H), 4,61 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 3,83 (m, 3H), 3,04-2,66 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,54-1,44 (m, 1H), 1,30 (s, 9H), 1,25 (dd, *J*=7,0, 1,8 Гц, 2H), 0,81 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 0,71 (d, *J*=6,4 Гц, 3H).

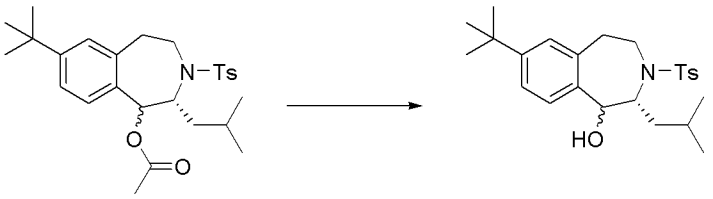
Стадия 12: [(2*R*)-7-*трет*-бутил-2-изобутил-3-(*n*-толуилсульфонил)-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин-1-ил]-ацетат, диастереомер 2



Диастереомер 2 Диастереомер 2

[00769] В раствор [(2*R*)-1-[4-*трет*-бутил-2-(2-гидроксиэтил)фенил]-4-метил-2-(*n*-толуилсульфониламино)пентил]-ацетата, диастереомер 2 (1,472 г, 3,0061 ммоль), и трифенилфосфина (1,59 г, 6,0621 ммоль) в безводном ТГФ (15 мл) по каплям добавляли DIAD (908,28 мг, 0,87 мл, 4,4918 ммоль) при 0°С. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Удаляли растворитель в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-20% смесей этилацетата в гексане (40 г колонка с силикагелем) с получением [(2*R*)-7-*трет*-бутил-2-изобутил-3-(*n*-толуилсульфонил)-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин-1-ил]-ацетата, диастереомер 2 (1,323 г, 93%), в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 471,24432, эксперимент 472,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 7,15 минуты; способ ЖХ S.

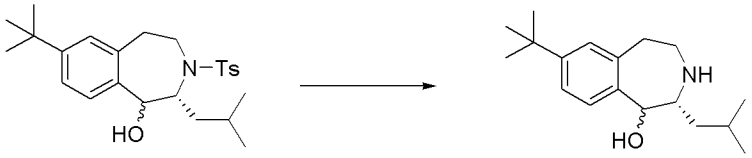
Стадия 13: (2*R*)-7-*трет*-бутил-2-изобутил-3-(*n*-толуилсульфонил)-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин-1-ол, диастереомер 2



Диастереомер 2 Диастереомер 2

[00770] В раствор [(2*R*)-7-*трет*-бутил-2-изобутил-3-(*п*-толуилсульфонил)-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин-1-ил]-ацетата, диастереомер 2 (1,323 г, 2,8050 ммоль), в метаноле (50 мл) добавляли карбонат калия (577 мг, 4,1749 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме, а затем разбавляли диэтиловым эфиром (100 мл) и 1 н. HCl (водн.) (100 мл). Разделяли два слоя. Экстрагировали водный слой диэтиловым эфиром (50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением (2*R*)-7-*трет*-бутил-2-изобутил-3-(*п*-толуилсульфонил)-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин-1-ола, диастереомер 2 (1,086 г, 90%), в виде белого твердого вещества, которое использовали для взаимодействия на следующей стадии без очистки. ИЭР-МС *m/z* расчет 429,23376, эксперимент 430,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 6,62 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 14: (2*R*)-7-*трет*-бутил-2-изобутил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-3-бензазепин-1-ол, диастереомер 2

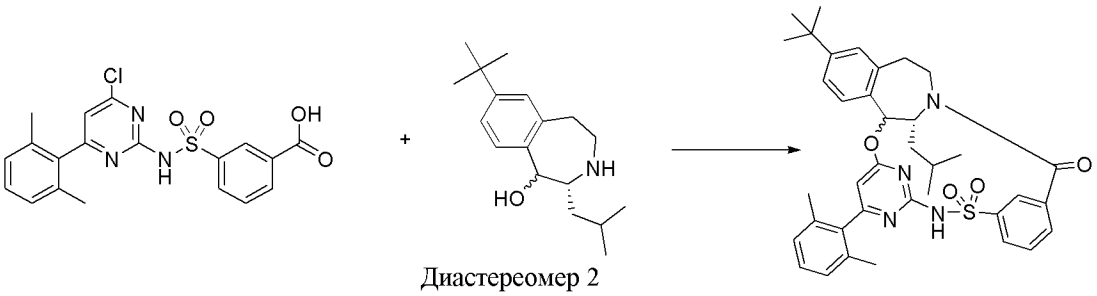


Диастереомер 2 Диастереомер 2

[00771] В раствор (2*R*)-7-*трет*-бутил-2-изобутил-3-(*п*-толуилсульфонил)-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин-1-ола, диастереомер 2 (1,086 г, 2,5278 ммоль), в безводном метаноле (50 мл) добавляли порошок Mg (1,54 г, 63,361 ммоль) (50 меш). Обрабатывали реакционную смесь ультразвуком в течение 30 минут. Отфильтровывали непрореагировавший Mg через подложку с Целитом и промывали метанолом (10 мл). К фильтрату добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-10% смесей метанола в ДХМ (забуференных 0,2% гидроксидом аммония) с получением (2*R*)-7-*трет*-бутил-2-изобутил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-3-бензазепин-1-ола, диастереомер 2 (502 мг, 70%), в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,18 (dd, *J*=7,8, 1,8 Гц, 1H),

7,14-7,09 (m, 2H), 4,39 (s, 1H), 3,41-3,30 (m, 2H), 2,91 (t, *J*=6,9 Гц, 1H), 2,87 (t, *J*=12,1 Гц, 1H), 2,70 (dd, *J*=15,2, 5,4 Гц, 1H), 1,73 (dq, *J*=13,4, 6,7 Гц, 1H), 1,57 (dt, *J*=14,0, 7,0 Гц, 1H), 1,43 (dt, *J*=13,9, 7,1 Гц, 1H), 1,32 (s, 9H), 0,94 (dd, *J*=6,5, 4,6 Гц, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 275,2249, эксперимент 276,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,81 минуты; способ ЖХ W.

Стадия 14: (25*R*)-20-*трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-25-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,26-тетраазапентацикло[14,8.1,13,7,110,14,017,22]гептакоза-3(27),4,6,10(26),11,13,17(22),18,20-нонаен-2,8,8-трион (соединение 237)

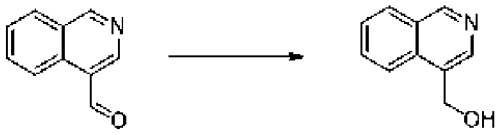


[00772] В 3 мл пробирке растворяли 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (42,0 мг, 0,09579 ммоль), (2*R*)-7-*трет*-бутил-2-изобутил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-3-бензазепин-1-ол, диастереомер 2 (28,0 мг, 0,09841 ммоль), и NaOtBu (60 мг, 0,6243 ммоль) в ТГФ (1,0 мл). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. В отдельной 20 мл пробирке готовили раствор HATU (90 мг, 0,2367 ммоль) в ДМФА (4,0 мл) и охлаждали до 0°C. Затем по каплям добавляли смесь из 3 мл пробирки (в течение 2 минут) в указанную 20 мл пробирку. Перемешивали полученный раствор при 0°C в течение 5 минут, после чего гасили реакцию, добавляя 1 н. раствор HCl (5 мл). Экстрагировали смесь этилацетатом (3×5 мл). Промывали объединенные органические экстракты водой (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением 130 мг желтого маслянистого вещества. Очистка путем хроматографии на силикагеле (4 г колонка с диоксидом кремния) с использованием градиентного элюирования 1-80% смесями этилацетата в гексанах приводила к получению 35 мг белого твердого вещества, которое было не полностью очищенным. Дополнительная очистка путем обращенно-фазовой препаративной хроматографии на колонке C_{18} с градиентным элюированием 1-99% смесями ацетонитрила в воде, содержащими 5 мМ хлороводородную кислоту, приводила к получению, в виде белого твердого вещества, (25*R*)-20-*трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-25-(2-метилпропил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,26-тетраазапентацикло[14,8.1,13,7,110,14,017,22]гептакоза-3(27),4,6,10(26),11,13,17(22),18,20-нонаен-2,8,8-триона (11,1 мг, 18%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,59-12,02 (ушир.d, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,38-7,26 (m, 3H), 7,15 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,50 (d, *J*=3,4 Гц, 1H), 4,81 (dd, *J*=13,8, 5,7 Гц, 1H), 4,07 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 3,15 (t, *J*=13,1 Гц, 1H), 3,07 (dd, *J*=15,2, 5,9 Гц, 1H), 2,79 (dd, *J*=13,5, 11,8 Гц, 1H), 2,27-1,89 (m, 6H), 1,37-1,22 (m, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,03-0,93 (m, 1H), 0,69 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 0,28 (d, *J*=6,3 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 638,29266, эксперимент 639,5

$(M+1)^+$; время удерживания: 2,31 минуты; способ ЖХ A.

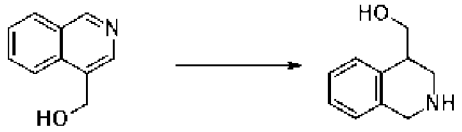
Пример 134: Получение соединения 238

Стадия 1: 4-изохинолилметанол



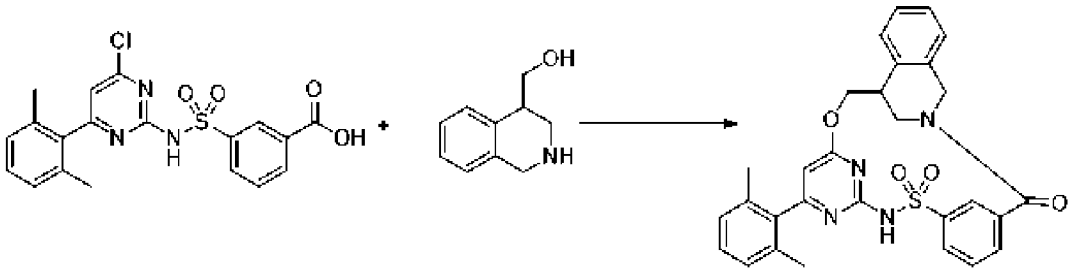
[00773] В раствор изохинолин-4-карбальдегида (5 г, 31,813 ммоль) в этаноле (150 мл) при 0°C добавляли боргидрид натрия (1,35 г, 35,684 ммоль). Перемешивали смесь при 0°C в течение 1,5 часа и при комнатной температуре в течение 1,0 часа. Гасили реакцию 25% водным раствором ацетата аммония (200 мл). Удаляли этанол при пониженном давлении и экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3×100 мл). Промывали объединенные органические экстракты солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. 3 раза упаривали неочищенный остаток с MeOH (50 мл) для удаления остаточного этилацетата и сушили в глубоком вакууме с получением 4-изохинолилметанола (4,81 г, 95%) в виде коричневого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,19 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,17 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 8,00 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,78 (ddd, *J*=8,2, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,70-7,58 (m, 1H), 5,19-5,05 (m, 2H), 2,97 (ушир.s, 1H). ИЭР-МС *m/z* расчет 159,06842, эксперимент 160,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,42 минуты; способ ЖХ K.

Стадия 2: 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-илметанол



[00774] Смешивали 4-изохинолилметанол (4,81 г, 30,216 ммоль) с диоксидом платины (700 мг, 3,0826 ммоль) и хлороводородной кислотой (32 мл, 1 М, 32,000 ммоль) в атмосфере азота в растворе метанола (500 мл). Встряхивали раствор в течение 4 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода при 50 psi (340 кПа) в аппарате Парра. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат досуха на роторном испарителе, затем в глубоком вакууме в течение ночи. Разбавляли неочищенную смесь (5,7 г) водой (16 мл) и разделяли на четыре части. Очищали каждую часть путем обращенно-фазовой хроматографии. Объединяли фракции и концентрировали на роторном испарителе. Лиофилизировали остаток с получением 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-илметанола (гидрохлоридная соль) (855 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,74 (ушир.s, 1H), 9,07 (ушир.s, 1H), 7,43-7,17 (m, 4H), 4,22 (t, *J*=4,3 Гц, 2H), 3,79 (dd, *J*=11,7, 5,0 Гц, 1H), 3,67 (dd, *J*=10,7, 7,8 Гц, 1H), 3,44-3,35 (m, 2H), 3,20-3,07 (m, 1H). ИЭР-МС *m/z* расчет 163,09972, эксперимент 164,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,42 минуты; способ ЖХ U.

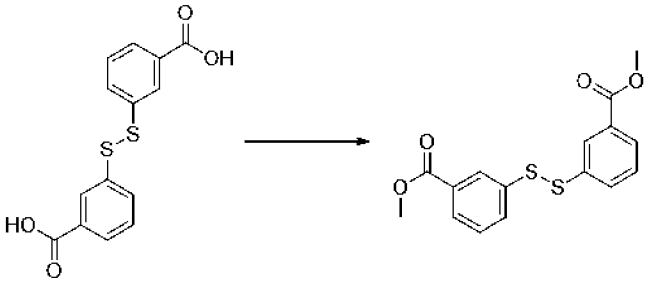
Стадия 3: 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,26-тетраазапентацикло[15,7.1,13,7,110,14,018,23]гептакоза-3,5,7(27),10(26),11,13,18,20,22-нонаен-2,8,8-трион (соединение 238)



[00775] В раствор 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойной кислоты (114 мг, 0,2728 ммоль) и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-илметанола (гидрохлоридная соль) (63 мг, 0,3155 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли *трет*-бутоксид натрия (135 мг, 1,405 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем по каплям добавляли реакционную смесь в раствор HATU (215 мг, 0,5654 ммоль) в ДМФА (1 мл). В полученный раствор добавляли DiPEA (143 мкл, 0,8210 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Выпаривали растворитель, затем помещали в смесь 1:1 ДМСО:MeOH, фильтровали и очищали путем ВЭЖХ (1-99% ACN в воде (модификатор HCl)) с получением 12-(2,6-диметилфенил)-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,26-тетраазапентацикло[15,7.1,13,7,110,14,018,23]гептакоза-3,5,7(27),10(26),11,13,18,20,22-нонаен-2,8,8-триона (7,9 мг, 5%). ИЭР-МС *m/z* расчет 526,1675, эксперимент 527,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,58 минуты; способ ЖХ А.

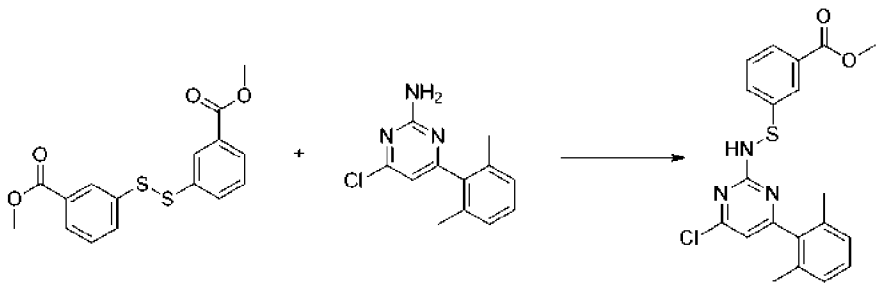
Пример 135: Получение соединения 239 и соединения 240

Стадия 1: метил-3-[(3-метоксикарбонилфенил)дисульфанил]бензоат



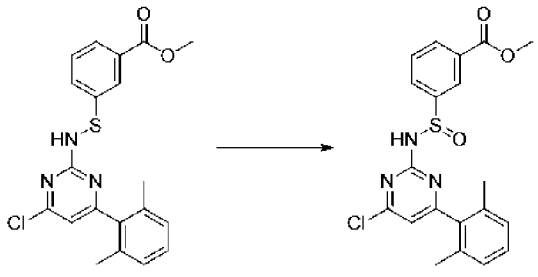
[00776] Кипятили суспензию 3-[(3-карбоксифенил)дисульфанил]бензойной кислоты (4,49 г, 14,7 ммоль) в метаноле (140 мл) и серной кислоте (2,6 мл, 47 ммоль) с обратным холодильником в течение 17 часов. После охлаждения концентрировали неочищенную смесь (которая представляла собой раствор) при пониженном давлении для удаления основной части метанола. Затем переносили остаток в 1,0 л делительную воронку с 5% водным бикарбонатом натрия (250 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2×200 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного метил-3-[(3-метоксикарбонилфенил)дисульфанил]бензоата (4,915 г, чистота 97,0%, выход 97%) в виде янтарного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 334,03336, эксперимент 335,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,38 минуты; способ ЖХ С.

Стадия 2: метил-3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]амино]сульфанилбензоат



[00777] Обрабатывали раствор метил-3-[(3-метоксикарбонилфенил)дисульфанил]-бензоата (3,983 г, 11,91 ммоль) в дихлорметане (25 мл), содержащем девять капель пиридина, сульфурилхлоридом (0,96 мл, 11,8 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут (появлялась оранжевая окраска). В отдельной колбе суспендировали гидрохлорид 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амина (4,60 г, 17,0 ммоль) в дихлорметане (95 мл) и добавляли триэтиламин (9,7 мл, 70 ммоль) (с получением раствора). Охлаждали полученный раствор на ледяной бане и по каплям добавляли раствор, содержащий сульфенилхлорид, в течение примерно 10 минут. Выдерживали колбу на ледяной бане и оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры на 5 часов. Переносили неочищенную смесь в 500 мл делительную воронку с 5% бикарбонатом натрия (250 мл) и солевым раствором (25 мл) и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2×100 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем хроматографии на 220 г колонке с силикагелем, элюируя 0%-30% смесями этилацетата в гептанах. Оставляли чистые фракции и повторно очищали смешанные фракции путем хроматографии на 220 г колонке с силикагелем, элюируя 0%-30% смесями этилацетата в гептанах. Объединяли обе группы чистых фракций друг с другом с получением метил-3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]амино]-сульфанилбензоата (3,591 г, чистота 98,1%, 52%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 399,0808, эксперимент 400,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,37 минуты; способ ЖХ С.

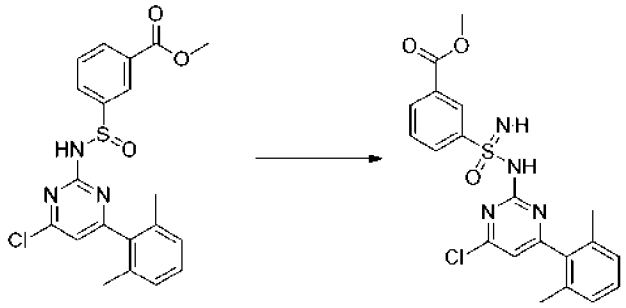
Стадия 3: метил-3-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфинамоилбензоат



[00778] Охлаждали раствор метил-3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]амино]сульфанилбензоата (4,293 г, 10,74 ммоль) в дихлорметане (100 мл) на ледяной бане и обрабатывали *м*-ХПБК (2,57 г, чистота 77%, 11,5 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться на ледяной бане на 1 час. Затем гасили реакцию 10% тиосульфатом натрия (30 мл) и переносили неочищенную смесь в 500 мл делительную воронку с 5% водным бикарбонатом натрия (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл).

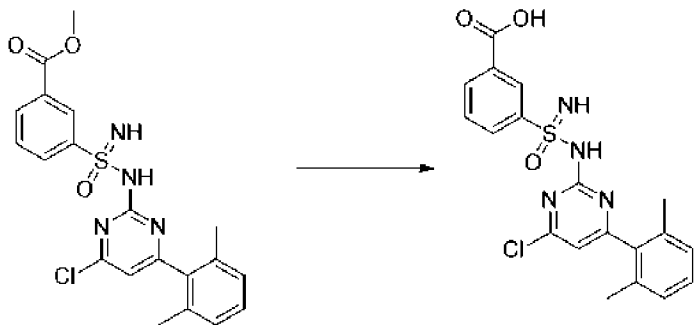
Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем хроматографии на 220 г колонке с силикагелем, элюируя 0%-40% смесями этилацетата в гептанах, с получением метил-3-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфинамоилбензоата (2,49 г, чистота 99,2%, 55%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 415,0757, эксперимент 416,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,22 минуты (способ ЖХ С). Концентрировали дополнительные фракции, содержащие продукт, при пониженном давлении и растирали в этилацетате (примерно 20 мл), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением второй партии метил-3-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфинамоилбензоата (0,962 г, чистота 99,3%, 21%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 415,0757, эксперимент 416,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,20 минуты (способ ЖХ С).

Стадия 4: метил-3-[[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]амино]сульфонимидоил]бензоат



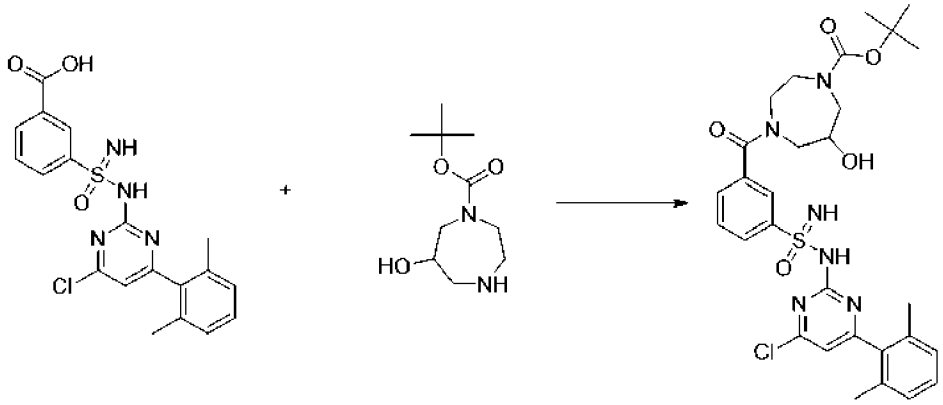
[00779] Обрабатывали раствор метил-3-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфинамоилбензоата (2,29 г, 5,51 ммоль) в дихлорметане (85 мл) при комнатной температуре 1-хлорпирролидин-2,5-дионом (1,03 г, 7,71 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 7 часов. Затем охлаждали раствор на ледяной бане и обрабатывали раствором аммиака (100 мл, 0,5 М в диоксане, 50 ммоль) в течение 10-15 минут при помощи капельной воронки. После завершения добавления удаляли реакционную смесь с ледяной бани и перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Переносили неочищенную смесь в 1,0 л делительную воронку с 5% водным бикарбонатом натрия (600 мл) и солевым раствором (100 мл) и экстрагировали водный слой дихлорметаном (200 мл+2×150 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (150 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем хроматографии на 120 г колонке с силикагелем, элюируя 0%-50% смесями этилацетата в гептанах, с получением метил-3-[[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]амино]-сульфонимидоил]бензоата (2,21 г, 93%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 430,08664, эксперимент 431,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,01 минуты; способ ЖХ С.

Стадия 5: 3-[[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]амино]сульфонимидоил]бензойная кислота



[00780] Обрабатывали смесь метил-3-[[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]амино]сульфонимидоил]бензоата (2,57 г, 5,96 ммоль) в ТГФ (65 мл) и воде (65 мл) моногидратом гидроксида лития (500 мг, 11,9 ммоль) и интенсивно перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4,5 часа. Добавляли еще одну порцию моногидрата гидроксида лития (250 мг, 5,96 ммоль) и продолжали перемешивать еще 2 часа. Удаляли основную часть ТГФ при пониженном давлении и подкисляли водный слой до pH примерно 4 твердой лимонной кислотой. Переносили реакционную смесь в 500 мл делительную воронку и экстрагировали водный слой этилацетатом (3×100 мл). Промывали объединенные органические слои водой (2×50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-[[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]амино]-сульфонимидоил]бензойной кислоты (2,493 г, чистота 95,4%, 96%) в виде беловатого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,75 (ушир.s, 6H), 6,91 (s, 1H), 7,03 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,12-7,22 (m, 1H), 7,64 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,84 (s, 2H), 8,06 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 8,11 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,39 (t, *J*=1,6 Гц, 1H), 13,35 (ушир.s, 1H). ИЭР-МС *m/z* расчет 416,07098, эксперимент 417,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,59 минуты (способ ЖХ B).

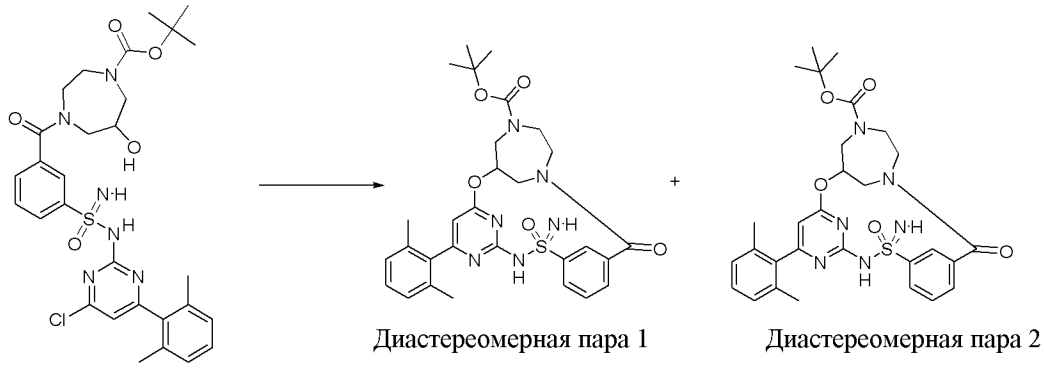
Стадия 6: *трет*-бутил-4-[3-[[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]амино]сульфонимидоил]бензоил]-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00781] В раствор 3-[[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]амино]-сульфонимидоил]бензойной кислоты (2,13 г, 4,87 ммоль) и *трет*-бутилового эфира 6-гидрокси-[1,4]диазепан-1-карбоновой кислоты (1,32 г, 5,80 ммоль) в диметилформамиде (40 мл) и DIEA (10 мл, 57,41 ммоль) добавляли HATU (1,94 г, 5,10 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 10 минут на бане лед-соль. Затем гасили реакцию 10% водным раствором лимонной кислоты (100 мл). Экстрагировали полученную

водную фазу этилацетатом (3×100 мл) и промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-80% смесей гексаны-ацетон с получением *трет*-бутил-4-[3-[[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]амино]сульфонимидоил]бензоил]-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилата (2,4 г, 78%). ИЭР-МС *m/z* расчет 614,2078, эксперимент 615,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,02 минуты; (способ ЖХ Т).

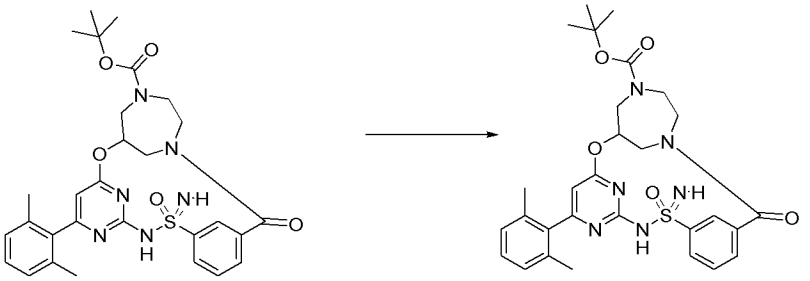
Стадия 7: *трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-8-имино-2,8-диоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-18-карбоксилат, диастереомерные пары 1 и 2



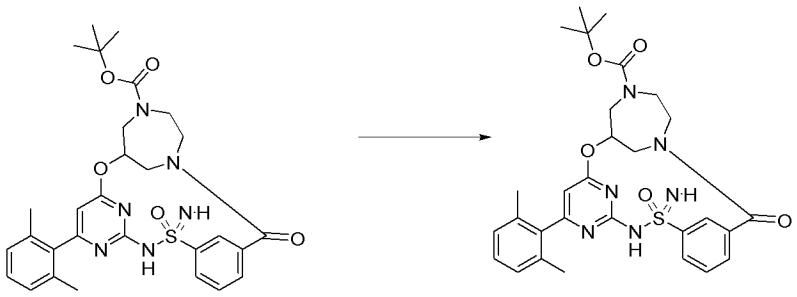
[00782] В раствор *трет*-бутил-4-[3-[[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]амино]сульфонимидоил]бензоил]-6-гидрокси-1,4-диазепан-1-карбоксилата (2,4 г, 3,82 ммоль) в безводном диметилформамиде (250 мл) добавляли две порции 60% суспензии гидрида натрия в минеральном масле (1,4 г, 35,0 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при температуре от 0°C до комнатной в течение 1,5 часа, а затем гасили реакцию 10% водным раствором лимонной кислоты (200 мл). Экстрагировали реакционную смесь этилацетатом (3×200 мл) и промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-70% смесей гексаны-ацетон с получением двух частично разделенных изомеров *трет*-бутил-16-(2,6-диметилфенил)-4-оксо-2-окса-6-сульфонимидоил-7-аза-3(6,1)-диазепана-1(4,2)-пиримидина-5(1,3)-бензациклогептафан-34-карбоксилата: Диастереомерная пара 1, *трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-8-имино-2,8-диоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-18-карбоксилат (532 мг, 23%), ИЭР-МС *m/z* расчет 578,23, эксперимент 579,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,86 минуты, (способ ЖХ W); ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (s, 1H), 8,05 (d, *J*=25,0 Гц, 3H), 7,69 (s, 2H), 7,11 (d, *J*=20,3 Гц, 3H), 6,15 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,30-3,71 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 1,97 (s, 6H), 1,59-1,12 (m, 10H); и диастереомерная пара 2: *трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-8-имино-2,8-диоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-18-карбоксилат (727 мг, 31%); ИЭР-МС *m/z* расчет 578,23, эксперимент 579,4

$(M+1)^+$; время удерживания: 1,92 минуты (способ ЖХ W), ^{1}H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 (d, *J*=16,0 Гц, 1H), 8,08 (d, *J*=8,1 Гц, 3H), 7,79-7,57 (m, 2H), 7,13 (d, *J*=23,0 Гц, 3H), 5,63-5,23 (m, 1H), 4,71-4,31 (m, 1H), 4,23-3,76 (m, 3H), 3,28-3,00 (m, 5H), 1,98 (s, 8H), 1,45 (d, *J*=10,6 Гц, 10H).

Стадия 8: *трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-8-имино-2,8-диоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-18-карбоксилат (диастереомерная пара 1) (соединение 239) и *трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-8-имино-2,8-диоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-18-карбоксилат (диастереомерная пара 2) (соединение 240)



Диастереомерная пара 1 Диастереомерная пара 1



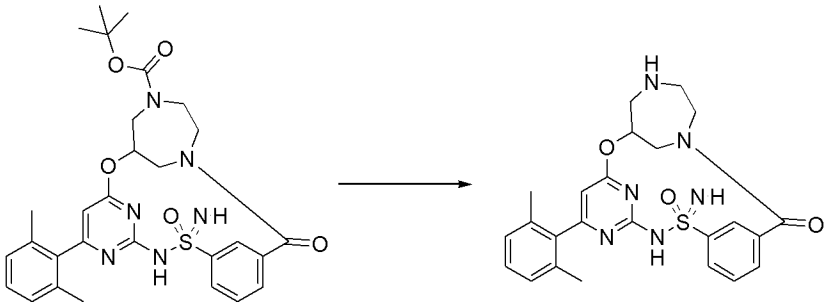
Диастереомерная пара 2 Диастереомерная пара 2

[00783] Очищали частично разделенные *трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-8-имино-2,8-диоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-18-карбоксилат (532 мг, 0,9193 ммоль) (диастереомер 1) и *трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-8-имино-2,8-диоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-18-карбоксилат (727 мг, 1,256 ммоль) (диастереомер 2) путем обращенно-фазовой препаративной хроматографии на колонке C_{18} с 15-минутным градиентным элюированием 10-40% смесями ацетонитрила в воде, содержащими 5 мМ хлороводородную кислоту, с получением: первой диастереомерной пары (которая элюировалась раньше в способе ВЭЖХ) - диастереомерная пара 1, *трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-8-имино-2,8-диоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-18-карбоксилата (383 мг, 72%), ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)

δ 8,83 (s, 1H), 8,48 (d, *J*=26,7 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,19 (d, *J*=49,5 Гц, 3H), 6,57 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,12 (dd, *J*=49,4, 15,5 Гц, 1H), 3,89 (d, *J*=25,7 Гц, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,43 (s, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 578,23114, эксперимент 579,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,18 минуты (способ ЖХ А); и второй диастереомерной пары (которая элюировалась позже в способе ВЭЖХ) - диастереомерной пары 2, *трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-8-имино-2,8-диоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-18-карбоксилата (90 мг, 17%) ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,23 (d, *J*=25,1 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,67 (d, *J*=26,8 Гц, 2H), 7,11 (d, *J*=48,3 Гц, 3H), 6,27 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,99 (d, *J*=48,4 Гц, 3H), 3,07 (s, 2H), 1,94 (s, 6H), 1,37 (d, *J*=17,6 Гц, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 578,23114, эксперимент 579,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,27 минуты (способ ЖХ А).

Пример 136: Получение соединения 241

Стадия 1: 12-(2,6-диметилфенил)-8-имино-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8-дион, диастереомерная пара 1 (соединение 241)

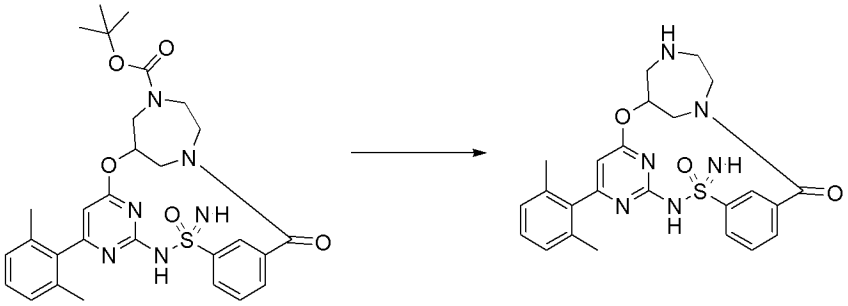


Диастереомерная пара 1 Диастереомерная пара 1

[00784] Перемешивали *трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-8-имино-2,8-диоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-18-карбоксилат (383 мг, 0,6585 ммоль) (диастереомерная пара 1) в HCl (5 мл, 4 М, 20,00 ммоль) в течение 1 часа. Удаляли летучие вещества и трижды перегоняли неочищенный остаток в виде азеотропа с толуолом. Очищали небольшую порцию путем обращенно-фазовой препаративной хроматографии на колонке C_{18} с 15-минутным градиентным элюированием 1-50% смесями ацетонитрила в воде, содержащими 5 мМ хлороводородную кислоту, с получением 12-(2,6-диметилфенил)-8-имино-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8-диона, диастереомерная пара 1(гидрохлоридная соль) (354 мг, 104%) ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,35 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,92 (s, 3H), 8,09 (d, *J*=10,8 Гц, 1H), 7,85-7,73 (m, 2H), 7,32 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,17 (d, *J*=7,5 Гц, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,80 (d, *J*=17,7 Гц, 1H), 3,72 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 3,62 (d, *J*=14,7 Гц, 1H), 3,47 (d, *J*=9,2 Гц, 4H), 3,27 (d, *J*=14,3 Гц, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,09 (s, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 478,1787, эксперимент 478,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,65 минуты (способ ЖХ А).

Пример 137: Получение соединения 242

Стадия 1: 12-(2,6-диметилфенил)-8-имино-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8-дион (соединение 242)



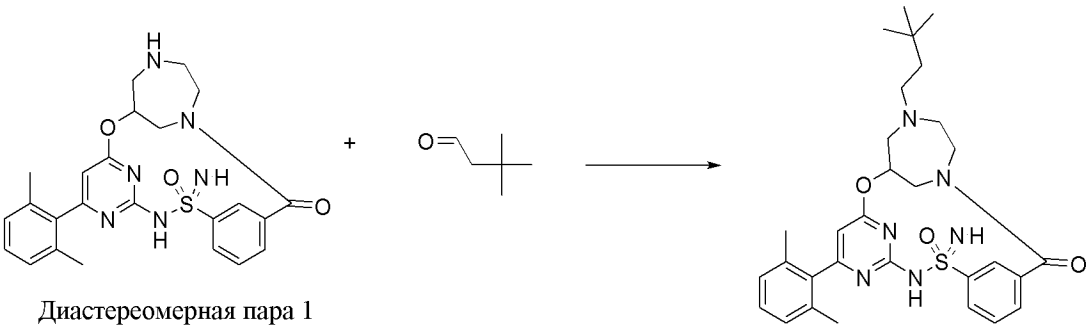
Диастереомерная пара

Диастереомерная пара

[00785] Перемешивали *трет*-бутил-12-(2,6-диметилфенил)-8-имино-2,8-диоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-18-карбоксилат (10 мг, 0,01719 ммоль) (диастереомерная пара 2) в HCl (500 мкл, 4 М, 2,000 ммоль) в течение 1 часа. Удаляли растворители и фильтровали неочищенный остаток, и очищали путем обращенно-фазовой препаративной хроматографии на колонке C_{18} с 15-минутным градиентным элюированием 1-50% смесями ацетонитрила в воде, содержащими 5 мМ хлороводородную кислоту, с получением 12-(2,6-диметилфенил)-8-имино-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8-диона, диастереомерная пара 2 (гидрохлоридная соль) (1,8 мг, 20%). ИЭР-МС *m/z* расчет 478,1787, эксперимент 479,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,62 минуты; способ ЖХ А.

Пример 138: Получение соединения 243

Стадия 1: 18-(3,3-диметилбутил)-12-(2,6-диметилфенил)-8-имино-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8-дион (соединение 243)



Диастереомерная пара 1

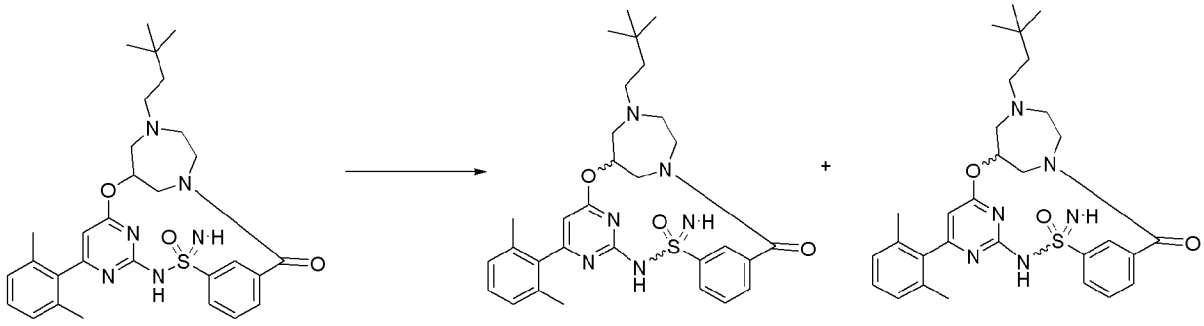
Диастереомерная пара 1

[00786] Смешивали 12-(2,6-диметилфенил)-8-имино-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8-дион (гидрохлоридная соль) (54,5 мг, 0,1058 ммоль) (диастереомерная пара 1) с 3,3-диметилбутаналем (20 мкл, 0,1593 ммоль), уксусной кислотой (30 мкл, 0,5275 ммоль) в ДХЭ

(2 мл) и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (32 мг, 0,5092 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще час при комнатной температуре, затем разбавляли метанолом, фильтровали и очищали путем препаративной ВЭЖХ (1-50% ACN в воде, с HCl, цикл 15 минут) с получением 18-(3,3-диметилбутид)-12-(2,6-диметилфенил)-8-имино-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8-диона (26,1 мг, 44%) ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,04 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,08 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,33 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,55 (d, *J*=19,1 Гц, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,87 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 3,76 (d, *J*=13,6 Гц, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,81 (s, 2H), 0,94 (s, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 562,2726, эксперимент 563,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,95 минуты (способ ЖХ A).

Пример 139: Получение соединения 244 и соединения 245

Стадия 1: 18-(3,3-диметилбутил)-12-(2,6-диметилфенил)-8-имино-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8-дион (диастереомер 1a) (соединение 244) и 18-(3,3-диметилбутил)-12-(2,6-диметилфенил)-8-имино-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8-дион (диастереомер 1b) (соединение 245)



Диастереомерная пара 1 Диастереомер 1a Диастереомер 1b

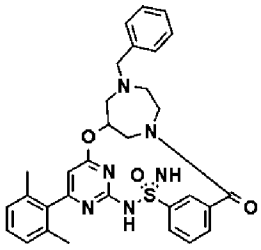
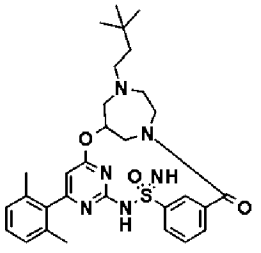
[00787] Разделяли 18-(3,3-диметилбутил)-12-(2,6-диметилфенил)-8-имино-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8-дион, диастереомерная пара 1 (25 мг, 0,04438 ммоль), на колонке для препаративной хиральной СФХ LUX-3 с градиентом 50-80% метанола (NH_3) с получением: диастереомера 1a (пик, элюируемый раньше на колонке для хиральной СФХ LUX-3), 18-(3,3-диметилбутил)-12-(2,6-диметилфенил)-8-имино-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8-диона (5,6 мг, 45%), ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,25-7,13 (m, 1H), 7,05 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,21 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,43 (s, 2H), 1,24 (s, 2H), 0,91 (s, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 562,2726, эксперимент 563,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,29 минуты (способ ЖХ I); и диастереомера 1b (пик, элюируемый позже на колонке для хиральной СФХ LUX-3), 18-(3,3-диметилбутил)-12-(2,6-диметилфенил)-8-имино-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,18,22-

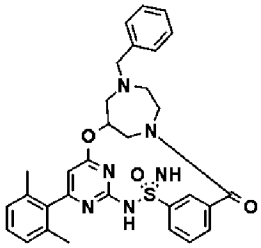
пентаазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10,12,14(22)-гексаен-2,8-диона (5,7 мг, 46%) ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,05 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,05 (s, 1H), 3,46 (d, *J*=13,3 Гц, 1H), 3,19 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,66 (s, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,47-1,39 (m, 2H), 1,23 (s, 2H), 0,91 (s, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 562,2726, эксперимент 563,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,29 минуты (способ ЖХ I).

Пример 140: Описание соединений 246-248

[00788] Соединения, представленные в следующих таблицах, получали способом, аналогичным тому, что описан выше, с использованием коммерчески доступных реагентов и промежуточных соединений, описанных в настоящем документе.

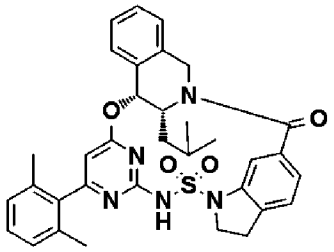
Таблица 9:

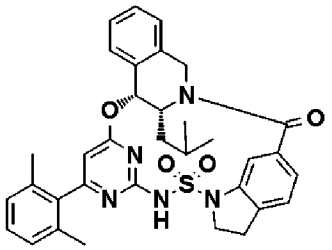
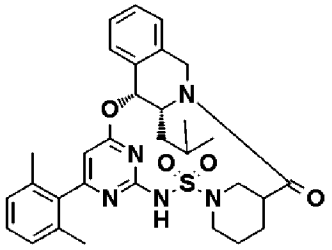
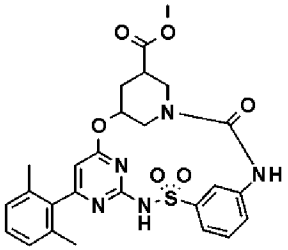
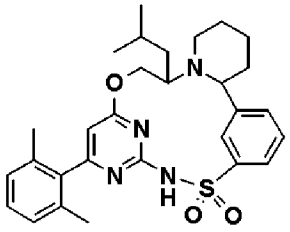
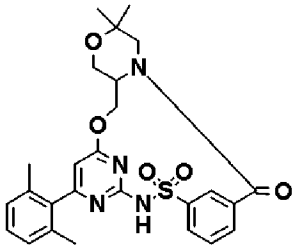
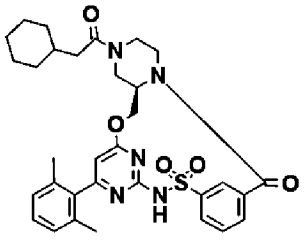
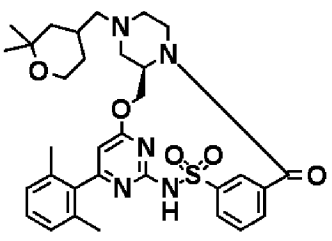
№ соед.	Структура	Rt ЖХ (мин)	Расч. масса	M+1	Сп. ЖХМС	ЯМР
246, диаст. 2		1	568,226	569	A	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,76 (s, 4H), 7,53 (s, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,45 (s, 3H), 2,05 (s, 7H).
247, диаст. 2		1,96	562,273	563	A	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,88 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,18 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,86-7,68 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,15 (d, *J*=7,5 Гц, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,82 (s,

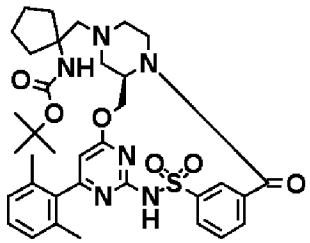
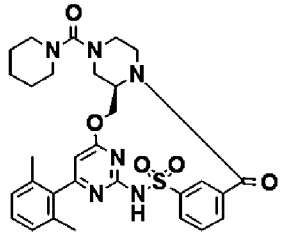
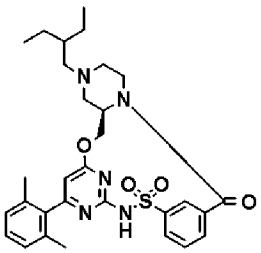
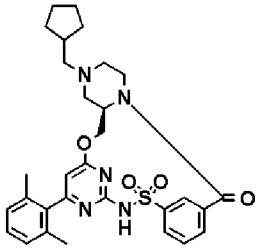
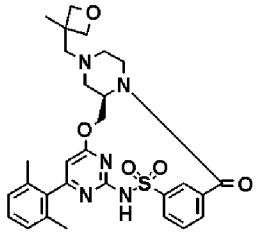
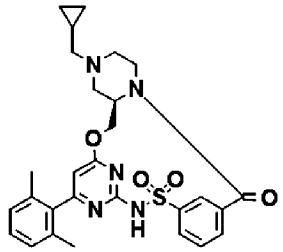
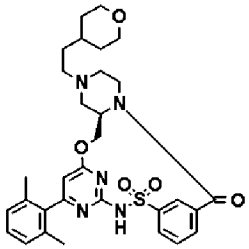
						2H), 3,69 (s, 1H), 3,55 (s, 4H), 2,05 (s, 7H), 1,73 (d, *J*=7,5 Гц, 2H), 0,95 (s, 10H).
248, диаст. 1		0,98	568,226	569	A	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,43 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,93 (s, 2H), 8,08 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,78 (d, *J*=4,6 Гц, 4H), 7,51 (s, 3H), 7,33 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,18 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,09 (d, *J*=27,5 Hz, 6H).

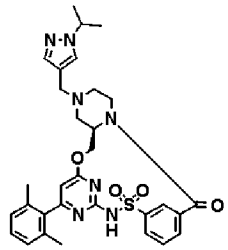
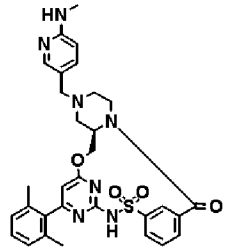
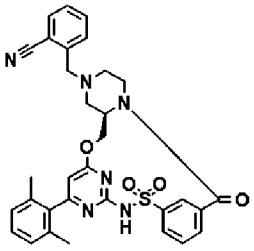
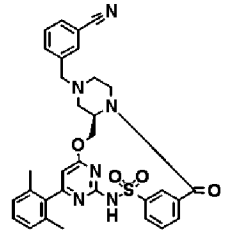
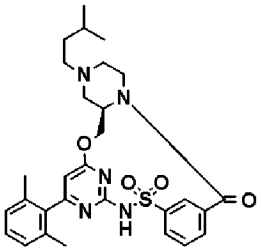
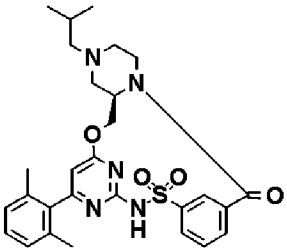
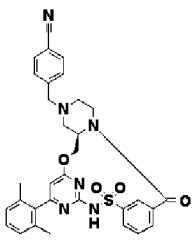
Пример 141: Описание соединений 249-371

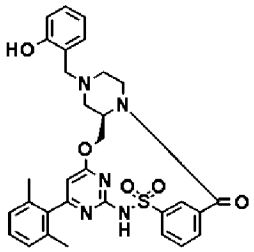
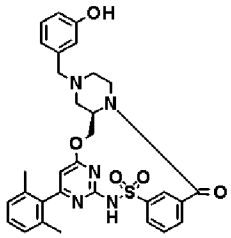
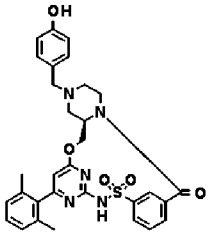
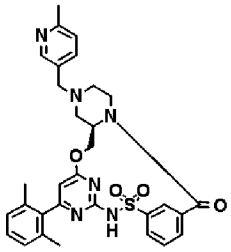
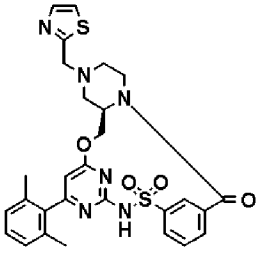
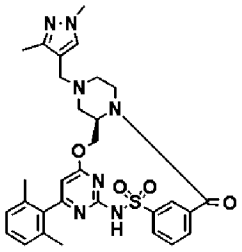
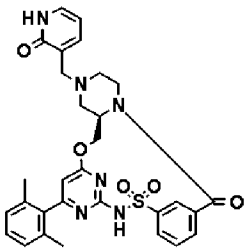
Таблица 10:

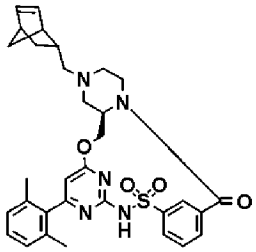
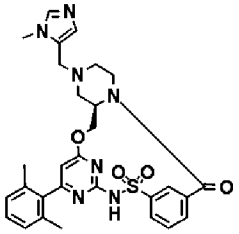
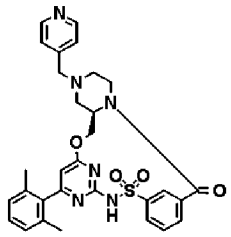
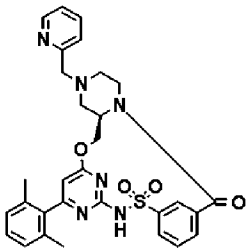
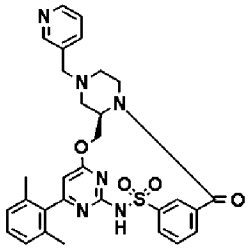
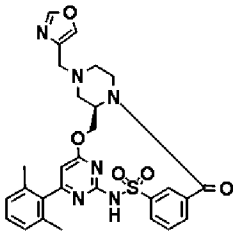
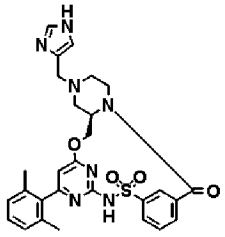
№ соединения	Структура	Rt ЖХМС (мин)	Расч. масса	M+1	Способ ЖХМС
249		1,95	609,241	610,39	A

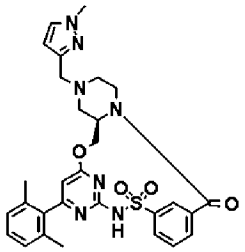
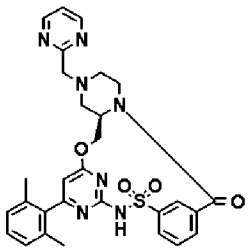
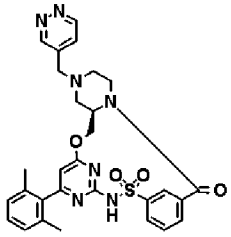
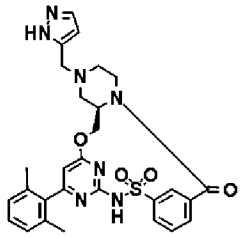
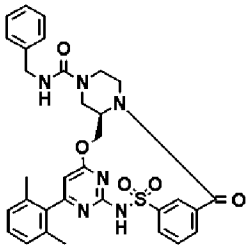
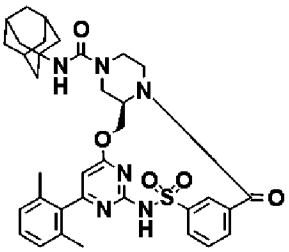
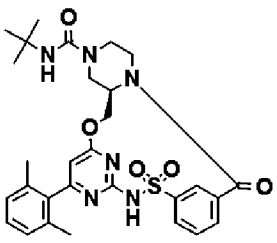
250		2,12	609,241	610,32	A
251		1,44	575,257	576,1	A
252		1,4	537,168	538,3	A
253		1,14	520,251	521,5	A
254		1,46	508,178	509,4	A
255		1,7	603,252	604,4	A
256		1,1	605,267	606,4	A

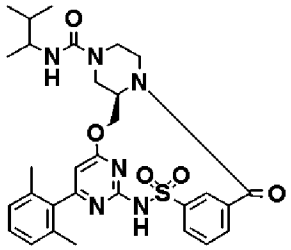
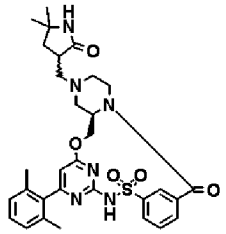
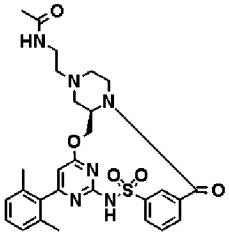
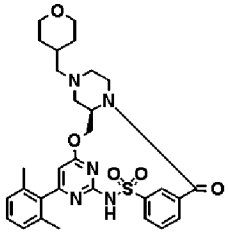
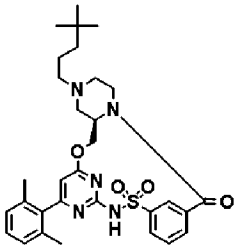
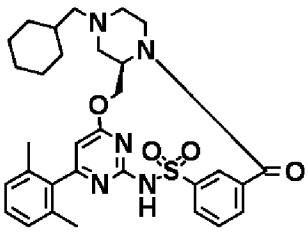
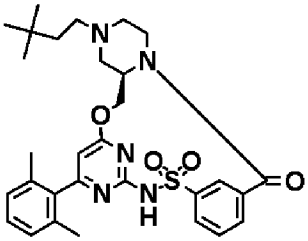
257		1,48	676,304	677,5	A
258		1,47	590,231	591,3	A
259		1,25	563,257	564,32	A
260		1,17	561,241	562,24	A
261		1	563,22	564,26	A
262		1	533,21	534,28	A
263		1	591,252	592,28	A

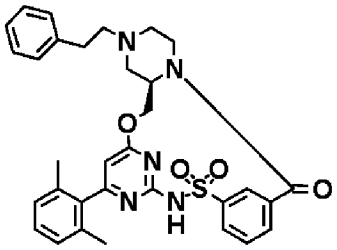
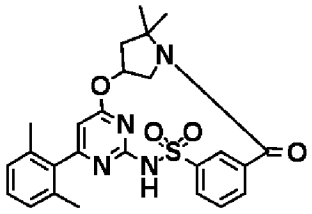
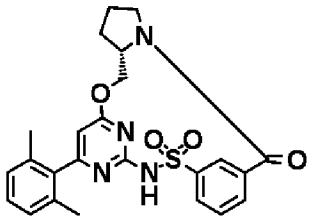
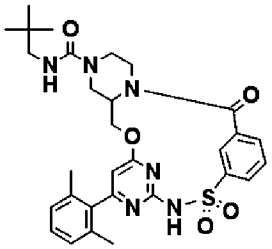
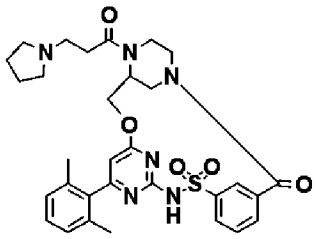
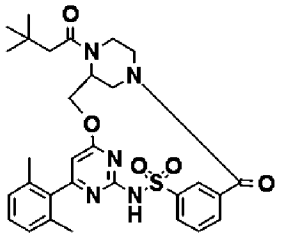
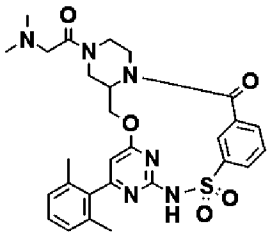
264		1,03	601,247	602,3	A
265		0,89	599,231	600,28	A
266		1,465	594,205	595,285	A
267		1,28	594,205	595,275	A
268		1,16	549,241	550,27	A
269		1,06	535,225	536,29	A
270		1,28	594,205	595,275	A

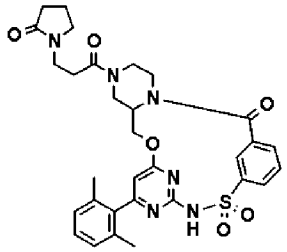
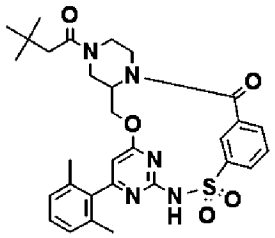
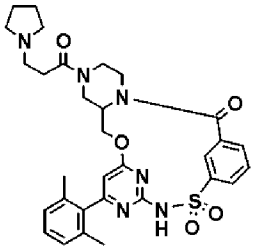
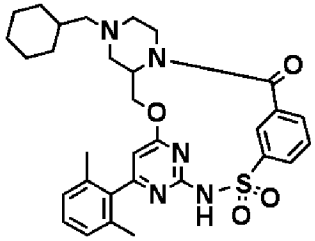
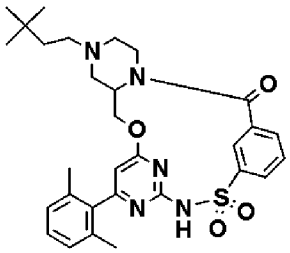
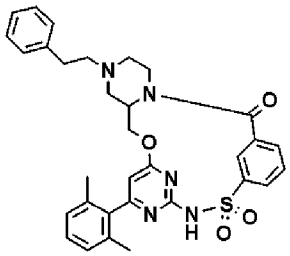
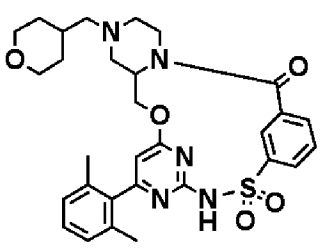
271		1,1	585,205	586,23	A
272		1,04	585,205	586,23	A
273		1	585,205	586,23	A
274		0,92	584,221	585,5	A
275		1,22	576,161	577,16	A
276		0,97	587,231	588,25	A
277		0,88	586,2	587,24	A

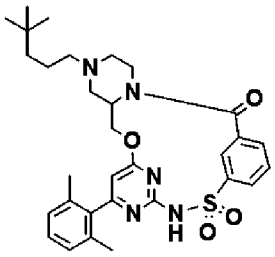
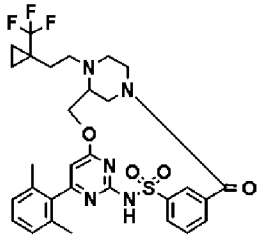
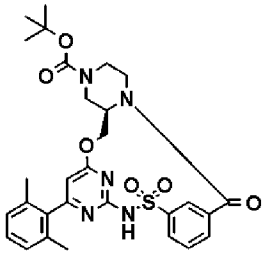
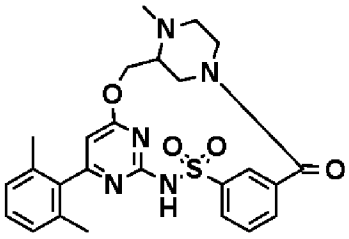
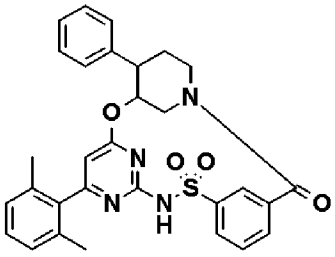
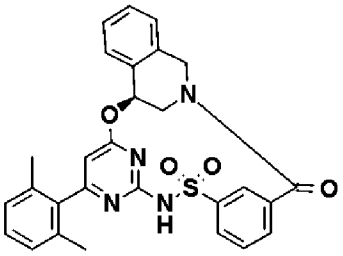
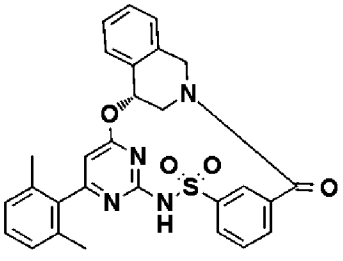
278		1,23	585,241	586,3	A
279		0,96	573,216	574,27	A
280		0,995	570,205	571,09	A
281		1	570,205	571,25	A
282		0,995	570,205	571,125	A
283		0,93	560,184	561,23	A
284		0,89	559,2	560,22	A

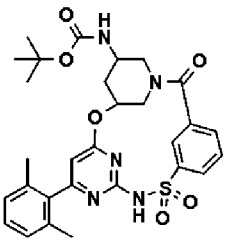
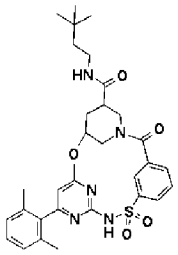
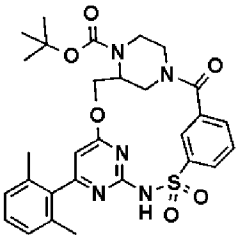
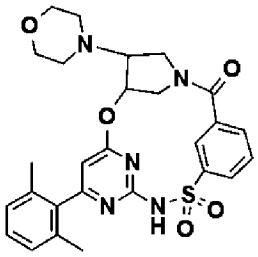
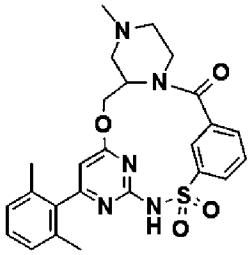
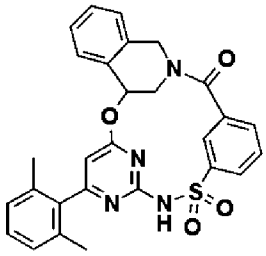
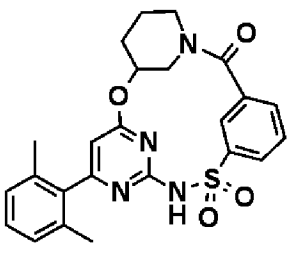
285		0,96	573,216	574,27	A
286		0,95	571,2	572,25	A
287		1,07	571,2	572,25	A
288		0,9	559,2	560,22	A
289		1,41	612,215	613,3	A
290		1,8	656,278	657,4	A
291		1,44	578,231	579,4	A

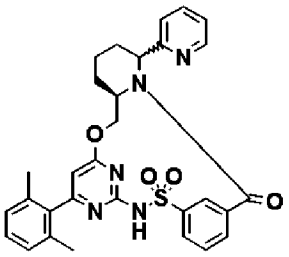
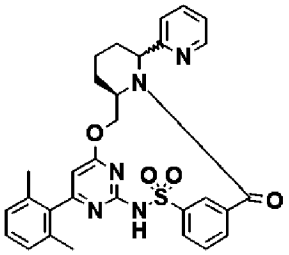
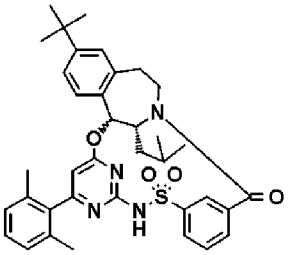
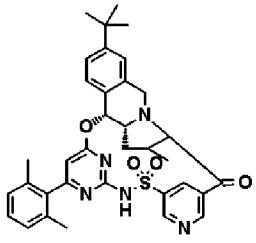
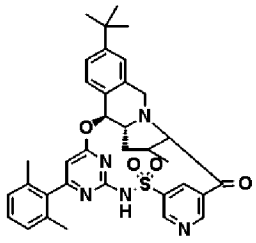
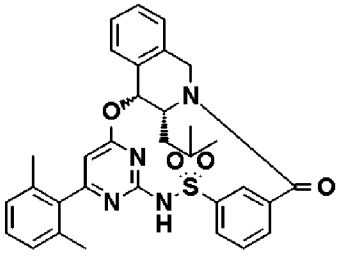
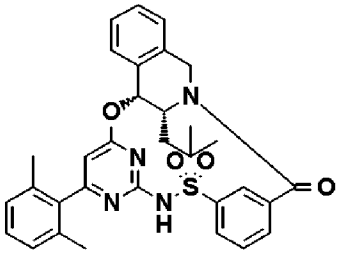
292		1,46	592,247	593,4	A
293		0,94	604,247	605,4	A
294		0,8	564,215	565,4	A
295		0,92	577,236	578,4	A
296		1,3	577,272	578,4	A
297		1,25	575,257	576,4	A
298		1,14	563,257	564,35	A

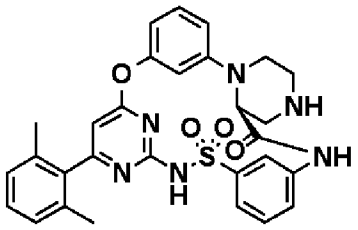
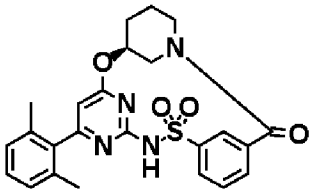
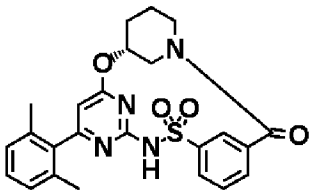
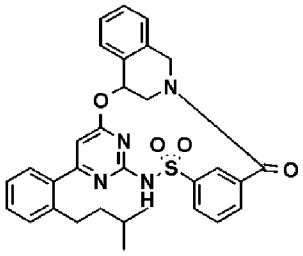
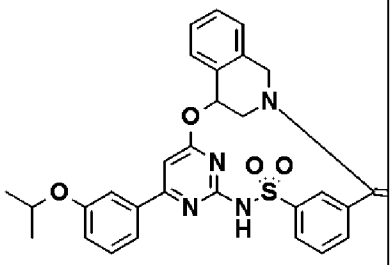
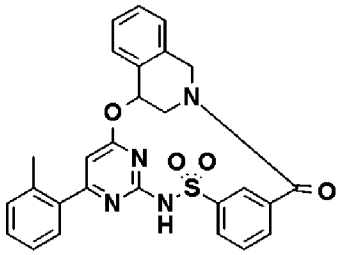
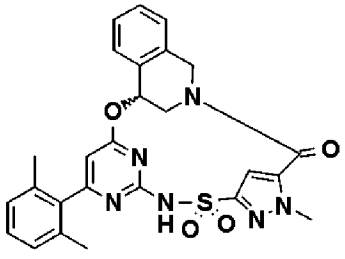
299		1,17	583,225	584,4	A
300		1,51	478,167	479,3	A
301		1,31	464,152	465,3	A
302		1,41	592,247	593,4	A
303		0,83	604,247	605,4	A
304		1,51	577,236	578,4	A
305		0,72	564,215	565,3	A

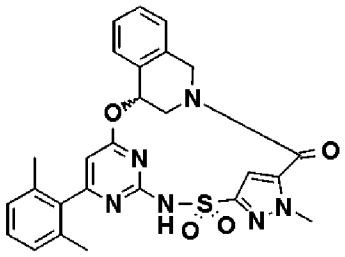
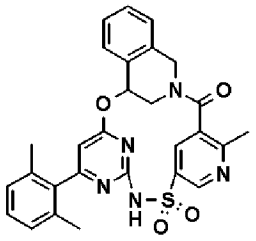
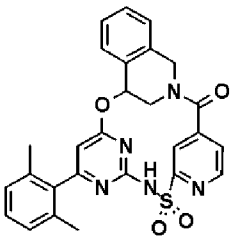
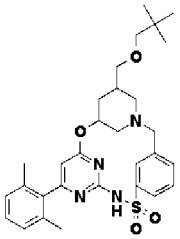
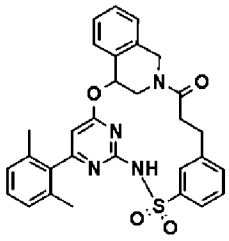
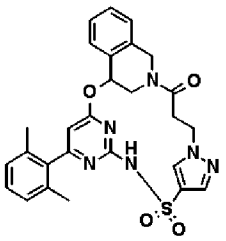
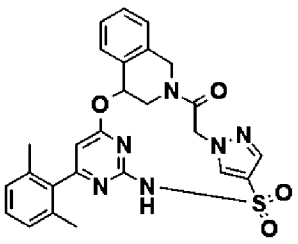
306		1,02	618,226	619,3	A
307		1,48	577,236	578,4	A
308		0,8	604,247	605,4	A
309		1,18	575,257	576,3	A
310		1,12	563,257	564,4	A
311		1,11	583,225	584,3	A
312		0,87	577,236	578,4	A

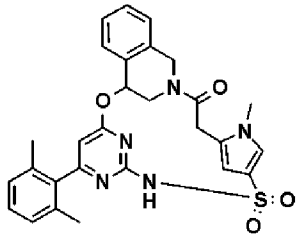
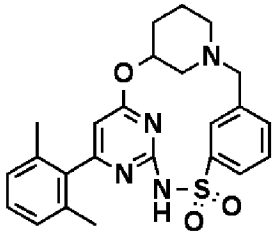
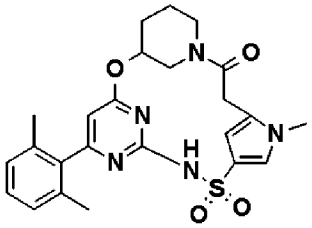
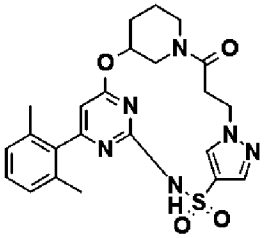
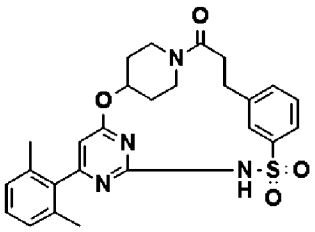
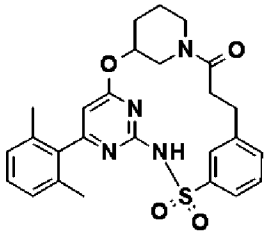
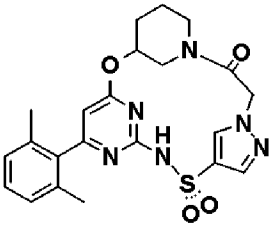
313		1,23	577,272	578,4	A
314		1,24	615,213	616,4	A
315		1,72	579,215	580,3	A
316		0,98	493,178	494,4	A
317		1,69	540,183	541,3	A
318		2,095	512,152	513,5	A
319		1,71	512,152	513,3	A

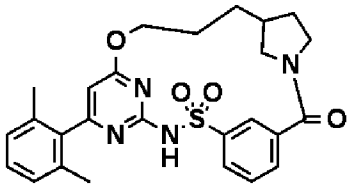
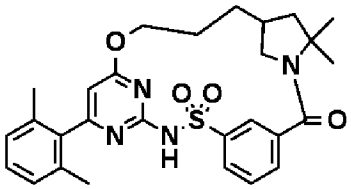
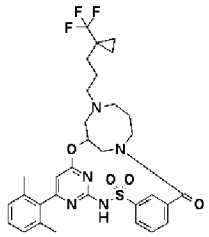
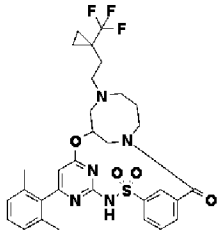
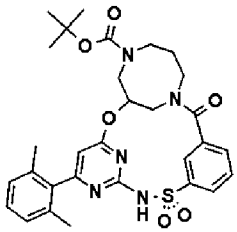
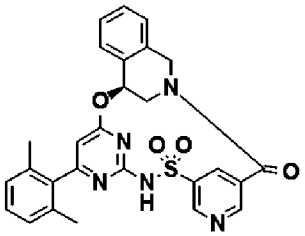
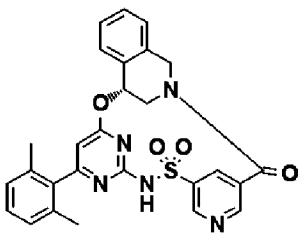
320		1,56	579,215	580,3	A
321		1,66	591,252	592,3	A
322		1,64	579,215	580,3	A
323		0,95	535,189	536,2	A
324		0,77	493,178	494,3	A
325		1,62	512,152	513,2	A
326		1,41	464,152	465,2	A

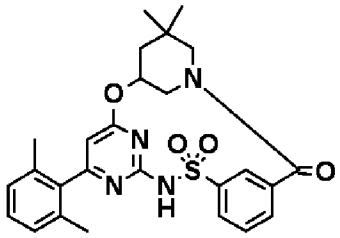
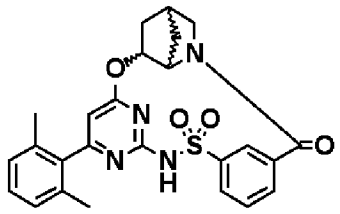
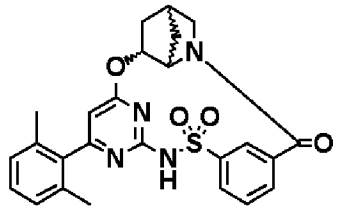
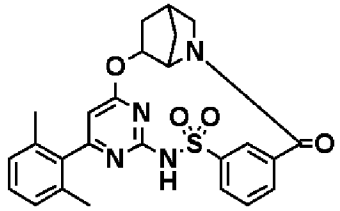
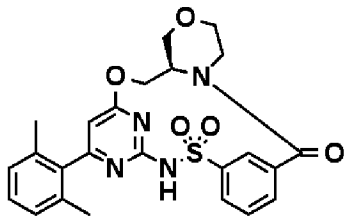
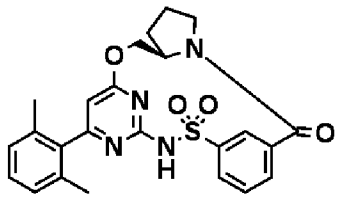
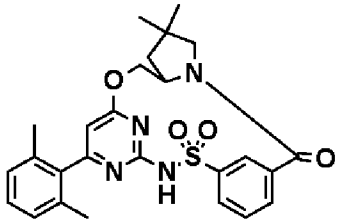
327		1,1	555,194	556,4	A
328		1,32	555,194	556,4	A
329		2,2	638,293	639,5	A
330		2,13	625,272	626,3	A
331		2,065	625,272	626,35	A
332		1,95	568,214	569,4	A
333		1,84	568,214	569,4	A

334		1,06	556,189	557,3	A
335		1,36	464,152	465,1	A
336		1,36	464,152	465,1	A
337		2,04	554,199	555,3	A
338		1,94	542,162	543,3	A
339		1,64	498,136	499,2	A
340		1,47	516,158	517,3	A

341		1,47	516,158	517,3	A
342		1,52	527,163	528,3	A
343		1,52	513,147	514,2	A
344		1,53	550,261	551,4	A
345		1,68	540,183	541,4	A
346		1,51	530,174	531,3	A
347		1,52	516,158	517,3	A

348		1,69	529,178	530,3	A
349		0,8	450,173	451,3	A
350		1,26	481,178	482,3	A
351		1,09	482,174	483,3	A
352		1,25	492,183	493,3	A
353		1,32	492,183	493,3	A
354		1,13	468,158	469,3	Q

355		1,42	492,183	493,3	A
356		1,69	520,214	521,2	A
357		1,16	643,244	644	A
358		1,15	629,228	630	A
359		1,52	593,231	594	A
360		2,07	513,147	514	I
361		2,07	513,147	514	I

362		1,52	492,183	493,4	A
363		1,41	476,152	477,3	A
364		1,41	476,152	477,3	A
365		1,39	476,152	477,3	A
366		1,22	480,147	481,3	A
367		1,31	464,152	465,3	A
368		1,55	492,183	493,4	A

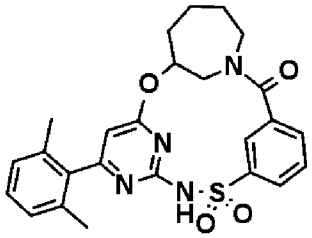
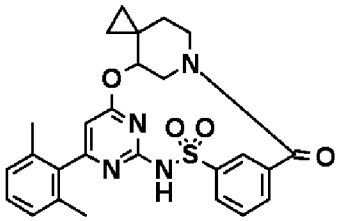
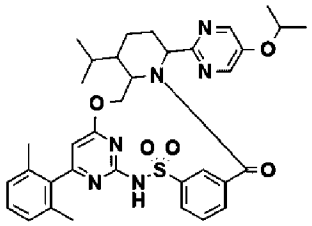
369		1,4	478,167	479,3	A
370		1,61	490,167	491,3	A
371		1,97	656,278	657,5	A

Таблица 11:

№ соединения	ЯМР
253	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,14 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,36 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,02 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,80 (t, *J*=7,4 Гц, 1H), 7,22 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,10 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,31 (dd, *J*=11,0, 4,4 Гц, 1H), 4,92 (t, *J*=10,2 Гц, 1H), 4,33 (t, *J*=11,4 Гц, 1H), 3,62 (d, *J*=11,9 Гц, 1H), 3,17 (q, *J*=11,5 Гц, 1H), 2,78-2,65 (m, 1H), 2,28 (d, *J*=14,4 Гц, 1H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,92 (s, 7H), 1,82-1,62 (m, 3H), 1,36 (q, *J*=8,4, 7,8 Гц, 1H), 0,57 (d, *J*=6,4 Гц, 3H), 0,21 (d, *J*=6,5 Гц, 3H). (Два протона, ожидаемые в алифатической области, вероятно, перекрываются с сигналами ДМСО или воды)
298	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,91 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,96 (d, *J*=7,0 Гц, 1H), 7,71 (d, *J*=9,2 Гц, 2H), 7,27 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,28 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,65 (d, *J*=14,8 Гц, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,60 (d, *J*=11,7 Гц, 1H), 3,35 (d, *J*=13,1 Гц, 2H), 3,20-2,91 (m, 4H), 2,17-2,01 (m, 6H), 1,63 (t, *J*=8,7 Гц, 2H), 0,90 (s, 9H).
318	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 7,99 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,76 (d, *J*=18,5 Гц, 2H), 7,63 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,45-7,32 (m, 3H), 7,28 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,15 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,48 (d, *J*=10,1 Гц, 2H), 5,28 (d, *J*=17,4 Гц, 1H), 4,51-4,42 (m, 1H), 4,12 (dd, *J*=13,0, 4,7 Гц, 1H), 3,18 (s, 1H), 3,16

	(dd, *J*=13,1, 10,7 Гц, 1H), 2,10 (s, 6H).
329	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,46-11,57 (ушир.d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,68-7,43 (m, 3H), 7,31 (dd, *J*=8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,29-7,20 (m, 1H), 7,24 (d, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,14 (d, *J*=7,5 Гц, 2H), 6,82-6,44 (ушир.s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,18-4,73 (ушир.s, 1H), 4,53 (dt, *J*=13,6, 7,2 Гц, 1H), 3,34-3,24 (m, 1H), 3,23-3,07 (m, 2H), 2,32-1,89 (ушир.s, 6H), 1,89-1,75 (m, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,26-1,07 (m, 2H), 0,69 (d, *J*=6,3 Гц, 3H), -0,15 (d, *J*=4,4 Гц, 3H)
331	^{1}H ЯМР (499 МГц, диметилсульфоксид-d_6) δ 13,41-11,69 (ушир.s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,60 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,46 (d, *J*=1,9 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42 (dd, *J*=8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,28 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 5,53 (s, 1H), 5,49 (d, *J*=18,0 Гц, 1H), 4,28 (d, *J*=17,9 Гц, 1H), 3,41-3,31 (m, 1H, скрыт под пиком воды), 2,13-1,82 (ушир.s, 6H), 1,45-1,32 (m, 2H), 1,32 (s, 9H), 1,29-1,18 (m, 1H), 0,57 (d, *J*=5,8 Гц, 3H), 0,44 (d, *J*=5,9 Гц, 3H)
332	^{1}H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d_6) δ 13,90-11,50 (ушир.s, 1H), 8,69-8,50 (ушир.s, 1H), 8,04-7,93 (m, 1H), 7,85-7,67 (m, 2H), 7,61 (d, *J*=6,6 Гц, 1H), 7,42-7,33 (m, 3H), 7,27 (t, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,14 (d, *J*=7,5 Гц, 2H), 6,72-6,44 (ушир.s, 1H), 6,57 (d, *J*=5,4 Гц, 1H), 5,23 (d, *J*=18,2 Гц, 1H), 4,46-4,29 (m, 1H), 4,37 (d, *J*=18,1 Гц, 1H), 2,24-1,88 (ушир.s, 6H), 1,32 (ddd, *J*=13,8, 10,2, 3,3 Гц, 1H), 1,28-1,18 (m, 1H), 0,83 (ddd, *J*=13,2, 10,1, 2,4 Гц, 1H), 0,64 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 0,12 (d, *J*=6,2 Гц, 3H)
343	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,87 (d, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,80-7,66 (m, 1H), 7,59 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,45-7,32 (m, 3H), 7,31-7,22 (m, 1H), 7,14 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,41 (dd, *J*=10,7, 4,8 Гц, 1H), 5,30 (d, *J*=17,3 Гц, 1H), 4,45 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 3,74 (dd, *J*=13,3, 4,8 Гц, 1H), 3,14 (dd, *J*=13,3, 10,7 Гц, 1H), 2,10 (s, 6H)
344	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,18 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,93-7,82 (m, 2H), 7,73-7,61 (m, 1H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,12 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,72-5,55 (m, 1H), 4,73 (t, *J*=10,8 Гц, 1H), 4,55 (d, *J*=11,9 Гц, 1H), 3,44 (d, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,40-3,29 (m, 1H), 3,19-3,06 (m, 3H), 3,05-2,91 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 1H), 2,43 (d, *J*=12,4 Гц, 1H), 2,26 (d, *J*=11,9 Гц, 1H), 2,05 (s, 6H), 1,66 (q, *J*=11,9 Гц, 1H), 0,92 (s, 9H)
350	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,39 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,20 (dd, *J*=8,1, 7,0 Гц, 1H), 7,16-7,06 (m, 2H), 6,45 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,48-

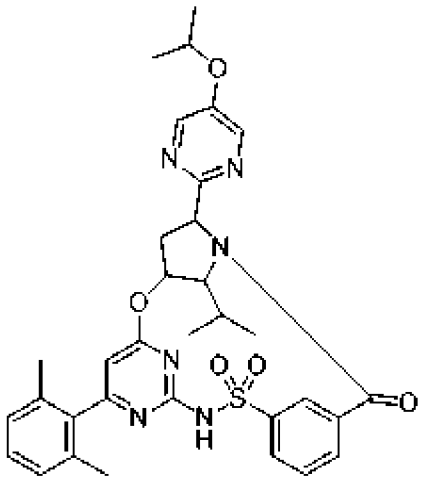
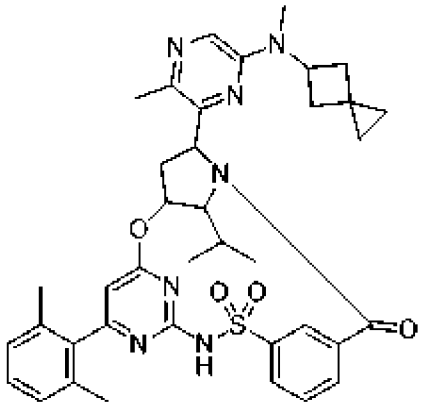
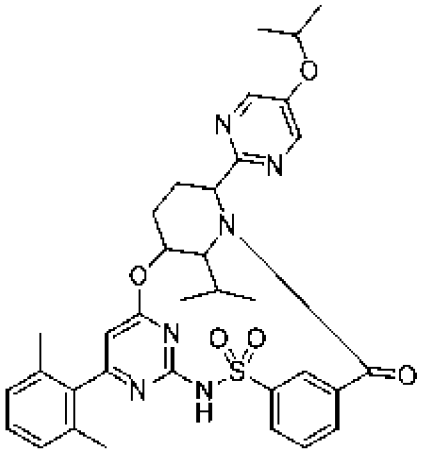
	5,33 (m, 1H), 4,55 (d, *J*=12,9 Гц, 1H), 3,90 (d, *J*=16,0 Гц, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,49 (d, *J*=15,7 Гц, 1H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,11 (s, 1H), 2,01 (s, 6H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,78-1,63 (m, 1H), 1,60-1,41 (m, 1H)
355	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,04 (t, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,80 (dt, *J*=6,9, 1,9 Гц, 1H), 7,69-7,54 (m, 2H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,13 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,14 (td, *J*=10,0, 6,9 Гц, 1H), 3,94 (td, *J*=10,0, 4,7 Гц, 1H), 3,75 (ddd, *J*=11,8, 8,3, 6,1 Гц, 1H), 3,49 (dd, *J*=11,1, 5,2 Гц, 1H), 3,31 (ddd, *J*=12,0, 8,6, 5,5 Гц, 1H), 3,13 (dd, *J*=11,2, 3,9 Гц, 1H), 2,05 (s, 7H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 2H), 1,41 (dd, *J*=15,4, 6,1 Гц, 1H), 1,05 (dq, *J*=17,3, 11,4, 9,2 Гц, 1H).
356	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,48 (d, *J*=493,5 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,69-7,50 (m, 2H), 7,23 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,07 (dt, *J*=13,8, 6,6 Гц, 1H), 3,53 (t, *J*=8,6 Гц, 1H), 3,25 (t, *J*=10,0 Гц, 1H), 2,15 (s, 1H), 2,05 (d, *J*=22,3 Гц, 6H), 1,94 (dd, *J*=12,2, 6,1 Гц, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,78 (dd, *J*=12,8, 9,8 Гц, 1H), 1,63 (d, *J*=11,6 Гц, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,54 (d, *J*=12,8 Гц, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,30-1,20 (m, 1H).
357	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,65 (d, *J*=101,7 Гц, 1H), 8,59 (d, *J*=39,5 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (dd, *J*=13,5, 5,9 Гц, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,27 (d, *J*=98,0 Гц, 1H), 5,80 (s, 1H), 3,95 (d, *J*=98,6 Гц, 12H), 3,48-3,17 (m, 6H), 2,10 (d, *J*=42,1 Гц, 8H), 1,85 (s, 2H), 1,49 (s, 2H), 0,87 (d, *J*=55,8 Гц, 4H).
358	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,05 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,14 (d, *J*=7,5 Гц, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,90-3,74 (m, 2H), 2,19-1,96 (m, 10H), 0,97 (d, *J*=23,4 Гц, 4H).
359	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,31 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,63 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,06 (d, *J*=14,0 Гц, 1H), 3,90 (d, *J*=13,8 Гц, 1H), 3,70-3,41 (m, 2H), 3,17 (s, 1H), 3,03 (d, *J*=43,8 Гц, 1H), 2,01 (s, 6H), 1,80 (q, *J*=13,0, 12,2 Гц, 1H), 1,71-1,56 (m, 1H), 1,42 (d, *J*=9,8 Гц, 9H).

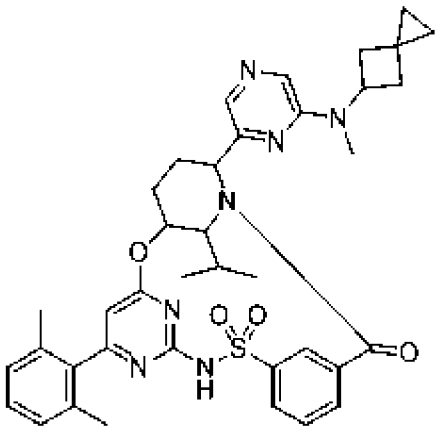
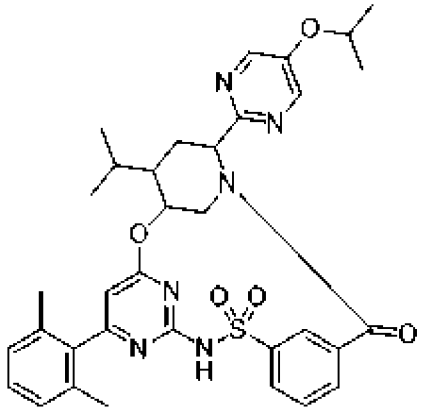
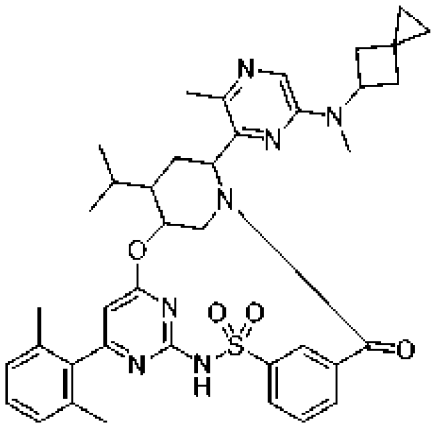
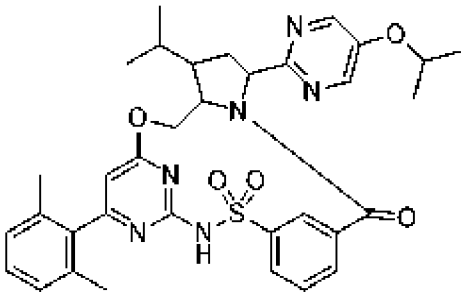
Пример 142: Соединения 372-385

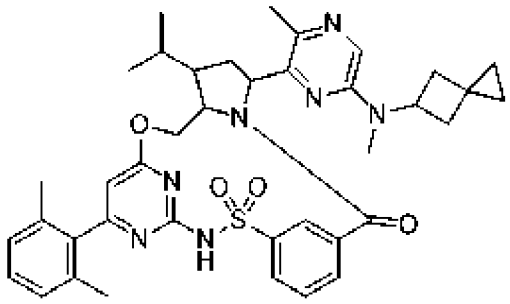
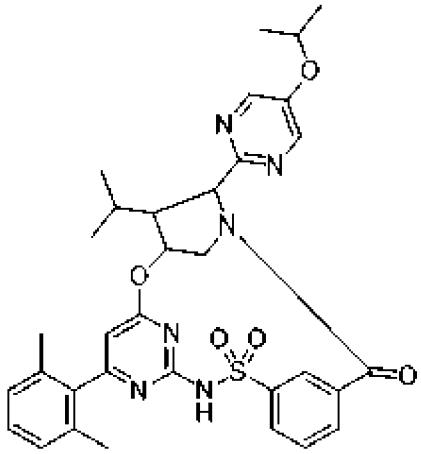
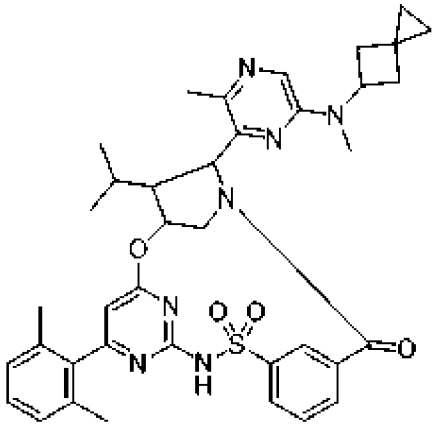
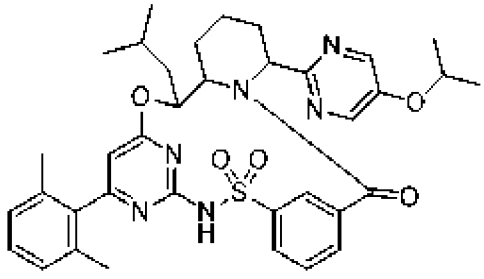
[00789] Соединения 372-385, изображенные в следующей таблице, могут быть получены согласно способам, описанным выше для соединений 1-371, и активность

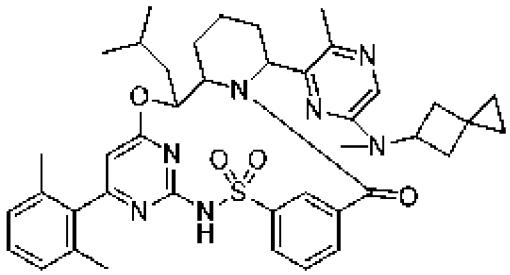
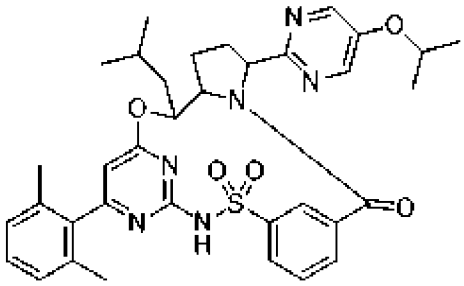
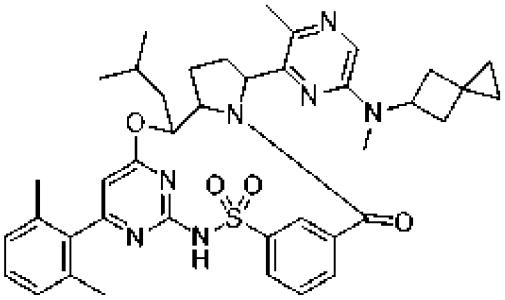
модуляции CFTR может быть оценена при помощи одного или более исследований, отмеченных далее.

Таблица 12:

№ соединения	Структура
372	
373	
374	

№ соединения	Структура
375	
376	
377	
378	

№ соединения	Структура
379	
380	
381	
382	

№ соединения	Структура
383	
384	
385	

Биологическая активность соединений

Исследование 3t3

1. **Оптические способы определения мембранных потенциалов для исследования свойств соединений в отношении модуляции F508del**

[00790] В исследовании использовали флуоресцентные красители, чувствительные к изменению напряжения, для измерения изменений мембранного потенциала при помощи флуоресцентного планшетного анализатора (например, FLIPR III, Molecular Devices, Inc.) в качестве считываемого параметра увеличения функциональной F508del в клетках NIH 3T3. Движущей силой, определяющей ответ, является создание градиента хлоридных ионов совместно с активацией канала, осуществляемой за одну простую стадию добавления жидкого препарата, после предварительной обработки клеток соединениями и последующего добавления красителя, чувствительного к изменению напряжения.

2. **Идентификация соединений-корректоров**

[00791] Для идентификации корректоров F508del был разработан формат исследования HTS с процедурой однократного добавления. В данном исследовании HTS используют флуоресцентные красители, чувствительные к изменению напряжения, для измерения изменений мембранного потенциала на FLIPR III в качестве параметра увеличения гейтинга (проводимости) F508del в клетках F508del NIH 3T3. Инкубировали клеточные культуры F508del NIH 3T3 совместно с соединениями-корректорами в заданном

диапазоне концентраций в течение 18-24 часов при 37°C, а затем добавляли краситель для изучения перераспределения. Движущей силой, определяющей ответ, является градиент Cl^- ионов совместно с активацией канала форсколином, осуществляемой за одну простую стадию добавления жидкого препарата, определяемый на флуоресцентном планшетном анализаторе, таком как FLIPR III. Эффективность и активность предполагаемых корректоров F508del сравнивали со значениями известного корректора, лумакафтора, в комбинации с быстро добавляемым 300 нМ ивакафтором.

3. **Растворы**

[00792] Раствор для промывания #1: (в мМ) NaCl 160, KCl 4,5, $CaCl_2$ 2, $MgCl_2$ 1, HEPES 10, pH 7,4 с NaOH.

[00793] Раствор для промывания, не содержащий хлориды: Хлоридные соли в растворе для промывания #1 (см. выше) заменены на глюконатные соли.

4. **Клеточная культура**

[00794] Использовали фибробласты мыши NIH3T3, стабильно экспрессирующие F508del, для оптического измерения мембранного потенциала. Выдерживали клетки при 37°C при 5% CO2 и 90% влажности в среде Игла в модификации Дульбекко, дополненной 2 мМ глутамином, 10% эмбриональной бычьей сывороткой, 1 X NEAA, b-ME, 1 X пенициллином/стрептомицином и 25 мМ HEPES в 175 $см^2$ культуральных колбах. Для всех оптических исследований высеивали клетки в количестве ~20000/лунка в 384-луночные планшеты с покрытием матригеля. Для исследований коррекции культивировали клетки при 37°C совместно с соединениями или без них в течение 16-24 часов.

Исследование энтероидов

1. **Растворы**

[00795] Базовая среда (АДФ+++) состояла из Advanced DMEM/среды Хэма F12, 2 мМ Glutamax, 10 мМ HEPES, 1 мкг/мл пенициллина/стрептомицина.

[00796] Поддерживающая среда для энтероидов кишечника (IEMM) состояла из АДФ+++, 1x добавки B27, 1x добавки N2, 1,25 мМ *N*-ацетилцистеина, 10 мМ никотинамида, 50 нг/мл hEGF, 10 нМ гастрина, 1 мкг/мл hR-спондина-1, 100 нг/мл h-ноггина, ингибитора TGF-b 1 типа A-83-01, 100 мкг/мл примоцина, 10 мкМ ингибитора P38 MAPK SB202190.

[00797] Буфер для промывания 1 состоял из 1 мМ $MgCl_2$, 160 мМ NaCl, 4,5 мМ KCl, 10 мМ HEPES, 10 мМ глюкозы, 2 мМ $CaCl_2$.

[00798] Буфер, не содержащий хлориды, состоял из 1 мМ глюконата магния, 2 мМ глюконата кальция, 4,5 мМ глюконата калия, 160 мМ глюконата натрия, 10 мМ HEPES, 10 мМ глюкозы.

[00799] Раствор красителя в буфере для промывания 1 состоял из буфера для промывания 1, 0,04% Плюроника F127, 20 мкМ метилового оксонолового, 30 мкМ CaCCinh-A01, 30 мкМ Чикаго небесно-голубого.

[00800] Раствор красителя, не содержащий хлориды, состоял из буфера, не содержащего хлориды, 0,04% Плюроника F127, 20 мкМ метилового оксонолового, 30 мкМ CaCCinh-A01, 30 мкМ Чикаго небесно-голубого.

[00801] Стимулирующий раствор красителя, не содержащий хлориды, состоял из раствора красителя, не содержащего хлориды, 10 мкМ форсколина, 100 мкМ IBMX и 300 нМ соединения III.

2. **Клеточная культура**

[00802] Клетки эпителиальных энтероидов кишечника человека получали из Института биологии развития и исследований стволовых клеток им. Хубрехта, Утрехт, Нидерланды, и размножали в Т-колбах, как описано ранее (Dekkers JF, Wiegerinck CL, de Jonge HR, Bronsveld I, Janssens HM, de Winter-de Groot KM, Brandsma AM, de Jong NWM, Bijvelds MJC, Scholte BJ, Nieuwenhuis EES, van den Brink S, Clevers H, van der Ent CK, Middendorp S and M Beekman JM. A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids. Nat Med. июль 2013 года;19(7):939-45.

3. **Сбор и высевание клеток энтероидов**

[00803] Выделяли клетки в растворе для выделения клеток, собирали путем центрифугирования при 650 об./мин в течение 5 минут при 4°C, повторно суспендировали в TryPLE и инкубировали в течение 5 минут при 37°C. Затем собирали клетки путем центрифугирования при 650 об./мин в течение 5 минут при 4°C и повторно суспендировали в IEMM, содержащей 10 мкМ ингибитор ROCK (RI). Пропускали клеточную суспензию через 40 мкм клеточное сито и повторно суспендировали в количестве 1×10^6 клеток/мл в IEMM, содержащей 10 мкМ RI. Высеивали клетки в количестве 5000 клеток/лунка в многолуночные планшеты и инкубировали в течение ночи при 37°C, 95% влажности и 5% CO_2, перед исследованием.

4. **Исследование энтероидов А, краситель для определения мембранного потенциала**

[00804] Инкубировали клетки энтероидов совместно с исследуемым соединением в IEMM в течение 18-24 часов при 37°C, 95% влажности и 5% CO_2. После инкубации с соединениями проводили исследование мембранного потенциала с красителем при помощи FLIPR Tetra для прямого измерения активности и эффективности исследуемого соединения в отношении транспорта хлоридов, опосредованного CFTR, после быстрого добавления 10 мкМ форсколина и 300 нМ *N*-[2,4-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамида. Вкратце, 5 раз промывали клетки буфером для промывания 1. Добавляли раствор красителя в буфере для промывания 1 и инкубировали клетки в течение 25 минут при комнатной температуре. После инкубации с красителем 3 раза промывали клетки раствором красителя, не содержащим хлориды. Инициировали транспорт хлоридов, добавляя стимулирующий раствор красителя, не содержащий хлориды, и измеряли сигнал флуоресценции в течение 15 минут. Определяли транспорт хлоридов, опосредованный CFTR, для каждого условия по значению ППК ответа флуоресценции на быструю стимуляцию форсколином и 300 нМ *N*-[2,4-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамидом. Затем выражали транспорт хлоридов в процентах относительно транспорта хлоридов после контрольной обработки тройной комбинацией 3 мкМ *N*-[(6-амино-2-пиридил)сульфонил]-

6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)-2-[(4*S*)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамидом, 3 мкМ (*R*)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-*N*-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1*H*-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамидом и 300 нМ быстро добавляемого *N*-[2,4-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамида (активность, %).

5. **Исследование энтероидов B, краситель для определения мембранного потенциала**

[00805] Инкубировали клетки энтероидов совместно с исследуемым соединением в IEMM в течение 18-24 часов при 37°C, 95% влажности и 5% CO_2. После инкубации с соединениями проводили исследование мембранного потенциала с красителем при помощи FLIPR Tetra для прямого измерения активности и эффективности исследуемого соединения в отношении транспорта хлоридов, опосредованного CFTR, после быстрого добавления 10 мкМ форсколина и 300 нМ *N*-[2,4-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамида. Вкратце, 5 раз промывали клетки буфером для промывания 1. Добавляли раствор красителя в буфере для промывания 1 и инкубировали клетки в течение 25 минут при комнатной температуре. После инкубации с красителем 3 раза промывали клетки раствором красителя, не содержащим хлориды. Инициировали транспорт хлоридов, добавляя стимулирующий раствор красителя, не содержащий хлориды, и измеряли сигнал флуоресценции в течение 15 минут. Определяли транспорт хлоридов, опосредованный CFTR, для каждого условия по значению ППК ответа флуоресценции на быструю стимуляцию форсколином и 300 нМ *N*-[2,4-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамидом. Затем выражали транспорт хлоридов в процентах относительно транспорта хлоридов после контрольной обработки тройной комбинацией 1 мкМ (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2,0.2,1]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ^6-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17,3.1,111,14,05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трионом, 3 мкМ (*R*)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-*N*-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1*H*-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамидом и 300 нМ быстро добавляемого *N*-[2,4-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамида (активность, %).

Исследование HBE

1. **Исследование токов короткого замыкания, опосредованных CFTR, в камере Уссинга**

[00806] Эксперименты в камере Уссинга проводили с использованием клеток бронхиального эпителия человека (HBE), выделенных у субъектов с CF, гетерозиготных в отношении F508del и мутации с минимальной функцией CFTR (F508del/MF-HBE), и культивированных как описано ранее (Neuberger T, Burton B, Clark H, Van Goor F Methods Mol Biol 2011:741:39-54). Через четыре дня удаляли среду из верхней части культуры и

выращивали клетки на границе раздела водной и воздушной сред в течение >14 дней перед применением. Это приводило к образованию монослоя из полностью дифференцированных цилиндрических клеток, на которых присутствовали реснички, что является характерным признаком бронхиального эпителия дыхательных путей человека.

[00807] Для выделения тока короткого замыкания, опосредованного CFTR (I_{SC}), помещали клетки F508del/MF-HBE, выращенные на вкладышах для культивирования клеток Costar® Snapwell™, в камеру Уссинга и измеряли трансэпителиальный I_{SC} в условиях регистрации с фиксацией потенциала ($V_{удерж.}$=0 мВ) при 37°C. Базолатеральный раствор содержал (в мМ) 145 NaCl, 0,83 K_2HPO_4, 3,3 KH_2PO_4, 1,2 $MgCl_2$, 1,2 $CaCl_2$, 10 глюкозу, 10 HEPES (pH доводили до 7,4 при помощи NaOH), а апикальный раствор содержал (в мМ) 145 глюконат Na, 1,2 $MgCl_2$, 1,2 $CaCl_2$, 10 глюкозу, 10 HEPES (pH доводили до 7,4 при помощи NaOH) и 30 мкМ амилорида для блокирования эпителиальных натриевых каналов. На апикальную поверхность добавляли форсколин (20 мкМ) для активации CFTR, затем в верхнюю часть добавляли коктейль ингибиторов CFTR, состоящий из BPO, GlyH-101 и ингибитора CFTR 172 (каждый в конечной концентрации в исследуемой смеси 20 мкМ) для специфического выделения токов CFTR. Определяли опосредованный CFTR I_{SC} (мкА/см^2) для каждого условия на основании максимального ответа форсколина на стационарный ток после ингибирования.

2. **Идентификация соединений-корректоров**

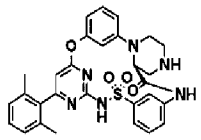
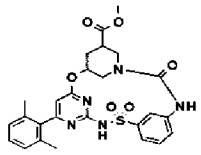
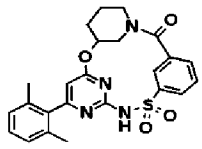
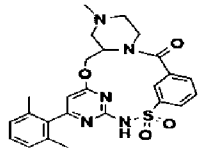
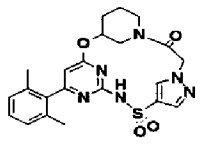
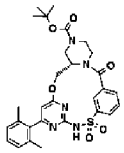
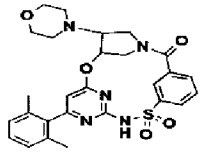
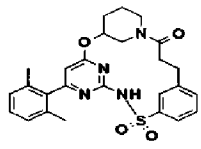
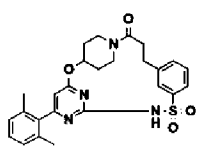
[00808] Определяли активность соединений-корректоров CFTR в отношении I_{SC}, опосредованного CFTR, в исследованиях в камере Уссинга, как описано выше. Клеточные культуры F508del/MF-HBE либо инкубировали с соединениями-корректорами в заданном диапазоне концентраций в комбинации с 1 мкМ ивакафтором, либо инкубировали с соединениями-корректорами в одной фиксированной концентрации 10 мкМ в комбинации с 1 мкМ ивакафтором в течение 18-24 часов при 37°C и в присутствии 20% человеческой сыворотки. Концентрацию соединений-корректоров, используемых в комбинации с 1 мкМ ивакафтором во время 18-24-часовой инкубации, поддерживали на постоянном уровне на протяжении измерения I_{SC}, опосредованного CFTR, в камере Уссинга для подтверждения наличия соединений на протяжении всего эксперимента. Эффективность и активность предполагаемых корректоров F508del сравнивали со значениями известного корректора Вертекс, (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2,0.2,1]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ^6-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17,3.1,111,14,05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, в комбинации с 18 мкМ тезакафтором и 1 мкМ ивакафтором.

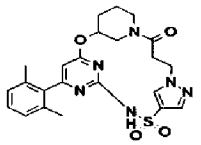
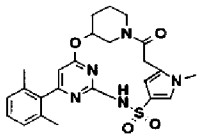
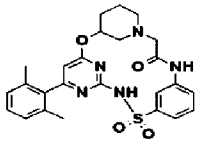
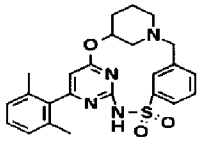
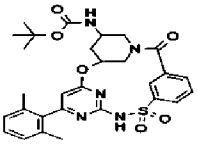
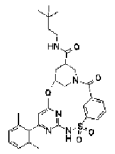
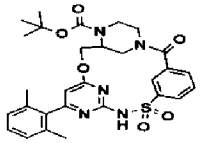
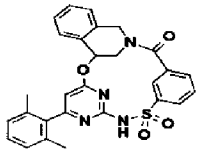
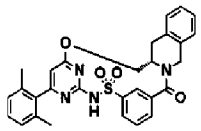
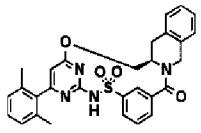
Таблицы с данными биологической активности

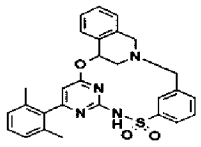
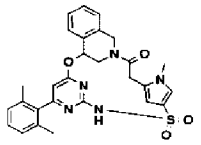
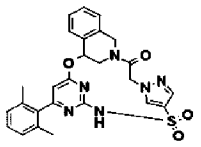
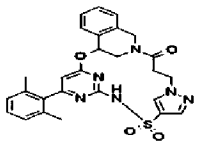
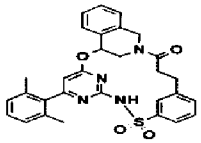
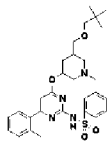
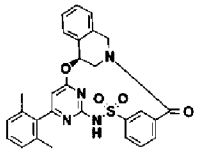
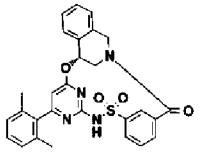
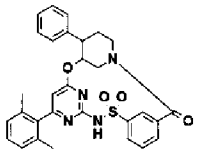
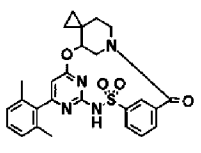
[00809] В следующей таблице представлены значения активности модуляции CFTR для типовых соединений согласно изобретению, полученные в одном или более исследованиях, описанных в настоящем документе (EC_{50}: +++ соответствует <1 мкМ; ++ соответствует 1-<3 мкМ; + соответствует 3-<30 мкМ; и НО обозначает «не обнаружено в исследовании». Активность, %: +++ соответствует >60%; ++ соответствует 30-60%; +

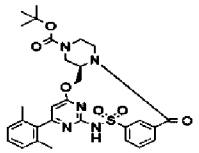
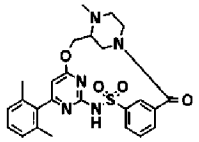
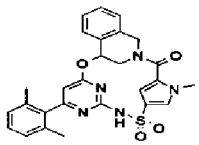
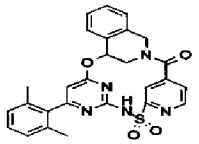
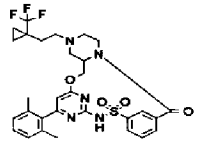
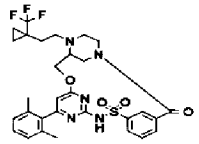
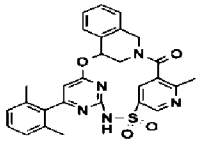
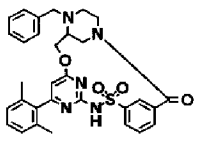
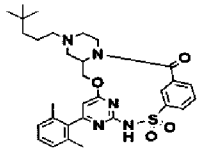
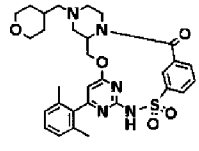
соответствует <30%).

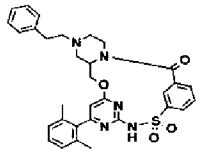
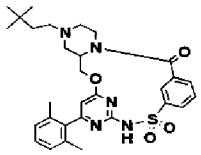
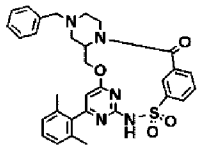
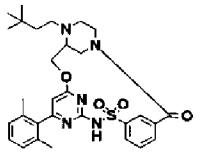
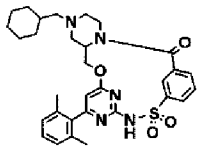
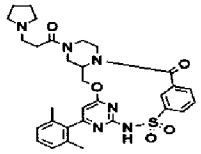
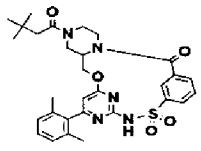
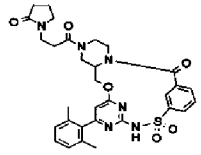
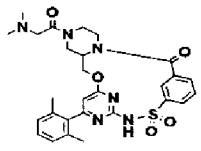
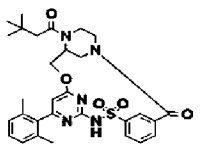
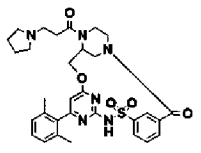
Таблица 13:

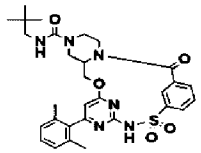
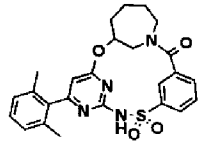
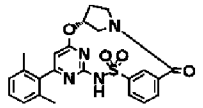
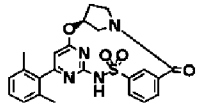
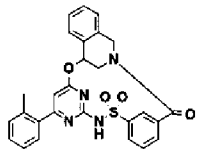
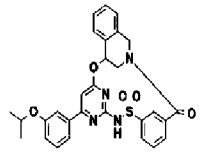
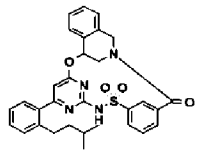
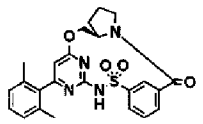
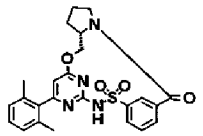
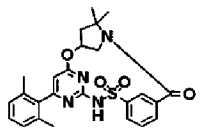
№ соед.	Структура	Энт. А EC_{50} (мкМ)	Энт. А Max активность (%)	Энт. В EC_{50} (мкМ)	Энт. В Max активность (%)
334		++	+++		
252		++	++		
326		+	+		
324		+	++		
354		НО	+		
171		НО	+		
323		+	++		
353		НО	+		
352		НО	+		

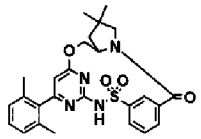
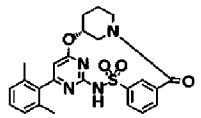
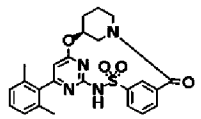
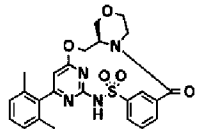
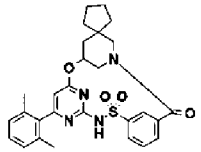
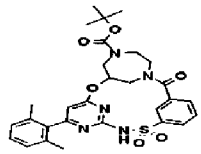
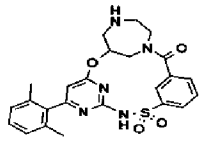
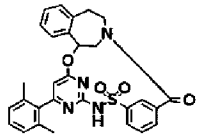
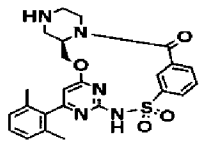
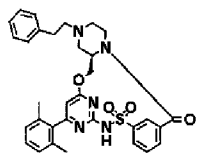
351		HO	+		
350		HO	+		
160		++	+		
349		HO	+		
320		++	++		
321		+++	++		
322		+++	++		
325		+++	+++		
212		+++	++		
211		+++	+++		

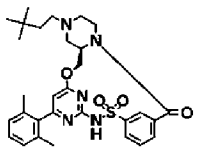
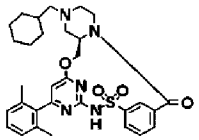
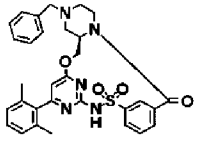
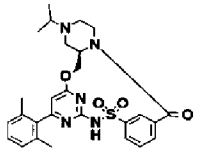
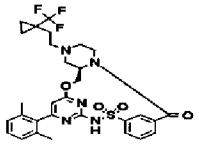
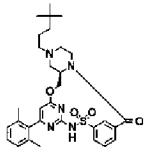
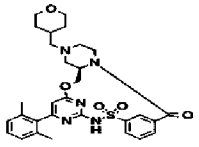
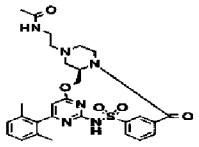
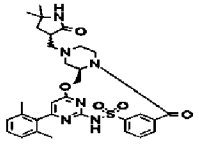
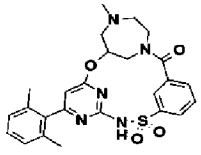
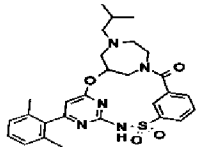
208		+++	++		
348		++	++		
347		HO	+		
346		HO	+		
345		HO	+		
344		+++	++		
318		HO	+		
319		+++	+++	+++	+++
317		+++	+++		
370		+++	+++		

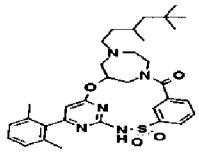
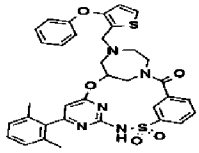
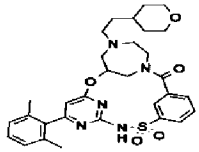
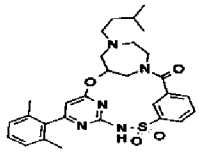
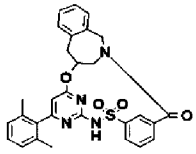
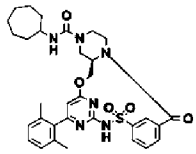
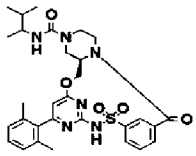
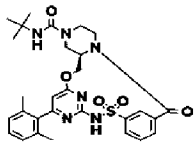
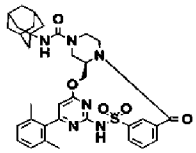
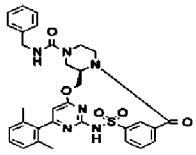
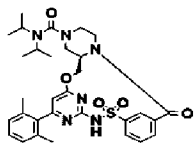
315		+++	++		
316		HO	+		
207		+++	++		
343		++	++		
170		+++	++		
314		+++	+++		
342		++	+		
178		+++	++		
313		+++	+++		
312		++	++		

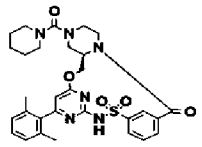
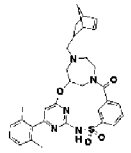
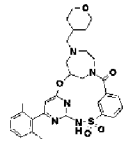
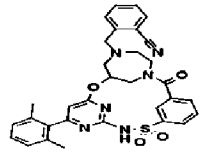
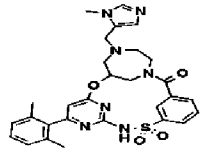
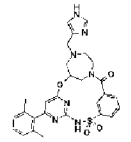
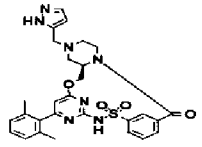
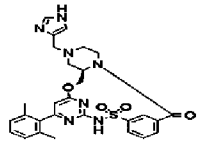
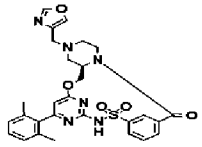
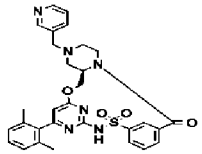
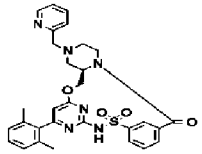
311		+++	++		
310		+++	++		
169		+++	+++		
177		+++	++		
309		+++	++		
308		HO	+		
307		+	++		
306		HO	+		
305		HO	+		
304		HO	++		
303		HO	+		

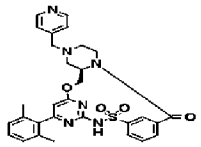
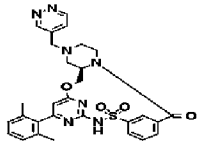
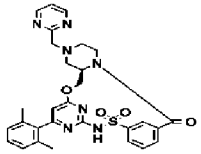
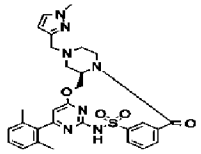
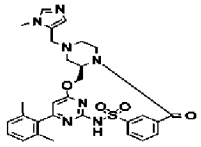
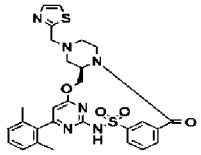
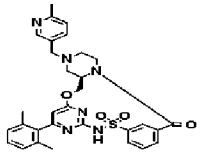
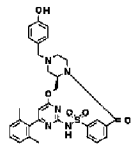
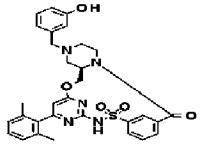
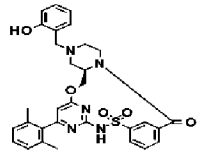
302		HO	+		
369		HO	+		
214		HO	+		
213		+	+++		
339		+++	++		
338		HO	+		
337		+++	++		
367		+	+++		
301		HO	+		
300		+	++		

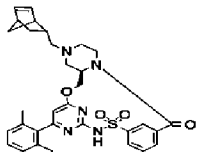
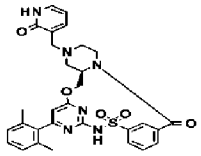
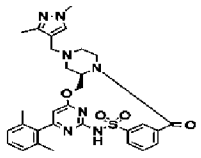
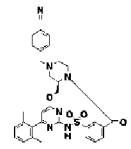
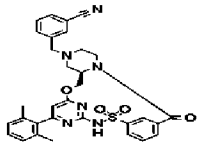
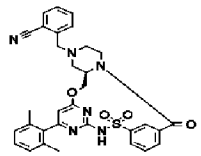
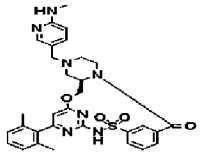
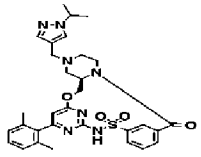
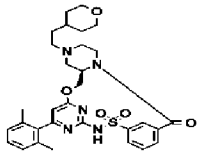
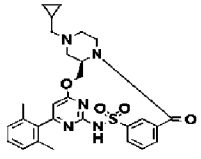
368		++	++		
336		HO	+		
335		HO	+		
366		+	++		
229		+++	++		
43		+++	+++		
42		HO	++		
220		+++	+++		
161		+	++		
299		+++	++		

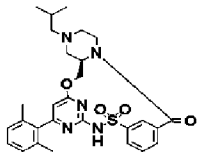
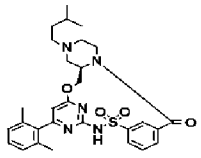
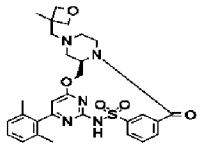
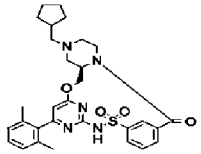
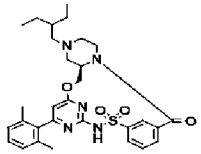
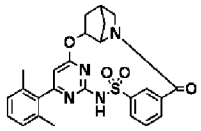
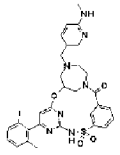
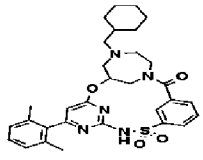
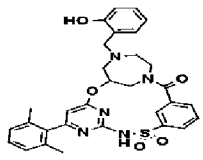
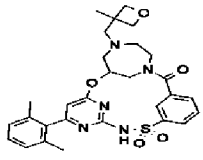
298		+++	+++	+++	+++
297		+++	+++		
164		+++	+++		
165		+	+++		
163		+++	+++		
296		+++	+++		
295		++	+++		
294		+	++		
293		HO	+		
63		+	+++		
44		+++	+++		

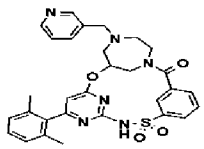
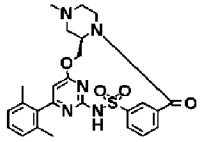
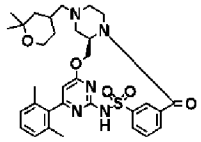
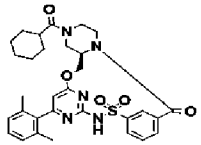
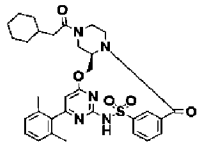
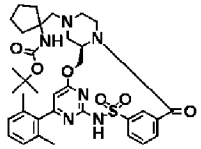
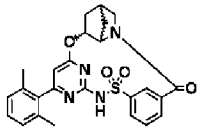
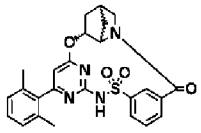
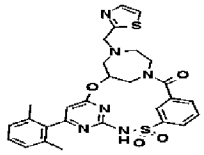
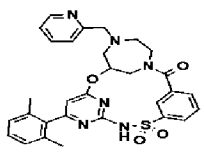
62		+++	+++		
61		+++	+++		
60		+	+++		
58		+++	+++		
215		+++	++		
166		+	+++		
292		HO	++		
291		HO	+++		
290		++	++		
289		HO	+		
167		++	+++		

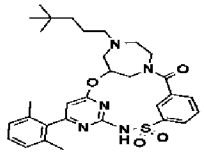
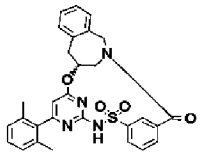
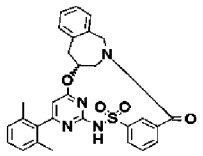
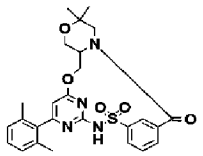
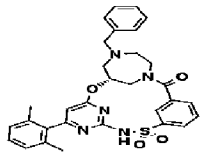
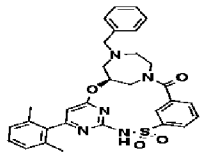
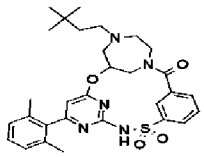
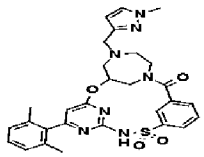
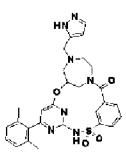
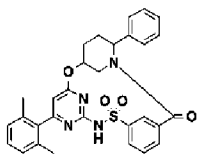
258		+	++		
59		+++	+++		
55		+	+++		
54		+++	+++		
51		HO	+		
50		HO	+		
288		HO	+		
284		HO	+		
283		HO	++		
282		+	++		
281		HO	++		

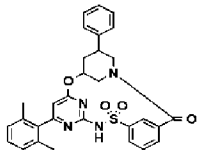
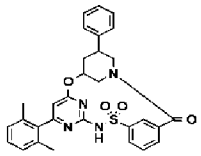
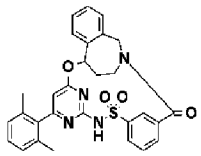
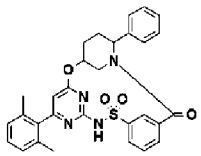
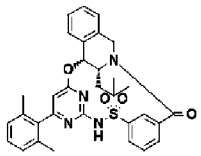
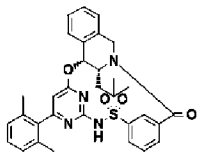
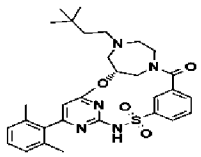
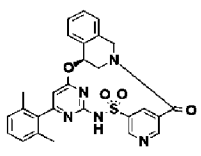
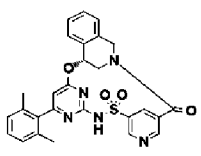
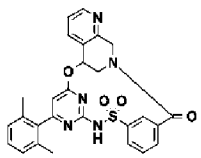
280		HO	++		
287		HO	+		
286		HO	+		
285		HO	++		
279		HO	+		
275		+	+++		
274		+	+++		
273		++	++		
272		+	+++		
271		+++	+++		

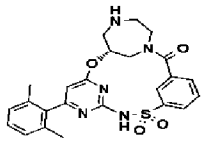
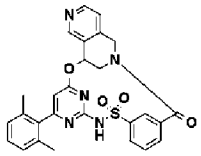
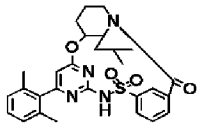
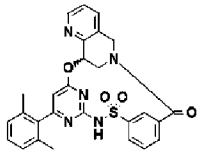
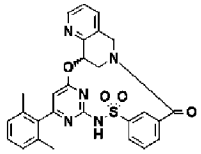
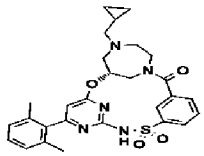
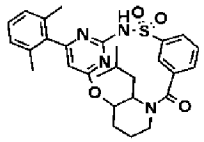
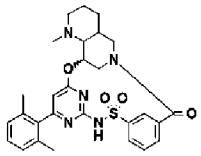
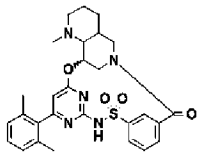
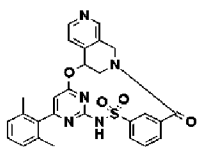
278		+++	++		
277		HO	+		
276		HO	++		
270		++	+++		
267		++	+++		
266		+	+++		
265		+	++		
264		HO	++		
263		+	++		
262		+	+++		

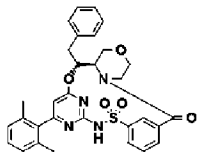
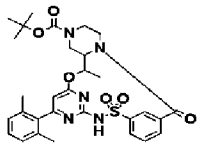
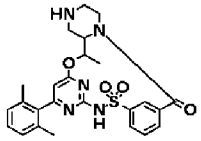
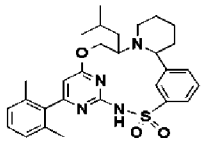
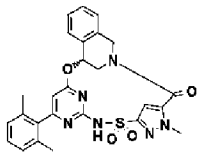
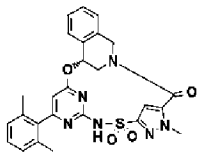
269		+++	+++		
268		++	+++		
261		HO	+		
260		+++	+++		
259		+++	+++		
365		+	++		
47		+	+++		
53		+++	++		
57		+++	+++		
56		+	++		

66		+	++		
162		+	++		
256		+++	+++		
168		+++	+++		
255		+++	++		
257		+++	+++		
363		+	+++		
364		HO	++		
52		++	++		
64		++	++		

65		+++	++		
216		++	+++		
217		HO	+		
254		++	++		
67		+++	+++		
68		++	+		
45		+++	+++		
49		+	+++		
48		+	++		
226		+++	++		

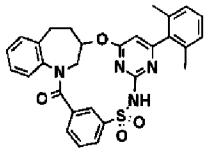
223		+++	++		
224		+++	++		
227		+++	++		
225		+++	++		
332		+++	+++		
333		+++	+++		
1		+++	+++	+++	+++
360		HO	+		
361		HO	+		
198		++	++		

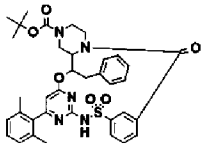
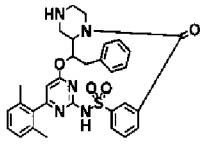
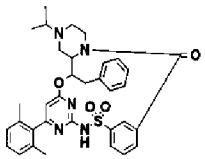
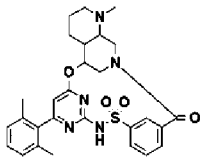
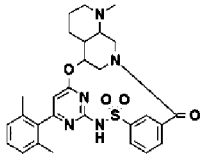
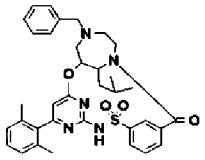
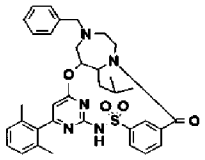
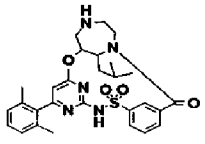
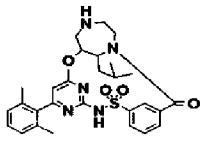
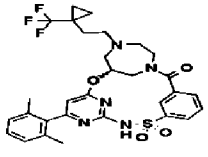
2		+	+++		
197					
231		+++	+++		
196		HO	+		
195		+	++		
35		+++	+++		
230		+++	+++		
199		+++	+++		
200		HO	+		
194		+	++		

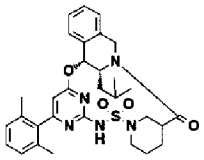
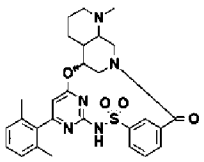
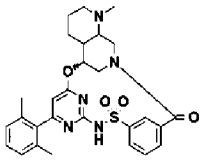
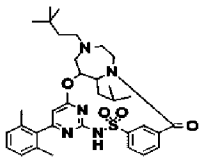
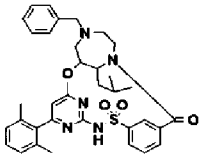
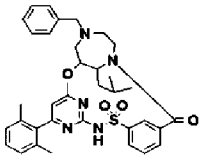
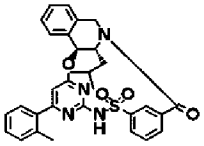
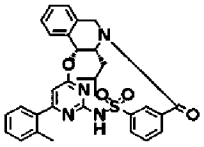
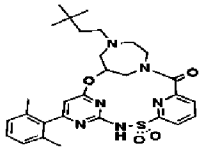
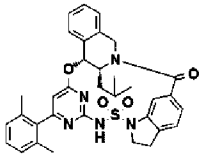
209		+++	+++		
173		++	++		
172		НО	+		
253		НО	+		
340		+	+		
341		+	++		

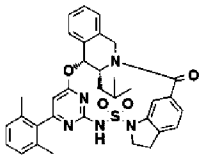
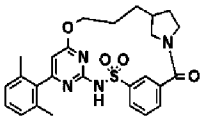
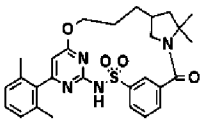
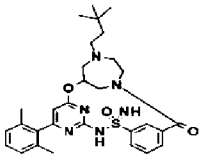
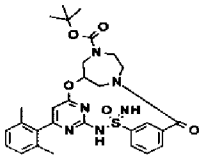
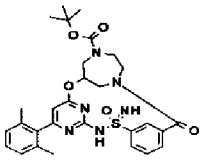
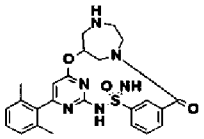
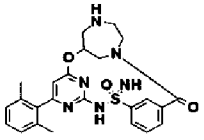
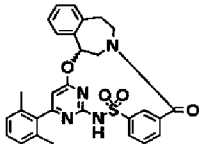
[00810] В следующей таблице представлены значения активности модуляции CFTR для типовых соединений согласно изобретению, полученные в одном или более исследованиях, описанных в настоящем документе (EC_{50}: +++ соответствует <1 мкМ; ++ соответствует 1-<3 мкМ; + соответствует 3-<30 мкМ; и НО обозначает «не обнаружено в исследовании». Активность, %: +++ соответствует >60%; ++ соответствует 30-60%; + соответствует <30%).

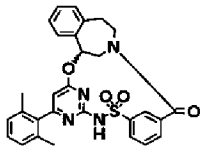
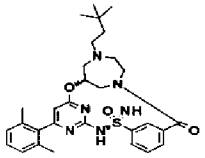
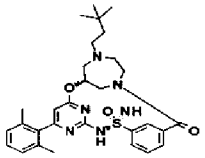
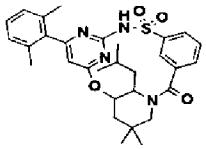
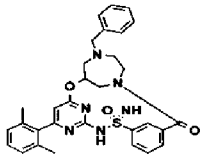
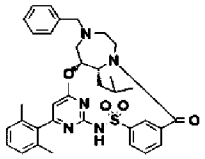
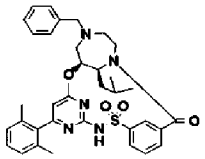
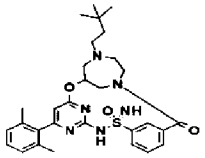
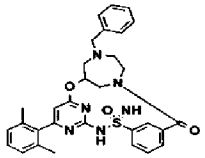
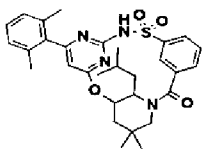
Таблица 14:

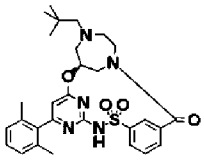
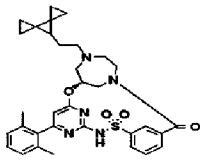
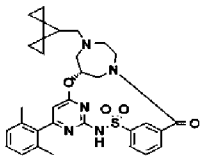
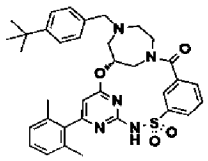
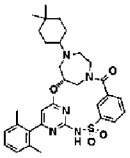
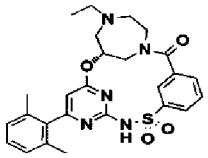
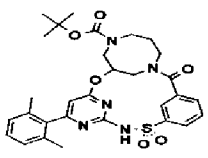
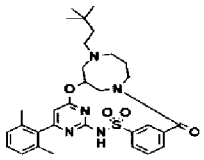
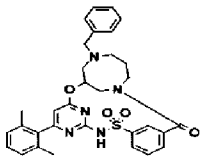
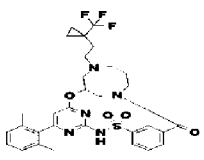
№ соед.	Структура	Энт. А EC_{50} (мкМ)	Энт. А Max активность (%)	Энт. В EC_{50} (мкМ)	Энт. В Max активность (%)
228		++	++		

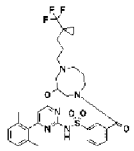
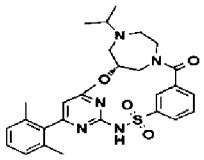
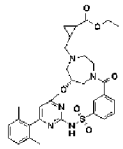
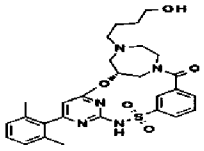
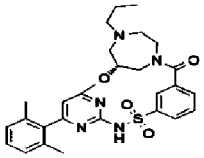
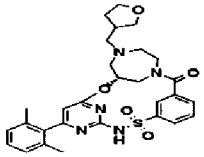
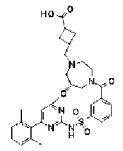
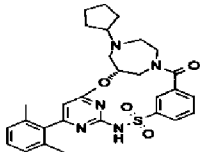
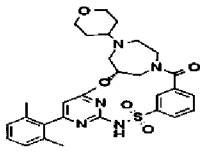
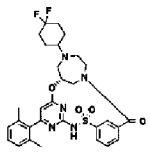
175		+++	++		
176		+	+		
174		+++	+++		
201		+	++		
202		HO	+		
94		+++	+++		
90		+++	+++		
93		++	+++		
91		++	+++		
69		+++	+++		

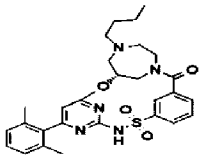
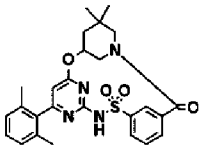
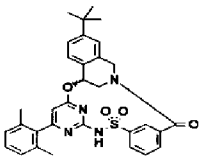
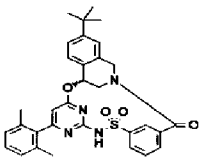
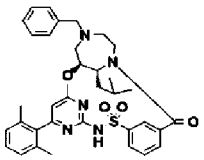
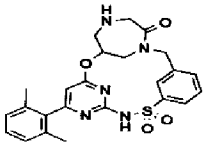
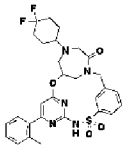
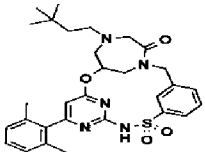
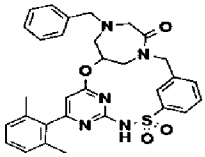
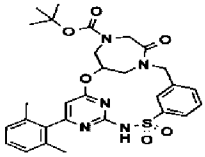
251		HO	HO		
203		+	++		
204		++	+++		
92		+++	+++		
88		+++	++		
89		+++	+++		
193		+++	+++		
192		+++	+++		
70		HO	+		
249		+++	++		

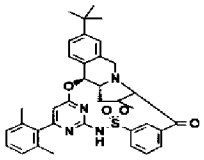
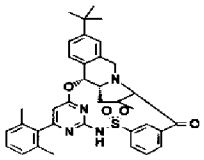
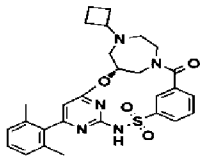
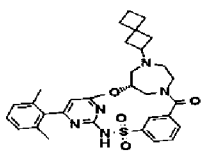
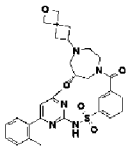
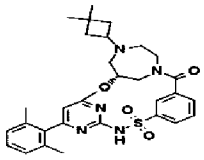
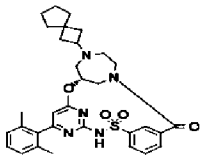
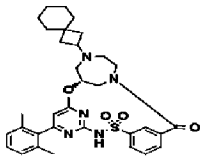
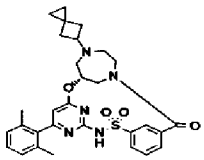
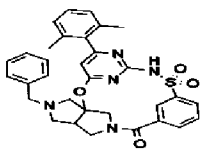
250		++	++		
355		+	++		
356		+	++		
243		+++	+++	+++	+++
239		++	+++	++	+++
240		+	++		
241		HO	+		
242		HO	+		
222					

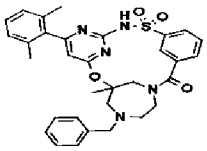
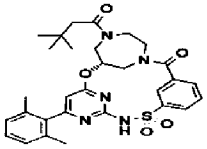
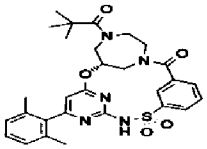
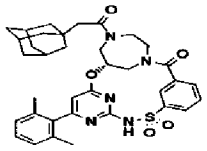
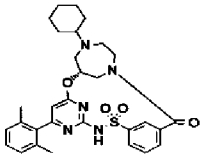
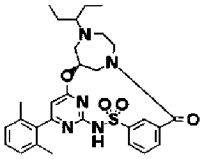
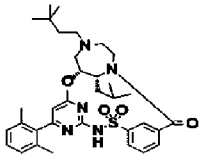
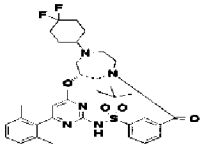
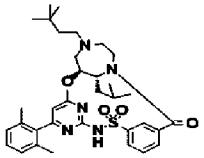
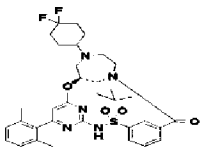
221		+++	+++		
244		HO	+		
245		+++	++	+++	+++
232		+++	+++		
248		++	++	+++	+++
84		+++	+++		
87		+++	++		
247		++	+		
246		++	++		
233		+++	+++		

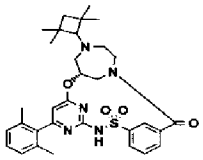
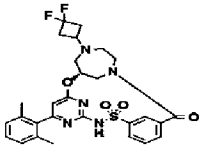
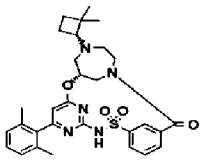
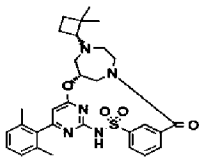
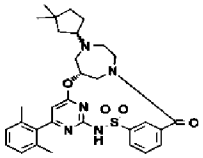
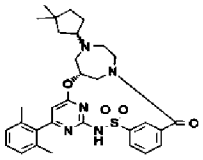
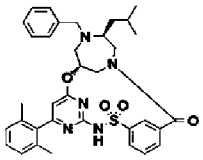
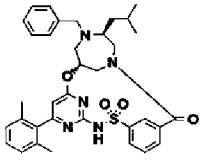
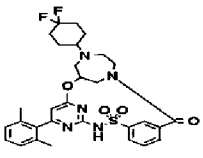
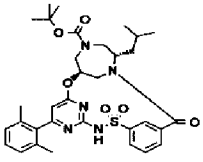
19		+++	+++		
18		+++	+++		
17		+++	+++		
16		+++	+++		
5		+++	+++		
74		++	+++		
359		++	++		
206		+++	++		
205		+++	++		
358		+++	++		

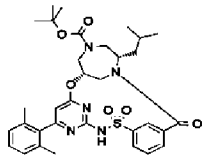
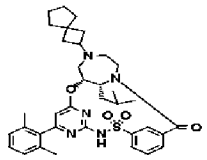
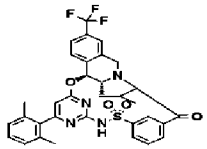
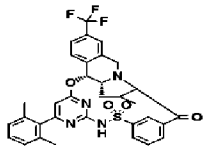
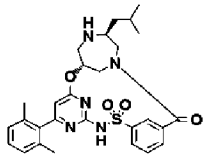
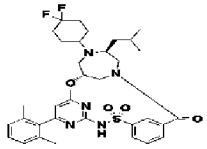
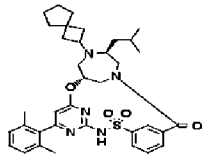
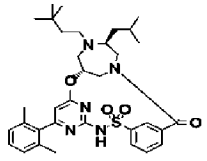
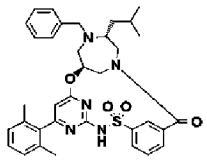
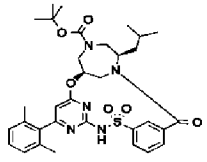
357		+++	++		
75		+++	+++		
34		+++	+++		
33		+	+++		
31		+++	+++		
30		++	+++		
29		+	+++		
6		+++	+++		
28		+	+++		
4		+++	+++		

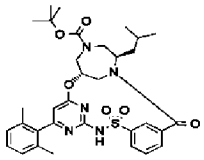
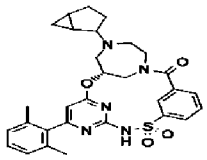
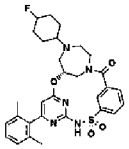
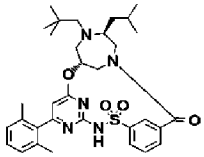
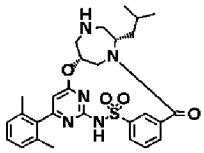
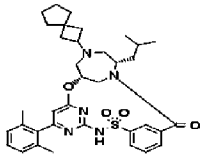
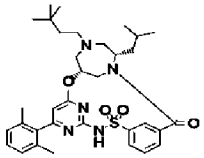
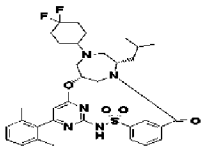
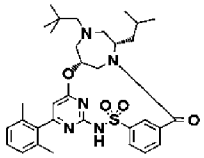
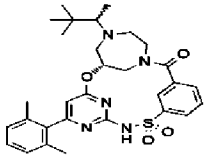
32		+++	+++		
362		+++	++		
182		HO	+		
183		+++	+++	+++	+++
86		+++	+++		
76		HO	+		
78		+++	++		
145		+++	++		
144		+++	++		
77		+++	++		

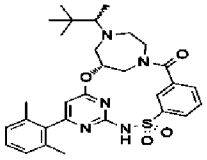
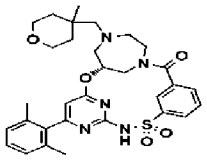
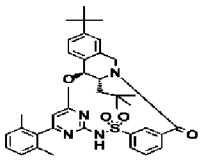
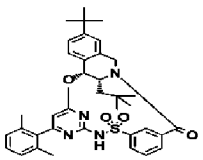
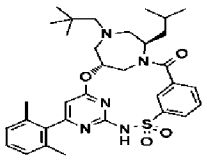
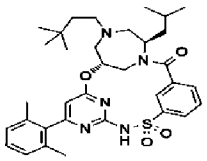
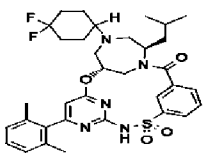
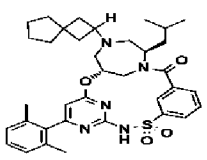
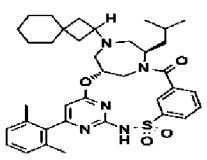
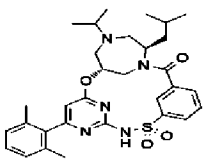
184		+++	+++		
185		+++	+++		
27		+++	++		
26		+++	+++		
25		+	++		
24		+++	++		
8		+++	+++		
3		+++	+++		
23		+++	+++		
210		+++	+++		

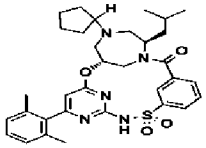
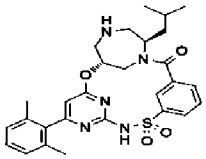
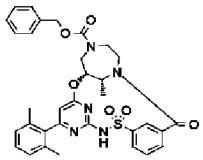
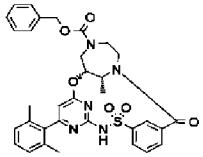
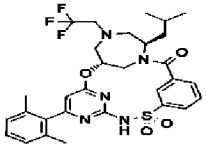
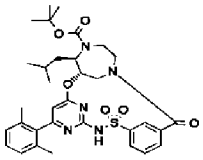
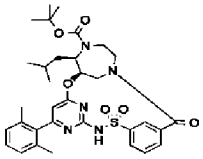
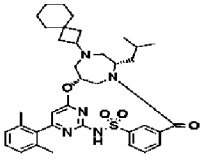
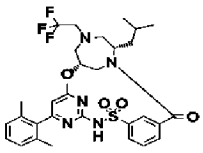
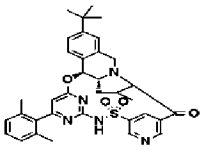
82		++	+++		
81		++	+++		
80		+	+++		
79		+++	+++		
22		+++	+++		
11		+++	+++		
159		+++	+++		
158		+++	+++		
157		+++	+++		
85		+++	+++		

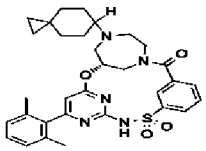
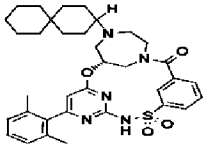
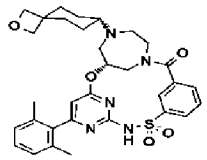
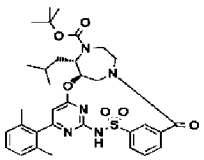
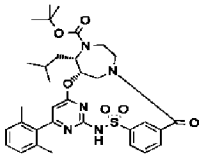
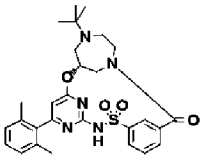
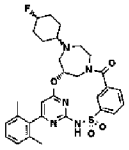
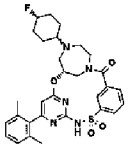
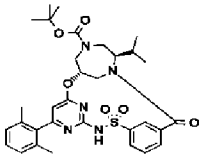
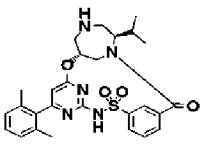
20		+++	+++		
21		+++	+++		
9		+++	+++		
10		+++	+++		
36		+++	+++		
37		+++	+++		
109		+++	+++		
107		+++	+++		
46		+++	+++		
100		HO	+		

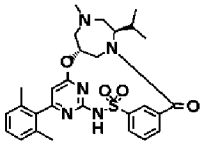
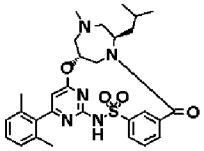
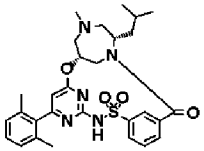
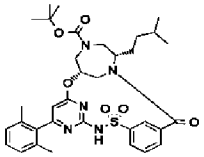
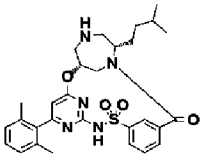
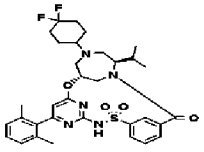
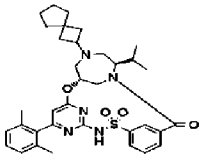
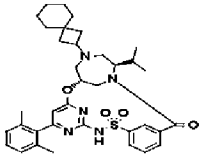
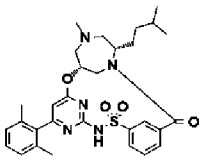
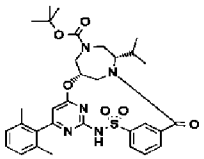
96		+++	++		
83		+++	+++		
186		+++	+++	+++	+++
187		+++	+++		
108		+++	+++		
110		+++	+++		
156		+++	+++		
155		+++	+++		
111		HO	+		
106		HO	+		

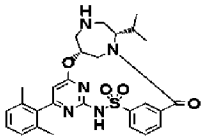
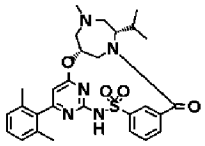
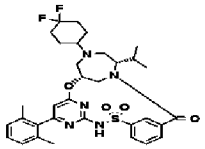
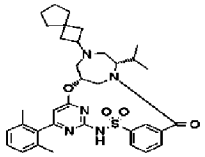
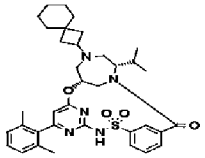
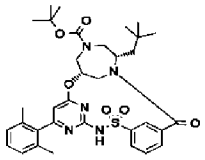
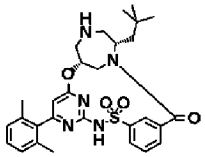
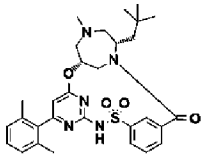
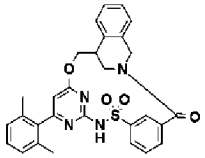
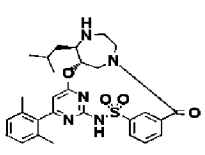
102		+++	++		
15		+++	+++		
40		+++	+++		
154		+++	+++		
95		+++	++		
97		+++	++		
153		+++	++		
152		+++	++		
151		+++	++		
72		+++	+++		

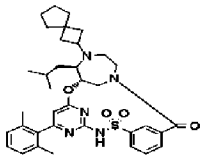
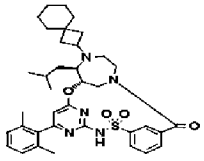
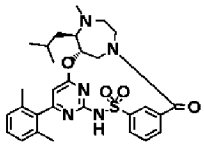
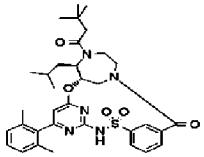
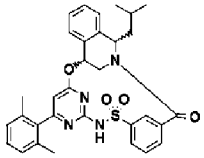
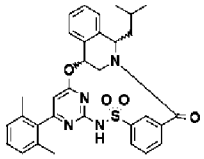
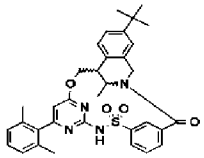
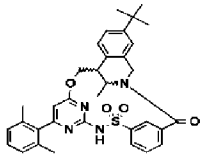
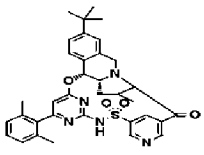
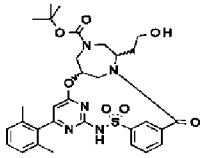
73		+++	+++		
14		+++	+++		
188		+++	+++	+++	+++
189		+++	+++	+++	+++
104		+++	+++		
143		+++	+++		
142		+++	+++		
141		+++	+++		
140		+++	+++		
139		+++	+++		

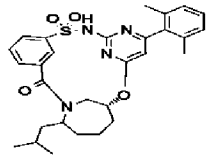
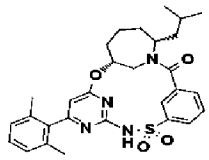
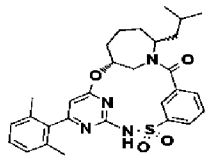
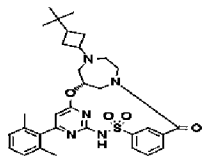
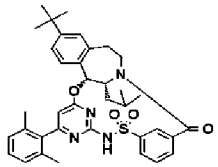
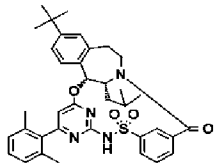
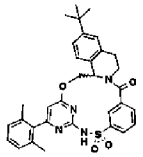
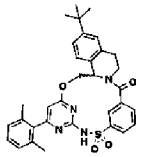
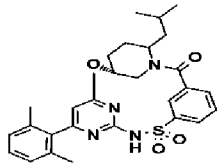
138		+++	++		
101		+++	++		
112		+++	+++		
113		+	+		
105		HO	+		
114		+++	+++		
115		+++	++		
150		+++	++		
98		HO	+		
331		+++	+++	+++	+++

13		+++	+++		
12		+++	+++		
41		+++	+++		
116		+++	++		
117		+++	+++		
71		+++	+++		
38		+++	+++		
39		++	+++		
124		+++	+++		
123		++	++		

125		+++	+++		
103		+++	+++		
99		+++	++		
129		+++	++		
130		+++	+++		
126		+++	+++		
127		+++	++		
128		+++	++		
131		+++	++		
132		+++	++		

133		+++	+++		
149		+++	+++		
146		+++	+++		
147		+++	+++		
148		+++	+++		
134		+++	++		
135		+++	++		
136		+++	+++		
238				+++	+++
118				+++	+++

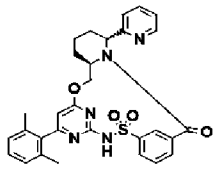
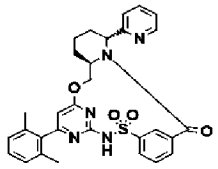
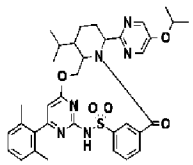
119				+++	+++
120				+++	+++
121				+++	+++
122				+++	+++
190				+++	++
191				+++	++
218				HO	+
219				+++	+++
330					
137				++	+++

181				+++	++
180				+++	++
179				НО	+
7					
237				+++	+++
329				+++	+++
236				+++	+++
235				+++	++
234				+++	+++

[00811] В следующих таблицах представлены значения активности модуляции CFTR для типовых соединений согласно изобретению, полученные в одном или более исследованиях, описанных в настоящем документе (EC_{50}: +++ соответствует <1 мкМ; ++ соответствует 1-<3 мкМ; + соответствует 3-<30 мкМ; и НО обозначает «не обнаружено в

исследовании». Активность, %: +++ соответствует >60%; ++ соответствует 30-60%; + соответствует <30%).

Таблица 15:

№ соед.	Структура	HBE, EC_{50} (мкМ)	HBE, Max активность (%)
328		++	++
327		+	++
371		+++	+++

Синтез соединений 386-426

Общие способы аналитической СВЭЖХ/ВЭЖХ

[00812] **Способ ЖХ X**: Luna C_{18}(2) 50×3 мм, 3 мкм. цикл: 2,5 минуты. подвижная фаза: Сначала 95% H_2O 0,1% МК/5% MeCN 0,1% МК, линейный градиент до 95% MeCN 0,1% МК в течение 1,3 минуты, выдерживали в течение 1,2 минуты 95% CH_3CN 0,1% МК. Т: 45°C, расход: 1,5 мл/мин.

[00813] **Способ ЖХ Y**: Luna C_{18}(2) 50 X 3 мм, 3 мкм. Температура: 45°C, расход: 1,5 мл/мин, цикл: 3,5 минуты. Условия изменения подвижной фазы: Сначала 95% H_2O 0,1% МК/5% MeCN 0,1% МК, линейный градиент до 95% MeCN 0,1% МК в течение 1,3 минуты, затем выдерживали в течение 2,2 минуты 95% CH_3CN 0,1% МК. Детектор МС: ИЭР, положительные ионы.

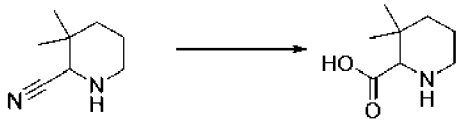
[00814] **Способ ЖХМС Z**: SunFire C_{18} 4,6×75 мм, 5 мкм, цикл 6 минут, 50-95% ACN/вода (модификатор 0,1% МК), 1,5 минуты установление равновесия, градиент в течение 3 минут, выдержка 3 минуты. 1,5 мл/мин.

[00815] **Способ ЖХМС 1A**: C_{18} SunFire 4,6×75 мм, 5 мкм, цикл 10 минут, 50-95% ACN/вода (модификатор 0,1% МК), 1,5 минуты установление равновесия, градиент в течение 3 минут, выдержка 7 минут. 1,5 мл/мин.

[00816] **Способ ЖХ 1B**: XBridge C_{18} 4,6×75 мм, 5 мкм, начальный градиент 95% NH_4HCO_3/5% MeCN, цикл 6 минут, 1 минута для установления равновесия, градиент, от 0 до 3 минут 95% MeCN и выдерживали в течение 3 минут. Расход 1,5 мл/мин.

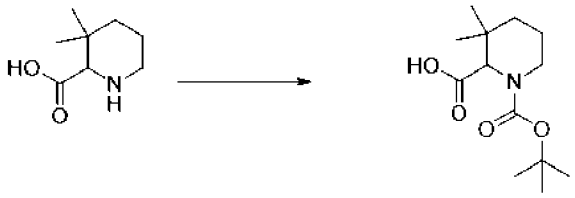
Пример 143: Получение соединения 386

Стадия 1: 3,3-диметилпиперидин-2-карбоновая кислота



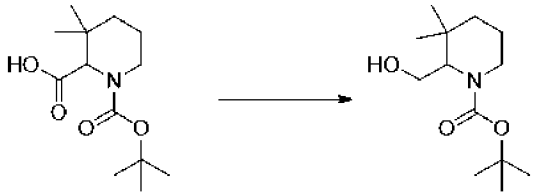
[00817] В круглодонную колбу помещали 3,3-диметилпиперидин-2-карбонитрил (8,51 г, 49,443 ммоль) и HCl (в воде) (83 мл, 12 М, 996,00 ммоль). Затем кипятили смесь с обратным холодильником в течение 3 дней. Выпаривали неочищенную смесь досуха. Растворяли остаток в MeOH (150 мл), затем добавляли свободное основание Lewatit® MP-62 до pH=8. Затем фильтровали смесь и упаривали фильтрат при пониженном давлении. Растирали остаток в CH_2Cl_2 с получением целевой 3,3-диметилпиперидин-2-карбоновой кислоты (7,895 г, 101%), которая осаждалась в виде беловатого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 3,37-3,21 (m, 2H, перекрывается с сигналом растворителя), 3,02-2,80 (m, 1H), 1,91-1,47 (m, 4H), 1,27-1,17 (m, 3H), 1,07-0,99 (m, 3H), (2H отсутствуют, лабильные протоны). ИЭР-МС *m/z* расчет 157,1103, эксперимент 156,2 $(M-1)^-$; время удерживания: 0,41 минуты. Способ ЖХ X.

Стадия 2: 1-*трет*-бутоксикарбонил-3,3-диметилпиперидин-2-карбоновая кислота



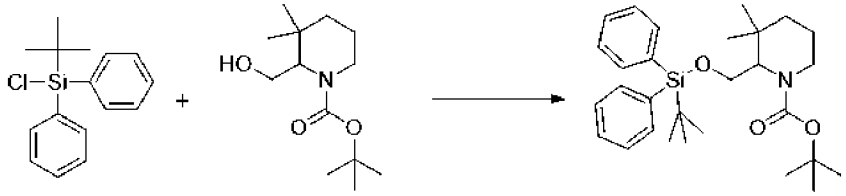
[00818] Растворяли 3,3-диметилпиперидин-2-карбоновую кислоту (11,16 г, 64,599 ммоль) в воде (100 мл) с карбонатом натрия (30 г, 283,05 ммоль), затем по каплям добавляли *трет*-бутоксикарбонил-*трет*-бутил-карбонат (19,000 г, 20 мл, 87,057 ммоль), растворенный в диоксане (150 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество *трет*-бутоксикарбонил-*трет*-бутил-карбоната (19,000 г, 20 мл, 87,057 ммоль) и карбоната натрия (17 г, 160,40 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 3 дней при 25-30°C. Разбавляли реакционную смесь водой до полного растворения твердого вещества и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Промывали полученный раствор гептанами (200 мл) для удаления непрореагировавшего избытка BOC_2O. В водную фазу, которую подкисляли при 0°C до pH=3-4 при помощи 6 н. водной HCl, добавляли этилацетат (100 мл). Отделяли водную фазу и промывали этилацетатом (2×200 мл). Объединяли органические фазы, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной 1-*трет*-бутоксикарбонил-3,3-диметилпиперидин-2-карбоновой кислоты (14,7 г, 78%) в виде прозрачного желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,52-4,24 (m, 1H), 4,10-3,88 (m, 1H), 3,26 (ушир.s, 1H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,50-1,43 (m, 10H), 1,34-1,28 (m, 1H), 1,07 (s, 6H), (доступный для обмена протон COOH отсутствует). ИЭР-МС *m/z* расчет 257,1627, эксперимент 202,2 $(M-55)^+$; время удерживания: 1,76 минуты; способ ЖХ X.

Стадия 3: *трет*-бутил-2-(гидроксиметил)-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат



[00819] Растворяли 1-*трет*-бутоксикарбонил-3,3-диметилпиперидин-2-карбоновую кислоту (7,83 г, 22,426 ммоль) в ТГФ (80 мл) и охлаждали до 0°C. Затем по каплям добавляли комплекс боран-ТГФ (42,7 мл, 1 М, 42,700 ммоль) при 0°C и перемешивали полученный раствор в течение 1 часа. Затем нагревали реакционную смесь до 25°C и перемешивали в течение ночи. После завершения охлаждали содержимое реакционного сосуда до 0°C, медленно добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (5 мл) для гашения избытка реагента и добавляли воду (10 мл) для растворения осажденных солей. Затем экстрагировали неочищенную реакционную смесь CH_2Cl_2 (4 × 10 мл) и промывали объединенные органические экстракты насыщенным водным бикарбонатом натрия (3 × 20 мл) и водой (3 × 20 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-2-(гидроксиметил)-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата (7 г, 128%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 243,18344, эксперимент ноль $(M+)^+$;188,2 (M-55)+; время удерживания: 1,74 минуты; способ ЖХ X.

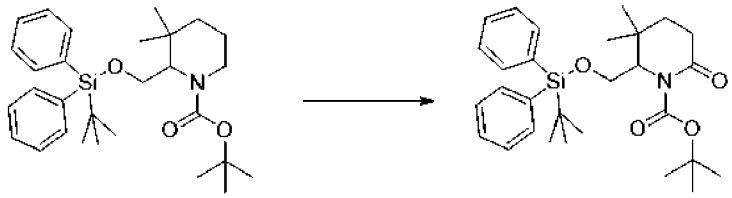
Стадия 4: *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат



[00820] Растворяли неочищенный *трет*-бутил-2-(гидроксиметил)-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат (7 г, 28,766 ммоль) в сухом ДХМ (147 мл) и обрабатывали имидазолом (4,12 г, 60,519 ммоль), *трет*-бутилхлордифенилсиланом (11,891 г, 11,25 мл, 43,262 ммоль) и 4-диметиламинопиридином (175 мг, 1,4325 ммоль) при 0°C. Перемешивали смесь при 0°C в течение 20 минут, затем в течение ночи при комнатной температуре, разбавляли ДХМ, промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали растворитель при пониженном давлении. Фильтровали полученное коричневое маслянистое вещество через подложку с силикагелем (гексан/EtOAc 8:2). Упаривали фильтрат и очищали путем обращенно-фазовой хроматографии на 80 г картридже C18 Gold с градиентом MeCN (65% в течение 3,5 объема колонки (CV), затем до 100% в течение 10 CV, затем 100% в течение 15 CV) в подкисленной воде (муравьиная кислота=0,1% (масс./масс.)) с получением чистого *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]-оксиметил]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного клейкого

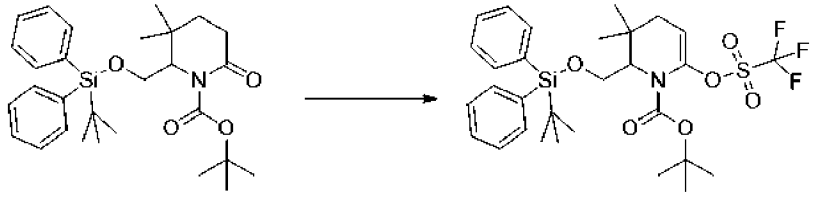
маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 481,3012, эксперимент 382,2 $(M-99)^+$; время удерживания: 2,79 минуты; способ ЖХ Y.

Стадия 5: *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3,3-диметил-6-оксопиперидин-1-карбоксилат



[00821] В 2 л колбу, оборудованную механической мешалкой и датчиком внутренней температуры, добавляли периодат натрия (56 г, 261,81 ммоль) и воду (565 мл), затем гидрат оксида рутения (IV) (1,2 г, 7,9426 ммоль). Перемешивали смесь в течение 10 минут. Затем в смесь добавляли раствор *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата (25,4 г, 48,982 ммоль) в EtOAc (255 мл) и интенсивно перемешивали. После проведения взаимодействия в течение 1 часа разделяли фазы, промывали водную фазу EtOAc (3x 300 мл). К объединенным органическим фазам добавляли iPr-OH (10 мл) и перемешивали смесь в течение 45 минут, затем фильтровали через подложку с Целитом. Сушили фильтрат над сульфатом натрия, фильтровали, затем упаривали. Затем очищали неочищенный остаток путем вакуумной хроматографии на сухой колонке с силикагелем с использованием 5, 10 и 15% смесей EtOAc в гептанах с получением *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3,3-диметил-6-оксопиперидин-1-карбоксилата (13,9 г, 57%) в виде прозрачного желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,71-7,61 (m, 4H), 7,45-7,36 (m, 6H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,77 (dd, *J*=11,0, 2,0 Гц, 1H), 3,75-3,71 (m, 1H), 2,67-2,51 (m, 2H), 2,37 (td, *J*=12,0, 7,6 Гц, 1H), 1,49 (s, 10H), 1,13 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,03 (s, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 495,2805, эксперимент 396,3 $(M-99)^+$; время удерживания: 4,49 минуты; способ ЖХ Z.

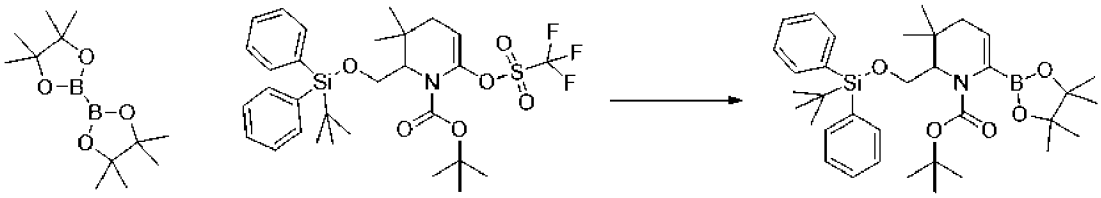
Стадия 6: *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3,3-диметил-6-(трифторметилсульфонилокси)-2,4-дигидропиридин-1-карбоксилат



[00822] Охлаждали раствор *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3,3-диметил-6-оксопиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 3,9820 ммоль) в безводном ТГФ (44 мл) при -78°C в атмосфере азота. По каплям добавляли бис(триметилсилил)амид лития (в ТГФ) (7 мл, 1 М, 7,0000 ммоль) в течение 10 минут при -78°C (сухой лед/ацетон). Перемешивали реакционную смесь при указанной температуре в течение 0,5 часа. В реакционную смесь по каплям добавляли раствор *N*-(5-хлор-2-пиридил)-1,1,1-трифтор-*N*-(трифторметилсульфонил)метансульфонамида (2,22 г, 5,6534 ммоль) в

безводном ТГФ (4,4 мл) в течение 10 минут. Затем перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 1 часа. Затем нагревали реакционную смесь до -40 °C (сухой лед+MeOH/H_2O (1:1)) и перемешивали в течение 15 минут. Гасили реакцию насыщенным бикарбонатом натрия (15 мл) при -40°C, а затем медленно нагревали до к.т. В смесь добавляли воду (100 мл) и экстрагировали водную фазу МТБЭ (3×150 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (2х 50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем обращенно-фазовой хроматографии на 15,5 г картридже C_{18} Gold с градиентом MeCN (75% в течение 3,5 объема колонки (CV), затем до 100% в течение 10 CV, затем 100% в течение 10 CV) в подкисленной воде (муравьиная кислота=0,1% (масс./масс.)). Объединяли собранные фракции, содержащие продукт, выпаривали досуха при пониженном давлении и фильтровали через подложку с силикагелем (40 г, н-гекс./EtOAc 95:5) с получением чистого *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3,3-диметил-6-(трифторметилсульфонилокси)-2,4-дигидропиридин-1-карбоксилата (2,47 г, 99%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,76-7,66 (m, 4H), 7,46-7,35 (m, 6H), 5,12 (t, *J*=3,8 Гц, 1H), 4,25-4,12 (m, 1H), 3,75-3,66 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 1H), 1,87 (d, *J*=3,7 Гц, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,04 (s, 9H), 0,92 (s, 3H), 0,82 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, $CDCl_3$) δ -74,28 (s, 3F). ИЭР-МС *m/z* расчет 627,2298, эксперимент 650,2 $(M+23)^+$; время удерживания: 5,3 минуты; способ ЖХ Z.

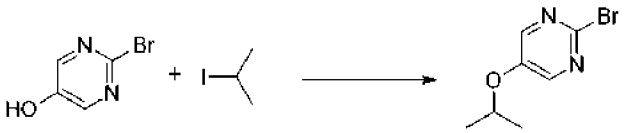
Стадия 7: *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,4-дигидропиридин-1-карбоксилат



[00823] В 100 мл пробирку Шленка помещали *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)-силил]оксиметил]-3,3-диметил-6-(трифторметилсульфонилокси)-2,4-дигидропиридин-1-карбоксилат (3 г, 4,7739 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1,94 г, 7,6396 ммоль), тонко измельченный карбонат калия (1,72 г, 12,445 ммоль), трифенилфосфин (252 мг, 0,9608 ммоль), хлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (336 мг, 0,4787 ммоль) в атмосфере азота. В реакционную колбу добавляли предварительно дегазированный и высушенный 1,4-диоксан (48 мл). Обрабатывали смесь ультразвуком в течение 20 секунд, затем грели при 85°C в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и фильтровали неочищенную смесь через подложку с целитом. Затем упаривали фильтрат. Затем пропускали остаток через подложку с силикагелем (н-гекс./EtOAc 95:5) с получением чистого *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,4-дигидропиридин-1-карбоксилата (2,8 г, 94%) в

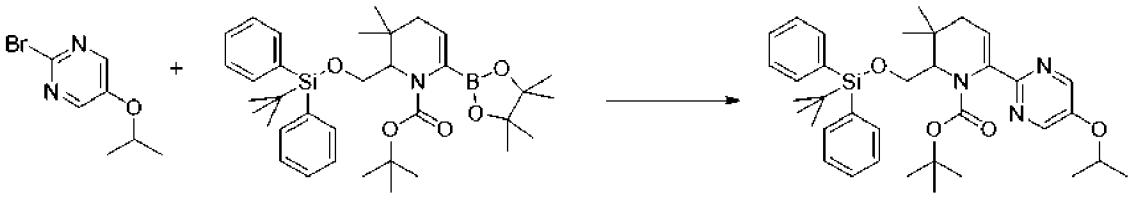
виде бесцветного липкого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 605,3708, эксперимент 506,3 $(M-99)^+$; время удерживания: 6,38 минуты; способ ЖХ 1A.

Стадия 8: 2-бром-5-изопропоксипиримидин



[00824] Смешивали 2-бромпиримидин-5-ол (3,56 г, 20,34 ммоль) и карбонат калия (5,6 г, 40,52 ммоль) в колбе, затем добавляли ДМФА (35 мл) и 2-йодпропан (3 мл, 30,05 ммоль). Грели реакционную смесь при 50°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и фильтровали. Разбавляли фильтрат этилацетатом и добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия. Разделяли слои и четыре раза промывали органический слой насыщенным водным раствором хлорида натрия. Сушили органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением желтого маслянистого вещества при пониженном давлении. Очищали неочищенное вещество путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-20% смесей этилацетата в гексанах с получением 2-бром-5-изопропоксипиримидина (4,14 г, 94%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (s, 2H), 4,79 (p, *J*=6,0 Гц, 1H), 1,30 (d, *J*=6,0 Гц, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 215,98982, эксперимент 216,97 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,47 минуты; способ ЖХ D.

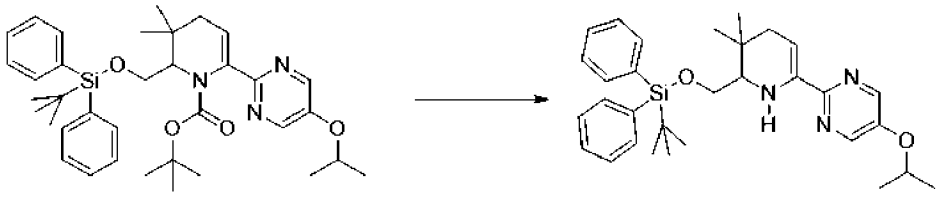
Стадия 9: *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2,4-дигидропиридин-1-карбоксилат



[00825] В 20 мл пробирку помещали *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]-оксиметил]-3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,4-дигидропиридин-1-карбоксилат (500 мг, 0,8247 ммоль), 2-бром-5-изопропоксипиримидин (269 мг, 1,2393 ммоль) и гидрат гидроксида цезия (277 мг, 1,6495 ммоль), затем сухой толуол (5,5000 мл) и сухой 1,4-диоксан (5,5000 мл). Барботировали смесь N_2 в течение 15 минут при перемешивании. Затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (95,6 мг, 0,0827 ммоль) и барботировали смесь в течение 5 минут. Закрывали пробирку и грели смесь при 110°C в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и фильтровали через подложку с Целитом и силикагелем (EtOAc). Упаривали фильтрат и затем очищали остаток путем флэш-хроматографии на 40 г картридже C_{18} Gold с градиентом смесей EtOAc в *н*-гексане (5% в течение 3,5 CV, затем до 25% за 20 CV) с получением чистого *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]-оксиметил]-6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2,4-дигидропиридин-1-карбоксилата (406 мг, 80%) в виде бесцветного клейкого маслянистого вещества. ИЭР-МС

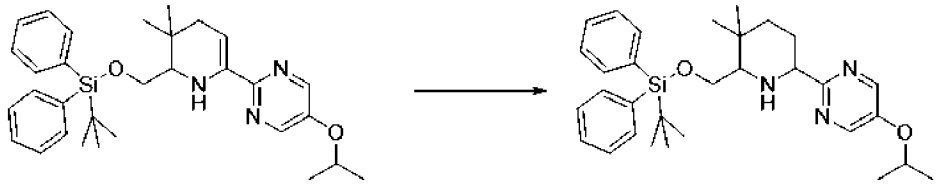
m/z расчет 615,3492, эксперимент 616,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 5,28 минуты; способ ЖХ 1А.

Стадия 10: *трет*-бутил-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2,4-дигидро-1*H*-пиридин-2-ил]метокси]дифенилсилан



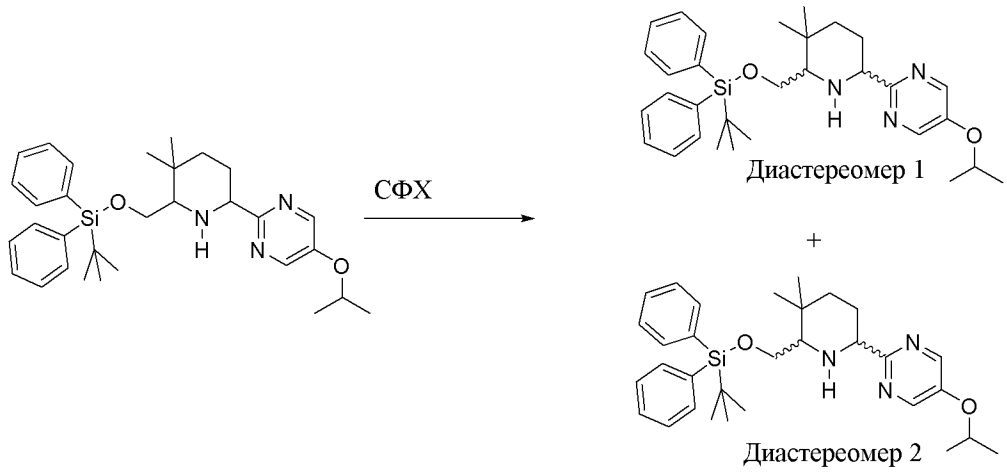
[00826] В 25 мл колбу помещали *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]-оксиметил]-6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2,4-дигидропиридин-1-карбоксилат (838 мг, 1,3593 ммоль) и ДХМ (8,4 мл). Затем по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (4,6620 г, 3,15 мл, 40,886 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Выпаривали неочищенную смесь досуха с получением *трет*-бутил-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2,4-дигидро-1*H*-пиридин-2-ил]метокси]дифенилсилана (трифторацетатная соль) (1,1 г, 99%) в виде желтого клейкого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 515,2968, эксперимент 516,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,84 минуты. Способ ЖХ Х.

Стадия 11: *трет*-бутил-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2-пиперидил]метокси]дифенилсилан



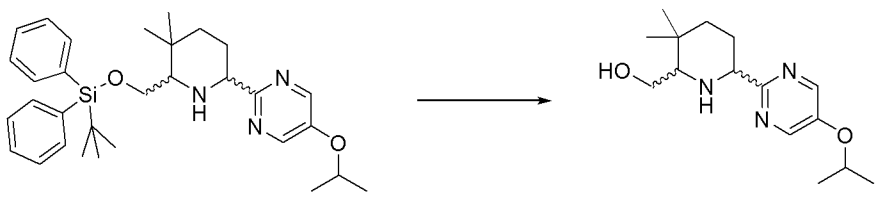
[00827] В 25 мл круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2,4-дигидро-1*H*-пиридин-2-ил]метокси]дифенилсилан (трифторацетатная соль) (415 мг, 0,6590 ммоль), растворенный в ТГФ (10,5 мл), затем в смесь добавляли триэтиламин (163,35 мг, 0,225 мл, 1,6143 ммоль). После 5-минутного перемешивания в смесь добавляли триацетоксиборгидрид натрия (682 мг, 3,2179 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение ночи. Гасили реакцию, добавляя H_2O (7,5 мл) и AcOH (2 мл). Затем промывали неочищенную смесь EtOAC (3х 10 мл). Сушили объединенные органические фазы над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный остаток путем обращенно-фазовой хроматографии на 30 г картридже C_{18} Gold с градиентом MeCN (40% в течение 3,5 CV, затем до 100% в течение 13 CV, затем 100% в течение 15 CV) в подщелоченной воде (буфер NH_4OH, pH=10) с получением чистого *трет*-бутил-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2-пиперидил]метокси]дифенилсилана (211 мг, 59%). ИЭР-МС *m/z* расчет 517,31244, эксперимент 518,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 5,24 минуты; способ ЖХ 1В.

Стадия 12: *трет*-бутил-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2-пиперидил]метокси]дифенилсилан, диастереомер 1, и *трет*-бутил-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2-пиперидил]метокси]-дифенилсилан, диастереомер 2



[00828] Помещали две разные партии очищенного *трет*-бутил-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2-пиперидил]метокси]дифенилсилана (70 мг, 0,1313 ммоль), *трет*-бутил-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2-пиперидил]метокси]дифенилсилана (100 мг, 0,1738 ммоль) и *трет*-бутил-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2-пиперидил]метокси]дифенилсилана (211 мг, 0,3900 ммоль) в MeCN и объединяли. После упаривания при пониженном давлении очищали новую партию путем обращенно-фазовой хроматографии на 30 г картридже C_{18} Gold с градиентом MeCN (40% в течение 3,5 CV, затем до 100% в течение 13 CV, затем 100% в течение 15 CV) в подщелоченной воде (буфер NH_4OH, pH=10) с получением чистого *трет*-бутил-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2-пиперидил]метокси]дифенилсилана (150 мг, 80%) в виде желтого клейкого маслянистого вещества. Затем очищали остаток путем СФХ (колонка Lux 5 мкм, Cellulose 4, 250×21,2 мм, 39,1 мг/проба, концентрация 48,9 мг/мл, Т колонки=40°C, расход 75 мл/мин, 25% MeOH) с получением *трет*-бутил-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2-пиперидил]метокси]дифенилсилана (150 мг, 80%) (диастереомер 1) в виде стекловидного клейкого маслянистого вещества (ИЭР-МС *m/z* расчет 517,3125, эксперимент 518,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 5,26 минуты) и *трет*-бутил-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2-пиперидил]метокси]дифенилсилана (153 мг, 85%) (диастереомер 2) в виде стекловидного клейкого маслянистого вещества (ИЭР-МС *m/z* расчет 517,3125, эксперимент 518,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 5,26 минуты; способ ЖХ 1В.

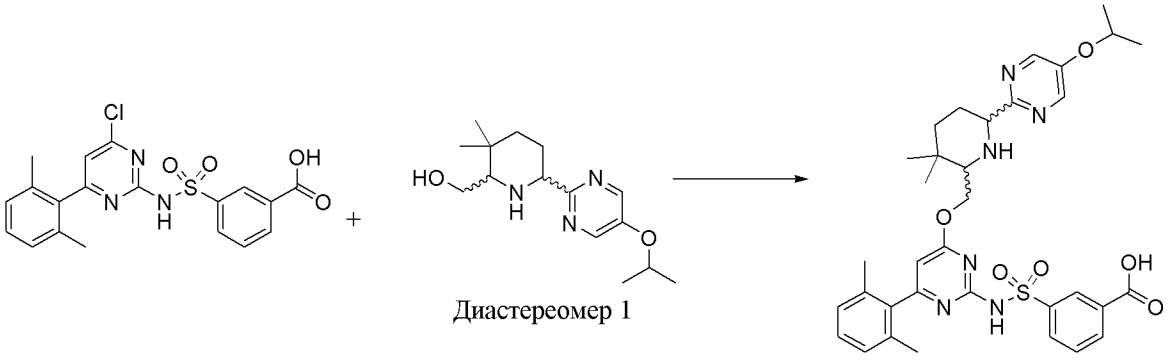
Стадия 13: [6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2-пиперидил]-метанол, диастереомер 1



Диастереомер 1 Диастереомер 1

[00829] В 50 мл колбу добавляли *трет*-бутил-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2-пиперидил]метокси]дифенилсилан, диастереомер 1 (150 мг, 0,2784 ммоль) (пик СФХ 1), и ТГФ (2,25 мл). Перемешивали смесь в течение 10 минут, затем добавляли TBAF (1,11 мл, 1 М, 1,1100 ммоль) при комнатной температуре. После завершения добавления нагревали смесь до 40°С и перемешивали при указанной температуре в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и удаляли летучие вещества, выпаривая при пониженном давлении. Очищали неочищенный остаток путем обращенно-фазовой хроматографии на системе C_{18} (колонка: 30 г HP Gold C_{18}; градиент: от 30 до 100% смесей ацетонитрила в воде, содержащих 0,1% муравьиной кислоты, 15 CV) с получением [6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2-пиперидил]метанола, диастереомер 1 (формиатная соль) (90 мг, 99%), в виде светло-желтого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 279,19467, эксперимент 280,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,19 минуты; способ ЖХ X.

Стадия 14: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2-пиперидил]метокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота, диастереомер 1



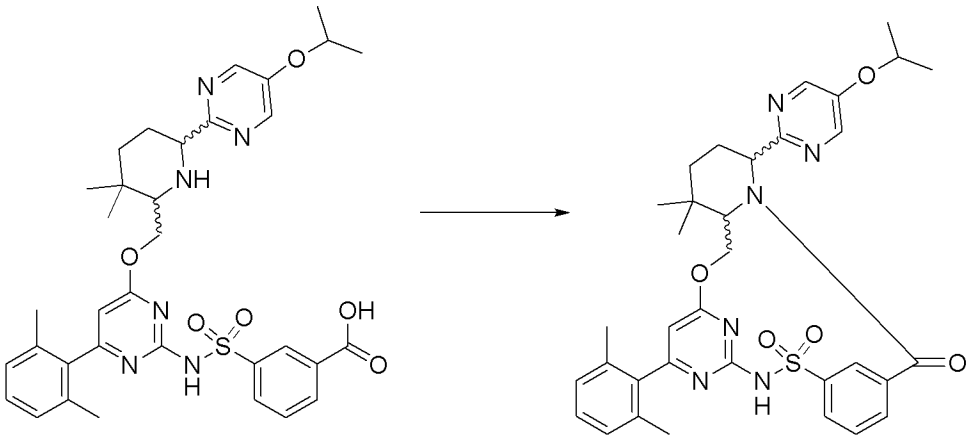
Диастереомер 1

Диастереомер 1

[00830] В раствор 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойной кислоты (150 мг, 0,3590 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (2,25 мл) добавляли раствор [6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2-пиперидил]метанола, диастереомер 1 (90 мг, 0,3218 ммоль), в безводном *N, N*-диметилформамиде (0,45 мл). Охлаждали смесь до 10-15°С, а затем добавляли *трет*-бутоксид натрия (200 мг, 2,0811 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 10-15°С в течение 2 часов, затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Нагревали смесь до 40°С в

течение 1 часа. Охлаждали реакционную смесь до к.т. и в смесь добавляли *трет*-бутоксид натрия (78 мг, 0,8116 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа, затем добавляли еще одну порцию *трет*-бутоксида натрия (77,315 мг, 0,8045 ммоль) и перемешивали смесь еще 1 час. Затем охлаждали смесь до 0°C и гасили реакцию, добавляя 1н. водный раствор HCl (5 мл). Перемешивали двухфазную смесь в течение 30 минут. Затем разделяли слои и экстрагировали водный слой 2-метилтетрагидрофураном (3×15 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенную смесь путем обращенно-фазовой хроматографии на 50 г картридже C_{18} GOLD, элюируя с градиентом от 20 до 100% смесями MeOH в подкисленной воде (0,1% хлороводородной кислоты в воде) с получением, после упаривания, 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2-пиперидил]метокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (120 мг, 53%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 660,273, эксперимент 661,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,44 минуты; способ ЖХ X.

Стадия 15: 13-(2,6-диметилфенил)-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-7,7-диметил-17,17-диоксо-10-окса-17λ⁶-тиа-3,14,16,23-тетраазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2-он (соединение 386)

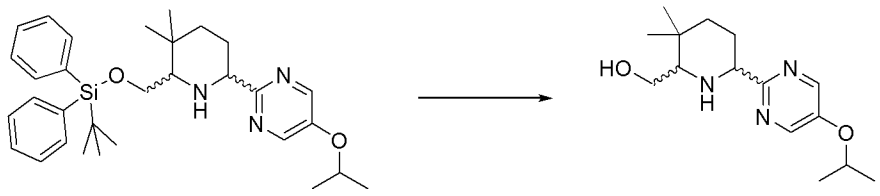


[00831] В перемешиваемый раствор *N*-метилморфолина (97,520 мг, 106 мкл, 0,9641 ммоль) в диметилформамиде (ДМФА) (19 мл) при 0°C добавляли 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин (48 мг, 0,2734 ммоль), затем 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2-пиперидил]метокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (90 мг, 0,1291 ммоль) в диметилформамиде (ДМФА) (2 мл). Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 5 минут. Затем нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Выдерживали реакционную смесь и объединяли с другими реакционными смесями, полученными по отдельности.

[00832] Смешивали неочищенные смеси 13-(2,6-диметилфенил)-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-7,7-диметил-17,17-диоксо-10-окса-17λ^6-тиа-3,14,16,23-тетраазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2-она (92,9 мг, 0,1445 ммоль) и 13-(2,6-диметилфенил)-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-7,7-диметил-17,17-диоксо-10-окса-17λ^6-тиа-3,14,16,23-тетраазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2-она (13,8 мг, 0,0215 ммоль), упаривали при пониженном давлении. Очищали остаток путем обращенно-фазовой хроматографии на 40 г картридже C_{18} Gold с градиентом MeCN (5% в течение 3,5 CV, затем до 100% в течение 21CV) в подкисленной воде (муравьиная кислота=0,1% (масс./масс.)). Объединяли фракции, содержащие продукт, и выпаривали досуха. Растворяли белое твердое вещество в смеси CH_3CN/вода и лиофилизировали с получением чистого 13-(2,6-диметилфенил)-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-7,7-диметил-17,17-диоксо-10-окса-17λ^6-тиа-3,14,16,23-тетраазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2-она (40,9 мг, 37%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,19-12,73 (m, 1H), 8,63 (s, 2H), 8,44 (ушир.s, 1H), 7,89 (ушир.s, 1H), 7,69 (ушир.s, 2H), 7,29-7,19 (m, 1H), 7,10 (d, *J*=7,1 Гц, 2H), 6,13 (d, *J*=4,6 Гц, 2H), 4,85 (квинт., *J*=6,0 Гц, 1H), 4,69 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 3,48-3,35 (m, 2H), 2,71-2,63 (m, 1H, перекрывался с сателлитным пиком ДМСО-D6), 2,14-1,92 (m, 8H), 1,33 (m, 7H), 0,84 (s, 3H), 0,79 (s, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 642,26245, эксперимент 643,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,38 минуты; способ ЖХ 1B.

Пример 144: Получение соединения 387

Стадия 1: [6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2-пиперидил]-метанол, диастереомер 2

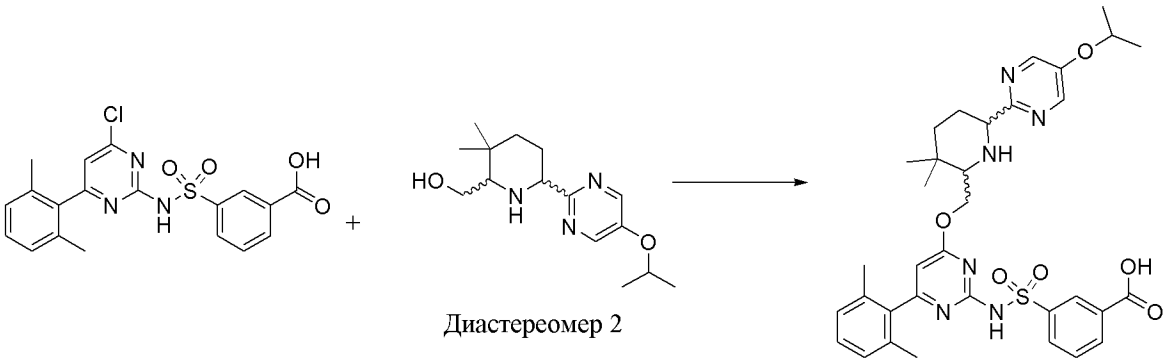


Диастереомер 2 Диастереомер 2

[00833] В 50 мл колбу добавляли *трет*-бутил-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2-пиперидил]метокси]дифенилсилан, диастереомер 2 (210 мг, 0,3853 ммоль), и ТГФ (3,1500 мл). Перемешивали смесь в течение 10 минут, затем добавляли TBAF (в ТГФ) (1,16 мл, 1 М, 1,1600 ммоль) при комнатной температуре. После завершения добавления нагревали смесь до 40°C и перемешивали при указанной температуре в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и удаляли летучие вещества, выпаривая при пониженном давлении. Очищали неочищенный остаток путем обращенно-фазовой хроматографии на системе C_{18} (колонка: 30 г HP Gold C_{18}; градиент: от 30 до 100% смесей ацетонитрила в воде, содержащих 0,1% муравьиной кислоты, 15 CV) с получением [6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2-пиперидил]метанола (30 мг, 28%) в виде

светло-желтого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 279,19467, эксперимент 280,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,2 минуты; способ ЖХ X.

Стадия 2: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2-пиперидил]метокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота, диастереомер 2



Диастереомер 2

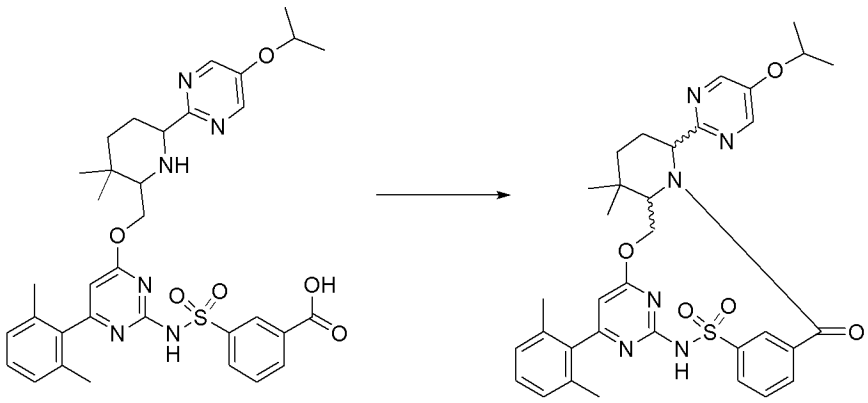
Диастереомер 2

[00834] В раствор 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойной кислоты (41 мг, 0,0981 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (0,625 мл) добавляли раствор [6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2-пиперидил]метанола (25 мг, 0,0895 ммоль) в безводном *N, N*-диметилформамиде (125 мкл). Охлаждали смесь до 10-15°C, а затем добавляли *трет*-бутоксид натрия (56 мг, 0,5827 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 10-15°C в течение 2 часов и в смесь добавляли *трет*-бутоксид натрия (56 мг, 0,5827 ммоль), и перемешивали в течение 1 часа. Затем охлаждали смесь до 0°C и гасили реакцию, добавляя 1н. водный раствор HCl (0,5 мл). Перемешивали двухфазную смесь в течение 30 минут. Затем разделяли слои и экстрагировали водный слой 2-метилтетрагидрофураном (3×15 мл). Затем разделяли слои и экстрагировали водный слой 2-метилтетрагидрофураном (3×15 мл). Смешивали органические слои с другой неочищенной реакционной смесью для очистки.

[00835] Смешивали неочищенную 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2-пиперидил]метокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (62,4 мг, 0,0895 ммоль) и неочищенную 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2-пиперидил]метокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (12,48 мг, 0,0179 ммоль) для очистки путем обращенно-фазовой флэш-хроматографии на 1,5 г картридже C_{18} Gold с использованием градиента смесей MeCN (20% в течение 3,5 CV, затем до 100% за 10 CV, затем 100% в течение 10 CV) в подкисленной воде (HCl=0,1% (масс./масс.)) с получением чистой 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2-пиперидил]метокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты, диастереомер 2

(гидрохлоридная соль) (32 мг, 40%). ИЭР-МС *m/z* расчет 660,273, эксперимент 661,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,44 минуты; способ ЖХ X.

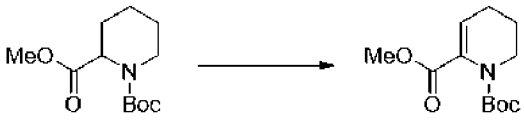
Стадия 3: 13-(2,6-диметилфенил)-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-7,7-диметил-17,17-диоксо-10-окса-17λ⁶-тиа-3,14,16,23-тетраазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2-он (соединение 387)



[00836] В перемешиваемый раствор *N*-метилморфолина (34,960 мг, 38 мкл, 0,3456 ммоль) в диметилформамиде (ДМФА) (6,4 мл) при 0°C добавляли 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин (17 мг, 0,0968 ммоль), затем 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-2-пиперидил]метокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту, диастереомер 2 (гидрохлоридная соль) (32 мг, 0,0459 ммоль), в диметилформамиде (ДМФА) (0,64 мл). Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 5 минут. Затем нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Удаляли летучие вещества при пониженном давлении и затем очищали остаток путем обращенно-фазовой флэш-хроматографии на 15,5 г картридже C_{18} Gold с использованием градиента смесей MeCN (10% в течение 3,5 CV, затем до 100% за 20 CV, затем 100% в течение 3,5 CV) в подкисленной воде (муравьиная кислота=0,1% (масс./масс.)) с получением чистого 13-(2,6-диметилфенил)-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-7,7-диметил-17,17-диоксо-10-окса-17λ⁶-тиа-3,14,16,23-тетраазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2-она, диастереомер 2 (5,6 мг, 18%), в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,95 (ушир.s, 1H), 8,63 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 7,89 (ушир.s, 1H), 7,69 (ушир.s, 2H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,10 (d, *J*=7,3 Гц, 2H), 6,13 (d, *J*=4,4 Гц, 2H), 4,85 (септет, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,69 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 3,47-3,35 (m, 2H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,17-1,86 (m, 8H), 1,40-1,29 (m, 7H), 0,84 (s, 3H), 0,79 (s, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 642,26245, эксперимент 643,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,61 минуты; способ ЖХ Z.

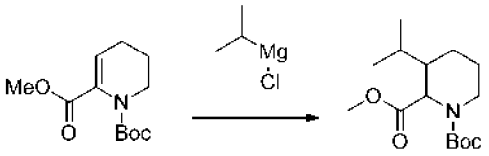
Пример 145: Получение соединения 388 и соединения 389

Стадия 1: O1-*трет*-бутил-O6-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1,6-дикарбоксилат



[00837] В раствор O1-*трет*-бутил-O2-метил-пиперидин-1,2-дикарбоксилата (65 г, 259,15 ммоль) в безводном ТГФ (500 мл) добавляли 1,0 М LiHMDS в ТГФ (400 мл, 1 М, 400,00 ммоль) при -78°C. Перемешивали реакционную смесь при указанной температуре в течение 30 минут. В перемешиваемый раствор фенилселенилхлорида (150 г, 783,22 ммоль) в безводном ТГФ (1000 мл) добавляли полученный выше раствор енолята лития при -78°C через канюлю. Медленно нагревали реакционную смесь до к.т. и перемешивали в течение ночи. Удаляли растворитель в вакууме. Разбавляли остаток насыщенным хлоридом аммония (500 мл) и ДХМ (500 мл). После разделения фаз экстрагировали водный слой ДХМ (2×400 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-15% этилацетата в гексане с получением O1-*трет*-бутил-O6-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1,6-дикарбоксилата (39,2 г, 60%) в виде желтого маслянистого вещества, которое отверждалось при стоянии. ИЭР-МС *m/z* расчет 241,13141, эксперимент 242,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,83 минуты; способ ЖХ Т.

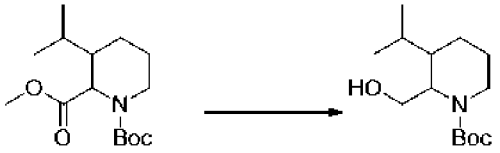
Стадия 2: O1-*трет*-бутил-O2-метил-3-изопропилпиперидин-1,2-дикарбоксилат



[00838] В высушенную в печи 3-горлую колбу, к которой был присоединен термометр (для отслеживания внутренней температуры), помещали CuI (32 г, 168,02 ммоль) в атмосфере аргона. Добавляли безводный ТГФ (95,2 мл) и охлаждали полученную суспензию до -78°C (баня с сухим льдом и ацетоном). В реакционную смесь добавляли хлор(изопропил)магний в ТГФ (167,00 мл, 2 М, 334,00 ммоль) при -78°C (баня с сухим льдом и ацетоном) в течение 45 минут. Через 10 минут переносили реакционную смесь на баню при -35°C (ацетон с контролируемом количестве сухого льда, отслеживали при помощи термометра) и перемешивали в течение 30 минут. Снова снижали температуру баню до -78°C и перемешивали в течение 10 минут. В реакционную смесь по каплям добавляли раствор O1-*трет*-бутил-O6-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1,6-дикарбоксилата (8 г, 31,498 ммоль) в безводном ТГФ (95,2 мл) (при -78°C) в течение 1 часа 10 минут. Затем перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 1 часа, а после этого постепенно повышали температуру до -10°C и перемешивали еще 30 минут. К этому моменту исходное вещество полностью израсходовалось согласно ЖХМС, наблюдали пик, масса которого соответствовала продукту (только TIC, нет сигнала в УФ-области), в анализах ЖХМС и ТСХ (5:1 гексаны:EtOAc, окрашивание нингидрином, продукт имел темно синюю окраску (другие примеси/побочные продукты имели пурпурную и желтую окраску)). Гасили

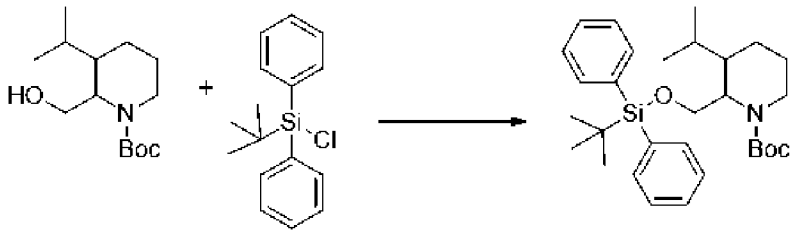
реакцию насыщенным хлоридом аммония (300 мл) при -10°C и разбавляли EtOAc (300 мл). Отфильтровывали нерастворимое вещество через подложку с Целитом, тщательно промывая EtOAc. Экстрагировали водный слой этилацетатом (2×300 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (2 X 250 мл). Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии (Combiflash, наносили в сухой диоксид кремния в 330 г картридже, использовали 0-15% смеси диэтилового эфира в гексанах в качестве элюента в течение 60 минут) с получением O1-*трет*-бутил-O2-метил-3-изопропилпиперидин-1,2-дикарбоксилата (5,9 г, 62%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 5,01-4,79 (m, 1H), 4,12-3,79 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,14-2,75 (m, 1H), 1,86-1,62 (m, 3H), 1,63-1,52 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,39-1,28 (m, 2H), 1,03 (d, *J*=5,8 Гц, 3H), 0,92 (d, *J*=6,1 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 285,194, эксперимент 286,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 6,16 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 3: *трет*-бутил-2-(гидроксиметил)-3-изопропилпиперидин-1-карбоксилат



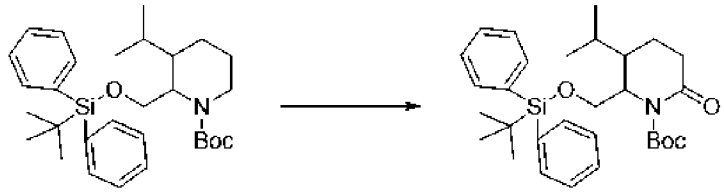
[00839] В раствор O1-*трет*-бутил-O2-метил-3-изопропилпиперидин-1,2-дикарбоксилата (5,84 г, 19,441 ммоль) в безводном толуоле (117 мл) по каплям добавляли 1,0 M DIBAL-H в толуоле (52 мл, 1 M, 52,000 ммоль) в течение 15 минут при 0°C в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при указанной температуре еще 45 минут. К этому моменту исходное вещество полностью израсходовалось согласно ЖХМС. Гасили реакцию нас. тартратом Na, K (водн.) (250 мл) при 0°C и разбавляли этилацетатом (200 мл). Затем нагревали реакционную смесь до к.т. и перемешивали в течение 30 минут. Отфильтровывали твердый остаток на небольшой подложке с целитом, тщательно промывая EtOAc. Экстрагировали водный слой этилацетатом (2×100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (250 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного *трет*-бутил-2-(гидроксиметил)-3-изопропилпиперидин-1-карбоксилата (4,9 г, 88%) в виде прозрачной жидкости, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,45-4,17 (m, 1H), 3,91-3,79 (m, 1H), 3,59 (dd, *J*=11,5, 5,1 Гц, 1H), 3,02-2,72 (m, 1H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,69-1,53 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,44-1,33 (m, 1H), 1,18-1,10 (m, 1H), 1,00 (dd, *J*=6,5, 1,2 Гц, 3H), 0,89 (dd, *J*=6,7, 1,1 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 257,1991, эксперимент 258,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,78 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 4: *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изопропилпиперидин-1-карбоксилат



[00840] Охлаждали раствор *трет*-бутил-2-(гидроксиметил)-3-изопропилпиперидин-1-карбоксилата (3,5 г, 12,511 ммоль) в безводном ДХМ (80 мл) до 0°C в атмосфере азота. В раствор добавляли имидазол (2,2 г, 32,316 ммоль). Через 5 минут в реакционную смесь по каплям добавляли *трет*-бутил-2-(гидроксиметил)-3-изопропилпиперидин-1-карбоксилат (3,5 г, 12,511 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 минут, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь ДХМ (150 мл) и солевым раствором (150 мл). Затем экстрагировали водный слой ДХМ (2 X 150 мл). Сушили объединенные органические растворы над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии (Combiflash, наносили в сухой диоксид кремния в 120 г картридже, использовали 0-15% смеси диэтилового эфира в гексанах в качестве элюента) и удаляли растворитель с получением *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изопропилпиперидин-1-карбоксилата (5,3 г, 81%) в виде бесцветного геля. ИЭР-МС *m/z* расчет 495,31686, эксперимент 496,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 9,74 минуты; способ ЖХ S.

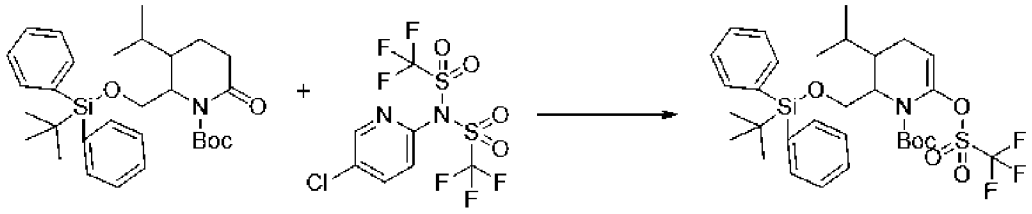
Стадия 5: *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изопропил-6-оксопиперидин-1-карбоксилат



[00841] В раствор *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изопропилпиперидин-1-карбоксилата (2,6 г, 5,2444 ммоль) в смеси растворителей CCl_4 (14,5 мл), ACN (14,5 мл) и воды (19,3 мл) добавляли $NaIO_4$ (12 г, 56,103 ммоль) и гидрат хлорида рутения (III) (120 мг, 0,5785 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 минут, затем нагревали до к.т. и перемешивали в течение 2 часов. Затем разбавляли реакционную смесь этилацетатом (50 мл). Отфильтровывали твердое вещество через подложку с Целитом, тщательно промывая EtOAc. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии (Combiflash, наносили в сухой диоксид кремния в 80 г картридже, использовали 0-15% смеси EtOAc в гексанах в качестве элюента в течение 40 минут) и удаляли растворитель с получением *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]-оксиметил]-3-изопропил-6-оксопиперидин-1-карбоксилата (1,2 г, 44%) в виде бесцветного

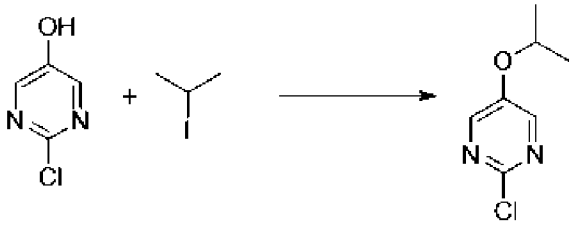
геля. ИЭР-МС *m/z* расчет 509,29614, эксперимент 510,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 8,8 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 6: *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изопропил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат



[00842] Охлаждали раствор *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изопропил-6-оксопиперидин-1-карбоксилата (3,7 г, 6,8955 ммоль) в безводном ТГФ (74 мл) при -78°C в атмосфере азота. По каплям добавляли 1,0 M LiHMDS в ТГФ (8,5 мл, 1,0 M, 8,5000 ммоль) в течение 25 минут при -78°C. Перемешивали реакционную смесь при указанной температуре в течение 0,5 часа. В реакционную смесь по каплям добавляли раствор *N*-(5-хлор-2-пиридил)-1,1,1-трифтор-*N*-(трифторметилсульфонил)-метансульфонамида (3,3 г, 8,4037 ммоль) в безводном ТГФ (8,2 мл) в течение 15 минут. Затем перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 1 часа. Затем нагревали реакционную смесь до -40°C и перемешивали в течение 15 минут. Гасили реакцию насыщенным бикарбонатом натрия (15 мл) при -40°C, а затем медленно нагревали до к.т. Экстрагировали водный раствор диэтиловым эфиром (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии (Combiflash, наносили в сухой диоксид кремния в 4 г картридже, использовали 0-10% смеси EtOAc в гексанах в качестве элюента) с получением *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изопропил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (223 мг, 79%) в виде бесцветного геля. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,74-7,49 (m, 4H), 7,46-7,33 (m, 6H), 5,09 (t, *J*=4,3 Гц, 1H), 4,72-4,46 (m, 1H), 3,77 (dd, *J*=10,4, 6,9 Гц, 1H), 3,50 (dd, *J*=10,3, 7,6 Гц, 1H), 2,18-2,03 (m, 1H), 2,00 (dd, *J*=7,1, 4,6 Гц, 1H), 1,66-1,58 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,33-1,23 (m, 1H), 1,04 (s, 9H), 0,92 (dd, *J*=6,6, 1,3 Гц, 3H), 0,90 (d, *J*=6,6 Гц, 3H) ИЭР-МС *m/z* расчет 641,2454, эксперимент 642,7 $(M+1)^+$; время удерживания: 9,64 минуты; способ ЖХ S.

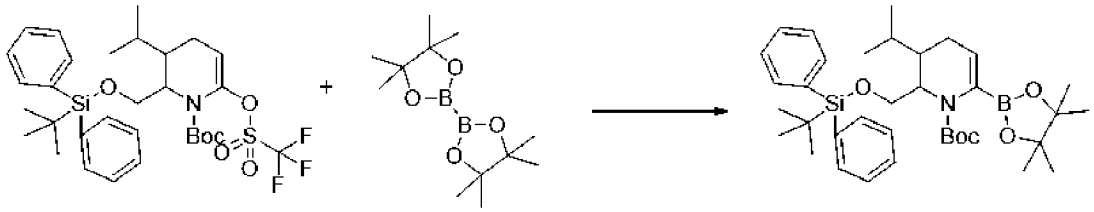
Стадия 7: 2-хлор-5-изопропоксипиримидин



[00843] Грели перемешиваемую смесь 2-хлорпиримидин-5-ола (40 г, 306,44 ммоль), 2-йодпропана (80 г, 470,61 ммоль) и карбоната калия (100 г, 723,56 ммоль) в ДМФА (400,00

мл) при 80°C в течение 2 часов. Оставляли реакционную смесь охлаждаться до к.т., а затем добавляли воду (1 л). Отфильтровывали твердые вещества, промывали водой и растворяли в EtOAc (1 л). Сушили слой в этилацетате над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-хлор-5-изопропоксипиримидина (42 г, 75%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 172,04034, эксперимент 173,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,35 минуты; способ ЖХ S.

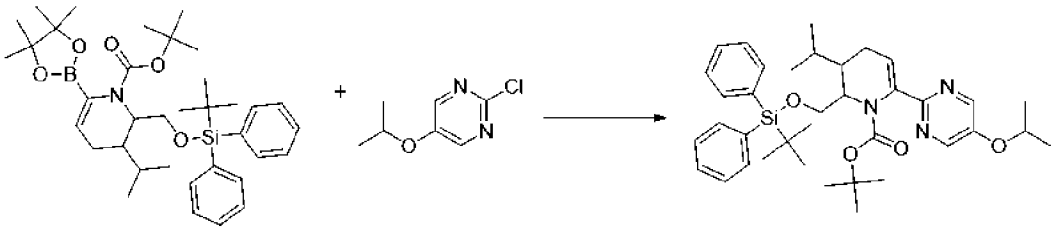
Стадия 7: *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изопропил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат



[00844] В 250 мл колбу помещали 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (2,3 г, 9,0573 ммоль), *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изопропил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (3,9 г, 5,7727 ммоль), карбонат калия (2,1 г, 15,195 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (406 мг, 0,5784 ммоль), трифенилфосфин (303 мг, 1,1552 ммоль) в атмосфере аргона. В реакционную колбу добавляли предварительно дегазированный 1,4-диоксан (62,5 мл) (барботировали аргон в течение 2 часов при перемешивании). Дополнительно дегазировали реакционную смесь аргоном в течение 35 минут. Затем грели реакционную смесь при 90°C в течение 5 часов 20 минут. Наблюдали полное израсходование исходного вещества согласно ЖХМС. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом (150 мл) и фильтровали через подложку с целитом, тщательно промывая EtOAc. К фильтрату добавляли солевой раствор (150 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой этилацетатом (2×100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии (Combiflash, наносили в минимальном количестве бензола в 120 г картридж, использовали 0-15% смеси EtOAc в гексанах в качестве элюента) и удаляли растворитель с получением *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изопропил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (2,79 г, 74%) в виде белой пены. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,70-7,50 (m, 4H), 7,45-7,32 (m, 6H), 5,00 (t, *J*=3,8 Гц, 1H), 4,27-4,17 (m, 1H), 3,62 (dd, *J*=9,8, 5,6 Гц, 1H), 3,56 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 2,15-1,90 (m, 2H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,57-1,53 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,24 (d, *J*=3,9 Гц, 12H), 1,04 (s, 9H), 0,91 (d, *J*=3,1 Гц, 3H), 0,90 (d, *J*=3,2 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 619,3864, эксперимент 620,8 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,55 минуты; способ ЖХ W.

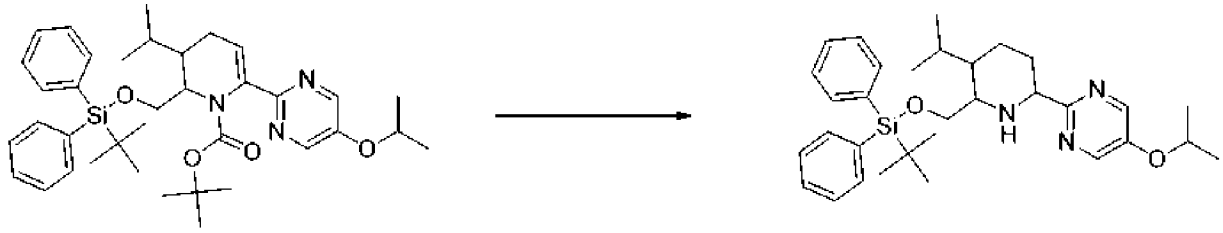
Стадия 8: *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-6-(5-

изопропоксипиримидин-2-ил)-3-изопропил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат



[00845] В пробирку добавляли *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изопропил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (365 мг, 0,5890 ммоль), 2-хлор-5-изопропоксипиримидин (161 мг, 0,8861 ммоль), диацетоксипалладий (26,5 мг, 0,1180 ммоль), трифенилфосфан (61,8 мг, 0,2356 ммоль) и фосфат (ион калия (3)) (375 мг, 1,767 ммоль). В реакционную смесь добавляли диоксан (7,3 мл) и воду (730 мкл) и барботировали раствор азотом в течение 10 минут. Продували пробирку аргоном, закрывали завинчивающейся крышкой и грели при 100°C в течение 5 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и разделяли в этилацетате и воде. Разделяли слои и сушили органический слой над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-20% смесей этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)-силил]оксиметил]-6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3-изопропил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (180 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 629,36487, эксперимент 630,9 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,86 минуты; способ ЖХ D (градиент 50-99%).

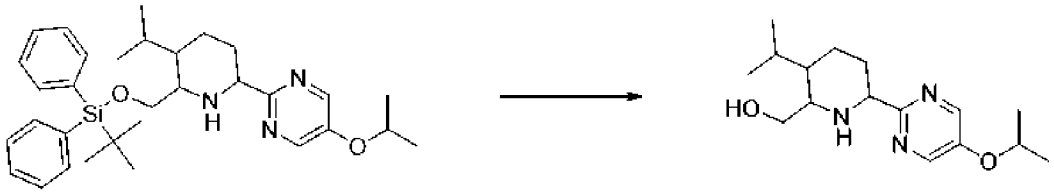
Стадия 9: *трет*-бутил-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3-изопропил-2-пиперидил]метокси]дифенилсилан



[00846] Растворяли *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3-изопропил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (145 мг, 0,2302 ммоль) в ДХМ (2 мл) и охлаждали на бане с ледяной водой. В реакционную смесь добавляли ТФУК (850 мкл, 11,03 ммоль), через 5 минут удаляли охлаждающую баню и нагревали реакционную смесь до комнатной температуры, и продолжали перемешивать при указанной температуре в течение 1 часа. Затем концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением промежуточного соединения *трет*-бутил-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3-изопропил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-2-ил]метокси]-дифенилсилана (трифторацетатная соль). ИЭР-МС *m/z* расчет 529,31244, эксперимент 530,8 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,75 минуты. Затем растворяли полученное промежуточное вещество в ТГФ (4 мл), после чего добавляли триэтиламин (65 мкл, 0,4664 ммоль), а затем

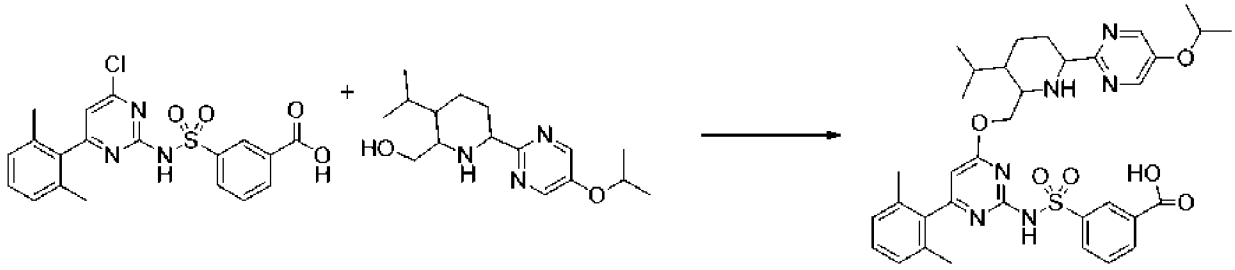
триацетоксиборгидрид натрия (195 мг, 0,9201 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Гасили реакцию водной HCl (384 мкл, 6 М, 2,304 ммоль), а затем очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием смесей (10-99% ACN/вода (5 мМ HCl)). Объединяли целевые фракции и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3-изопропил-2-пиперидил]метокси]-дифенилсилана (гидрохлоридная соль) (95,7 мг, 73%). ИЭР-МС *m/z* расчет 531,3281, эксперимент 532,9 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,72 минуты; способ ЖХ E.

Стадия 10: [6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3-изопропил-2-пиперидил]метанол



[00847] Растворяли *трет*-бутил-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3-изопропил-2-пиперидил]метокси]дифенилсилан (гидрохлоридная соль) (90 мг, 0,1584 ммоль) в диоксане (1,5 мл), затем добавляли водную HCl (655 мкл, 12,1 М, 7,926 ммоль). Грели реакционную смесь при 100°C в течение 1 часа. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием (1-99% ACN/вода (5 мМ HCl)) с получением [6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3-изопропил-2-пиперидил]метанола (гидрохлоридная соль) (39 мг, 75%). ИЭР-МС *m/z* расчет 293,21033, эксперимент 294,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,4 минуты; способ ЖХ D.

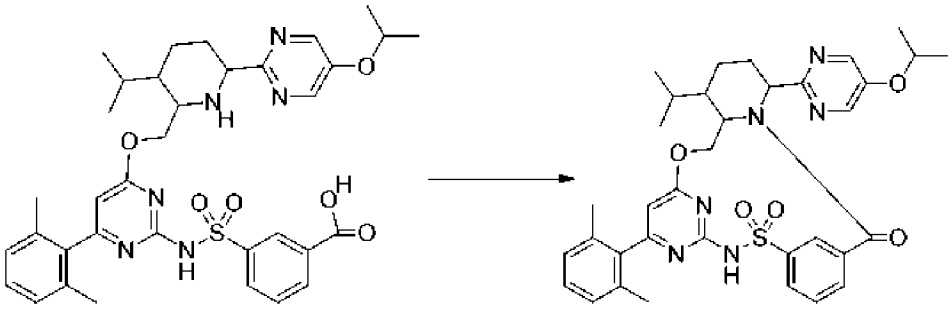
Стадия 11: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3-изопропил-2-пиперидил]метокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00848] Растворяли 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойную кислоту (49 мг, 0,1173 ммоль) в ТГФ (2 мл), затем добавляли [6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3-изопропил-2-пиперидил]метанол (гидрохлоридная соль) (38,7 мг, 0,1173 ммоль), а после него *трет*-бутоксид натрия (78,9 мг, 0,8210 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь на бане с ледяной водой и гасили реакцию HCl (196 мкл, 6 М, 1,176 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляли ДМСО (1 мл), фильтровали при помощи шприца и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием (1-70% ACN/вода (5 мМ HCl)) с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3-изопропил-2-пиперидил]-

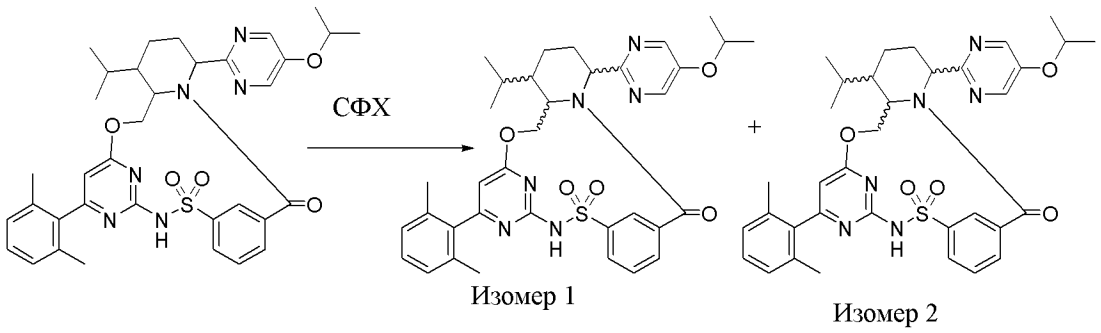
метокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (53,3 мг, 64%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 674,28864, эксперимент 675,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,54 минуты; способ ЖХ D.

Стадия 12: 13-(2,6-диметилфенил)-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-7-изопропил-17,17-диоксо-10-окса-17λ⁶-тиа-3,14,16,23-тетраазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2-он



[00849] Растворяли 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[[6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3-изопропил-2-пиперидил]метокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (48,3 мг, 0,06791 ммоль) в ДМФА (4,5 мл), затем добавляли 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин (15,5 мг, 0,08828 ммоль) и 4-метилморфолин (52,3 мкл, 0,4757 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 12 часов при комнатной температуре. Фильтровали реакционную смесь через шприцевой фильтр и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием (10-99% ACN/вода (5 мМ HCl)) с получением 13-(2,6-диметилфенил)-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-7-изопропил-17,17-диоксо-10-окса-17λ⁶-тиа-3,14,16,23-тетраазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2-она (33,7 мг, 74%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 656,2781, эксперимент 657,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,97 минуты; способ ЖХ A.

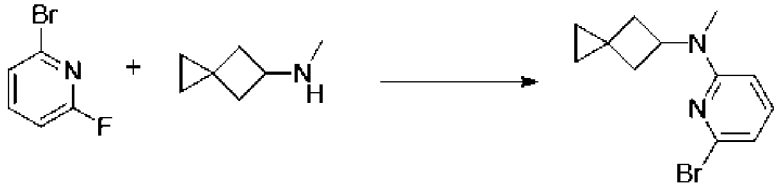
Стадия 13: 13-(2,6-диметилфенил)-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-7-изопропил-17,17-диоксо-10-окса-17λ⁶-тиа-3,14,16,23-тетраазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2-он, изомер 1 (соединение 388), и 13-(2,6-диметилфенил)-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-7-изопропил-17,17-диоксо-10-окса-17λ⁶-тиа-3,14,16,23-тетраазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2-он, изомер 2 (соединение 389)



[00850] Разделяли 13-(2,6-диметилфенил)-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-7-изопропил-17,17-диоксо-10-окса-17λ⁶-тиа-3,14,16,23-тетраазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2-она (30 мг, 0,04522 ммоль) путем СФХ на изомеры. Разделяли энантиомеры путем хиральной СФХ на колонке ChiralPak IG (250×10 мм; 5 мкм) при 50°C. Использовали подвижную фазу с градиентом от 36 до 44% MeOH (с 20 мМ NH_3), от 64 до 56% CO_2 с расходом 10 мл/мин. Концентрация образца составляла 20,0 мг/мл в метаноле (без модификатора), объем пробы 70 мкл, и давление на выходе от 173 до 191 бар (от 17,3 до 19,1 МПа), длина волны детектирования 210 нм, получали изомер 1, пик 1: 13-(2,6-диметилфенил)-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-7-изопропил-17,17-диоксо-10-окса-17λ⁶-тиа-3,14,16,23-тетраазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2-он (6 мг, 40%), ИЭР-МС *m/z* расчет 656,2781, эксперимент 657,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,97 минуты, и изомер 2, пик 2: 13-(2,6-диметилфенил)-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-7-изопропил-17,17-диоксо-10-окса-17λ⁶-тиа-3,14,16,23-тетраазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2-он (5 мг, 33%), ИЭР-МС *m/z* расчет 656,2781, эксперимент 657,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,97 минуты; способ ЖХ А.

Пример 146: Получение соединения 390 и соединения 391

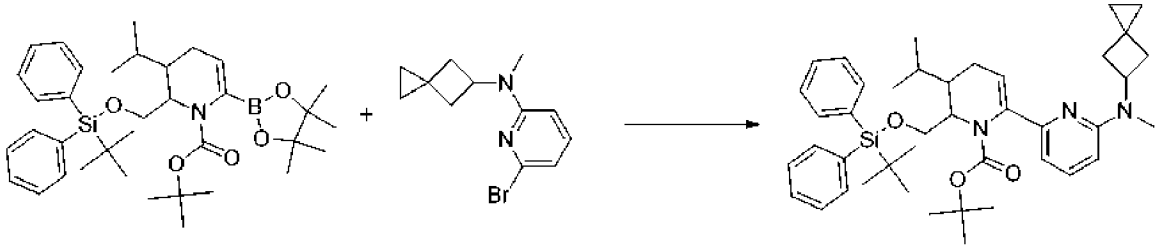
Стадия 1: 6-бром-*N*-метил-*N*-спиро[2,3]гексан-5-илпиридин-2-амин



[00851] В пробирку добавляли 2-бром-6-фторпиридин (984,6 мг, 5,595 ммоль), *N*-метилспиро[2,3]гексан-5-амин (гидрохлоридная соль) (991,3 мг, 6,714 ммоль), карбонат калия (3,1 г, 22,43 ммоль), затем добавляли NMP (2 мл). Закрывали пробирку завинчивающейся крышкой и перемешивали реакционную смесь при 95°C в течение 6 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием (30-100% ACN/вода (5 мМ HCl)). Объединяли целевые фракции и разделяли в этилацетате и насыщенном водном растворе бикарбоната натрия. Разделяли слои и сушили органический слой над сульфатом натрия,

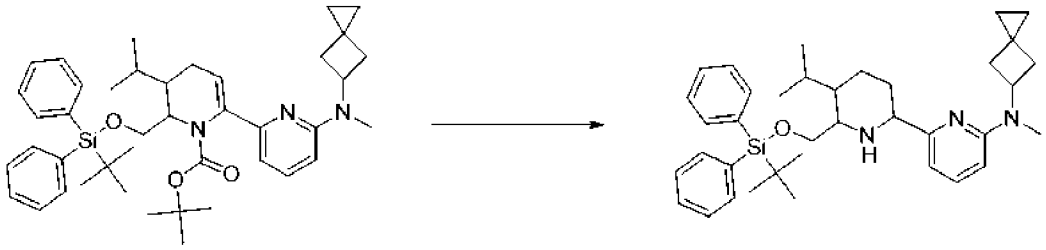
фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-бром-*N*-метил-*N*-спиро[2,3]гексан-5-илпиридин-2-амина (1,35 г, 90%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,25 (dd, *J*=8,4, 7,4 Гц, 1H), 6,70 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 6,43 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 4,97 (p, *J*=8,1 Гц, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,47 (ddd, *J*=10,0, 8,2, 2,7 Гц, 2H), 2,23 (ddd, *J*=10,1, 8,1, 2,8 Гц, 2H), 0,58-0,49 (m, 2H), 0,47-0,38 (m, 2H). ИЭР-МС *m/z* расчет 266,04187, эксперимент 267,09 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,8 минуты; способ ЖХ D.

Стадия 2: *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изопропил-6-[6-[метил(спиро[2,3]гексан-5-ил)амино]-2-пиридил]-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат



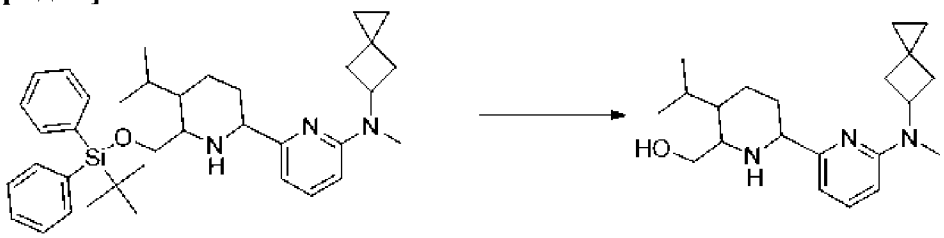
[00852] В толстостенный сосуд, стойкий к давлению, добавляли *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изопропил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (1,62 г, 2,614 ммоль), 6-бром-*N*-метил-*N*-спиро[2,3]гексан-5-илпиридин-2-амин (838 мг, 3,137 ммоль), гидрат гидроксида цезия (878 мг, 5,228 ммоль), трис(4-фторфенил)фосфан (149 мг, 0,4711 ммоль) и ацетат палладия (II) (53 мг, 0,2361 ммоль). Закрывали пробирку пробкой и помещали в атмосферу азота. В реакционную смесь добавляли толуол (16 мл) и дегазировали смесь, барботируя азот через раствор в течение 10 минут. Удаляли пробку, продували реактор аргоном и закрывали завинчивающейся тефлоновой крышкой. Грели реакционную смесь при 100°C в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и фильтровали через подложку с целитом. Концентрировали фильтрат с получением маслянистого вещества при пониженном давлении, а затем очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-8% смесей EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изопропил-6-[6-[метил(спиро[2,3]гексан-5-ил)амино]-2-пиридил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (1,64 г, 92%) в виде липкой белой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,73-7,54 (m, 4H), 7,51-7,27 (m, 7H), 6,68 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 6,47 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,87 (d, *J*=107,9 Гц, 1H), 4,93 (p, *J*=8,1 Гц, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,33 (dt, *J*=20,0, 10,2 Гц, 2H), 2,10 (dd, *J*=22,7, 10,2 Гц, 3H), 1,88 (d, *J*=17,4 Гц, 1H), 1,55 (d, *J*=7,8 Гц, 3H), 1,43-1,09 (m, 3H), 1,02 (d, *J*=3,3 Гц, 15H), 0,90-0,81 (m, 6H), 0,46-0,37 (m, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 679,41693, эксперимент 680,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,52 минуты; способ ЖХ D (градиент 50-99%).

Стадия 3: 6-[6-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-5-изопропил-2-пиперидил]-*N*-метил-*N*-спиро[2,3]гексан-5-илпиридин-2-амин



[00853] Растворяли *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изопропил-6-[6-[метил(спиро[2,3]гексан-5-ил)амино]-2-пиридил]-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (800 мг, 1,176 ммоль) в ДХМ (11,2 мл) и охлаждали на бане с ледяной водой. В реакционную смесь добавляли ТФУК (3,6 мл, 46,73 ммоль), через 5 минут удаляли охлаждающую баню и нагревали реакционную смесь до комнатной температуры, и продолжали перемешивать при указанной температуре в течение 1 часа. Затем концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 6-[2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изопропил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-ил]-*N*-метил-*N*-спиро[2,3]гексан-5-илпиридин-2-амина (трифторацетатная соль), который затем растворяли в ТГФ (21,6 мл), после чего добавляли триэтиламин (328 мкл, 2,353 ммоль), а затем триацетоксиборгидрид натрия (997 мг, 4,704 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Гасили реакцию водной HCl (2 мл, 6 М, 12,00 ммоль) и разделяли в этилацетате и насыщенном водном растворе хлорида натрия. Разделяли слои и экстрагировали водный слой еще один раз этилацетатом. Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенное вещество путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием (10-99% ACN/вода (5 мМ HCl)). Объединяли целевые фракции и разделяли в этилацетате и насыщенном водном растворе хлорида натрия. Разделяли слои и экстрагировали водный слой еще один раз этилацетатом. Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-[6-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-5-изопропил-2-пиперидил]-*N*-метил-*N*-спиро[2,3]гексан-5-илпиридин-2-амина (гидрохлоридная соль) (670 мг, 92%). ИЭР-МС *m/z* расчет 581,3801, эксперимент 582,9 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,83 минуты; способ ЖХ D.

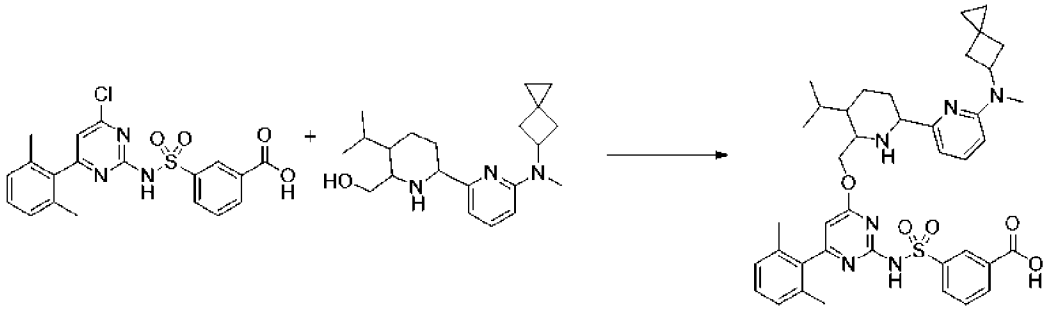
Стадия 4: [3-изопропил-6-[6-[метил(спиро[2,3]гексан-5-ил)амино]-2-пиридил]-2-пиперидил]метанол



[00854] Растворяли 6-[6-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-5-изопропил-2-пиперидил]-*N*-метил-*N*-спиро[2,3]гексан-5-илпиридин-2-амин (гидрохлоридная соль) (530

мг, 0,8571 ммоль) в безводном ТГФ (5,3 мл) в атмосфере азота. Охлаждали реакционную смесь на бане с ледяной водой, а затем добавляли фторид тетрабутиламмония (2,2 мл, 1 М, 2,200 ммоль) в виде раствора в ТГФ. Удаляли охлаждающую баню, оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и продолжали перемешивать при указанной температуре в течение 20 часов. Удаляли растворитель при пониженном давлении и очищали неочищенное вещество путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-8% смесей MeOH в ДХМ с получением [3-изопропил-6-[6-[метил(спиро[2,3]гексан-5-ил)амино]-2-пиридил]-2-пиперидил]метанола (288 мг, 98%). ИЭР-МС *m/z* расчет 343,26236, эксперимент 344,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,53 минуты; способ ЖХ D.

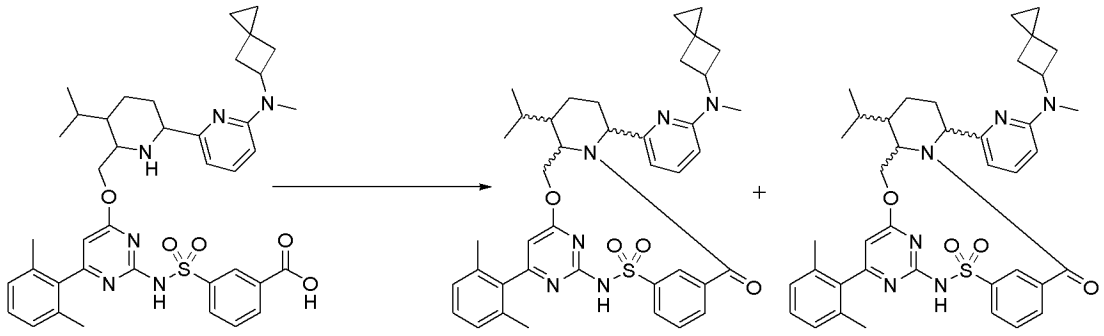
Стадия 5: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[[3-изопропил-6-[6-[метил(спиро[2,3]гексан-5-ил)амино]-2-пиридил]-2-пиперидил]метокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00855] Смешивали в колбе 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (195 мг, 0,4667 ммоль) и [3-изопропил-6-[6-[метил(спиро[2,3]гексан-5-ил)амино]-2-пиридил]-2-пиперидил]метанол (160,3 мг, 0,4667 ммоль) и растворяли в ТГФ (7,8 мл), затем добавляли *трет*-бутоксид натрия (269 мг, 2,799 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 3 часов при комнатной температуре. Разделяли реакционную смесь в ДХМ, 1 М водн. HCl и насыщенном водном растворе хлорида натрия. Разделяли слои и сушили органический слой над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением твердого вещества при пониженном давлении. Очищали неочищенное вещество путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием (1-60% ACN/вода (5 мМ HCl)). Объединяли целевые фракции и разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Разделяли слои и экстрагировали водный слой еще один раз этилацетатом. Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и дополнительно сушили в глубоком вакууме с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[[3-изопропил-6-[6-[метил(спиро[2,3]гексан-5-ил)амино]-2-пиридил]-2-пиперидил]метокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (220 мг, 62%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 724,3407, эксперимент 725,7 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,64 минуты; способ ЖХ D.

Стадия 6: 13-(2,6-диметилфенил)-7-изопропил-4-[6-[метил(спиро[2,3]гексан-5-ил)амино]-2-пиридил]-17,17-диоксо-10-окса-17λ⁶-тиа-3,14,16,23-

тетраазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2-он, изомер 1 (соединение 390), и 13-(2,6-диметилфенил)-7-изопропил-4-[6-[метил(спиро[2,3]гексан-5-ил)амино]-2-пиридил]-17,17-диоксо-10-окса-17λ^6-тиа-3,14,16,23-тетраазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2-он, изомер 2 (соединение 391)

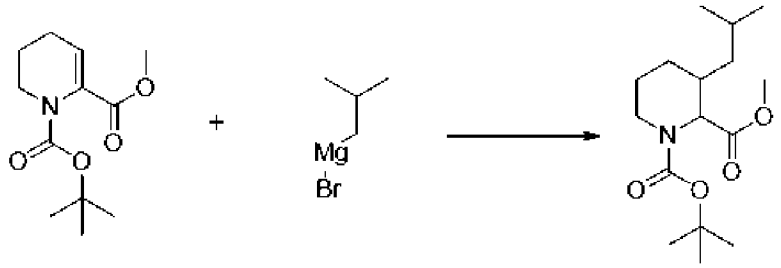


[00856] Растворяли 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[[3-изопропил-6-[6-[метил(спиро[2,3]гексан-5-ил)амино]-2-пиридил]-2-пиперидил]метокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (220 мг, 0,2890 ммоль) в ДМФА (25 мл), а затем охлаждали на бане с ледяной водой. В реакционную смесь добавляли 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин (66 мг, 0,3759 ммоль), затем добавляли 4-метилморфолин (205 мг, 2,027 ммоль). Через пять минут удаляли охлаждающую баню, оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и продолжали перемешивать при указанной температуре в течение 12 часов. Разделяли реакционную смесь в EtOAc и 1 М водн. HCl. Разделяли слои и дважды промывали органический слой насыщенным водным раствором хлорида натрия. Сушили органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенное вещество путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием (10-99% ACN/вода (5 мМ HCl)) с получением 13-(2,6-диметилфенил)-7-изопропил-4-[6-[метил(спиро[2,3]гексан-5-ил)амино]-2-пиридил]-17,17-диоксо-10-окса-17λ^6-тиа-3,14,16,23-тетраазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2-она в виде рацемической смеси (200 мг, 97%). ИЭР-МС *m/z* расчет 706,33014, эксперимент 707,8 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,85 минуты. Разделяли энантиомеры путем хиральной СФХ на колонке Phenomenex LUX-1 (ChiralCel OD Equiv. 250×21,2 мм; 5 мкм) при 50°C. Использовали подвижную фазу 24% MeOH (с 20 мМ NH_3), 76% CO_2 с расходом 70 мл/мин. Концентрация образца составляла ~20,5 мг/мл в метаноле (без модификатора), объем пробы 500 мкл, и давление на выходе 154 бар (15,4 МПа), длина волны детектирования 210 нм, получали изомер 1, пик 1, 13-(2,6-диметилфенил)-7-изопропил-4-[6-[метил(спиро[2,3]гексан-5-ил)амино]-2-пиридил]-17,17-диоксо-10-окса-17λ^6-тиа-3,14,16,23-тетраазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2-он (57,7 мг, 56%); ИЭР-МС *m/z* расчет 706,33014, эксперимент 707,4 $(M+1)^+$;

время удерживания: 1,84 минуты; и изомер 2, пик 2, 13-(2,6-диметилфенил)-7-изопропил-4-[6-[метил(спиро[2,3]гексан-5-ил)амино]-2-пиридил]-17,17-диоксо-10-окса-17λ^6-тиа-3,14,16,23-тетраазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2-он (69 мг, 67%); ИЭР-МС *m/z* расчет 706,33014, эксперимент 707,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,84 минуты; способ ЖХ А.

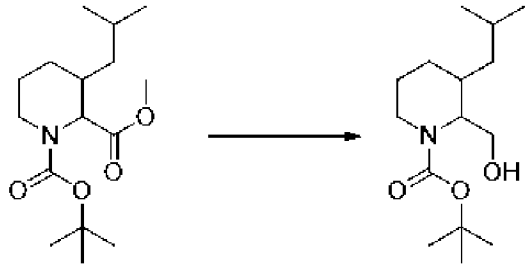
Пример 147: Получение соединения 392 и соединения 393

Стадия 1: О1-*трет*-бутил-О2-метил-3-изобутилпиперидин-1,2-дикарбоксилат



[00857] К йодиду меди (I) (36 г, 189,03 ммоль) в ТГФ (140 мл) добавляли бромид изобутилмагния (в ТГФ) (380 мл, 1 М, 380,00 ммоль) при -78°С, а затем нагревали до -35°С в течение 45 минут, после чего охлаждали до -78°С и добавляли О1-*трет*-бутил-О6-метил-3,4-дигидро-2*Н*-пиридин-1,6-дикарбоксилат (9,3 г, 38,544 ммоль), растворенный в ТГФ (140 мл). Затем оставляли смесь нагреваться до -10°С и перемешивали при указанной температуре в течение 30 минут. Гасили реакцию концентрированным хлоридом аммония (200 мл). Оставляли нагреваться, перемешивая при комнатной температуре в течение 30 минут. Отделяли водную фазу, затем экстрагировали Ме-ТГФ (2×200 мл). Сушили объединенные органические фазы сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали полученный остаток на силикагеле с использованием 0%, затем 5% этилацетата в гептанах с получением О1-*трет*-бутил-О2-метил-3-изобутилпиперидин-1,2-дикарбоксилата (7,2 г, 61%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,82-4,48 (m, 1Н), 4,18-3,86 (m, 1Н), 3,74 (s, 3Н), 3,09-2,79 (m, 1Н), 2,34 (ушир.s, 1Н), 1,69-1,57 (m, 2Н), 1,50-1,34 (m, 13Н), 1,26-1,19 (m, 1Н), 0,93 (d, *J*=3,9 Гц, 3Н), 0,91 (d, *J*=3,4 Гц, 3Н). ИЭР-МС *m/z* расчет 299,2097, эксперимент 200,2 $(M-99)^+$; время удерживания: 2,71 минуты; способ ЖХ Х.

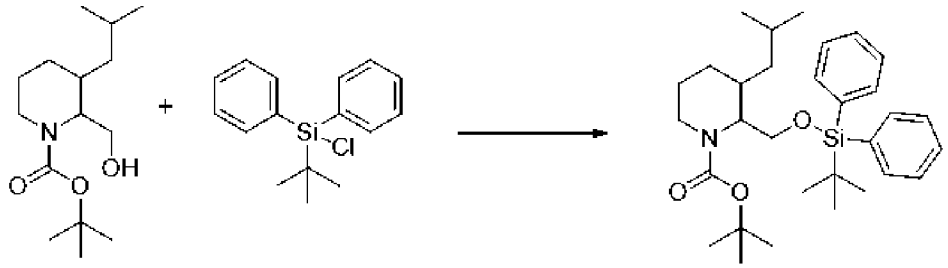
Стадия 2: *трет*-бутил-2-(гидроксиметил)-3-изобутилпиперидин-1-карбоксилат



[00858] В раствор О1-*трет*-бутил-О2-метил-3-изобутилпиперидин-1,2-дикарбоксилата (4,5 г, 15,030 ммоль) в толуоле (90 мл), выдерживаемый при 0°С, по каплям добавляли DIBAL (1М раствор в толуоле) (35 мл, 1 М, 35,000 ммоль). Выдерживали реакционную смесь при указанной температуре в течение 45 минут, затем гасили реакцию

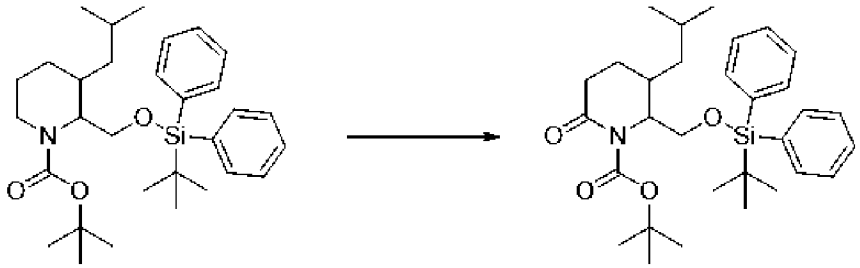
насыщенным водным раствором солей Рошелля (100 мл) при 0°C и добавляли этилацетат (100 мл), и перемешивали при комнатной температуре в течение 60 минут до появления возможности разделения фаз. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (3x 100 мл). Сушили объединенные органические фазы над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали на силикагеле с получением *трет*-бутил-2-(гидроксиметил)-3-изобутилпиперидин-1-карбоксилата (3,9 г, 90%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,16-4,07 (m, 1H), 4,06-3,93 (m, 1H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,71-3,57 (m, 1H), 2,92-2,74 (m, 1H), 1,75-1,54 (m, 5H), 1,50-1,30 (m, 12H), 1,24-1,14 (m, 1H), 0,89 (d, *J*=6,6 Гц, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 271,2147, эксперимент 294,2 $(M+23)^+$; время удерживания: 1,89 минуты; способ ЖХ X.

Стадия 3: *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изобутилпиперидин-1-карбоксилат



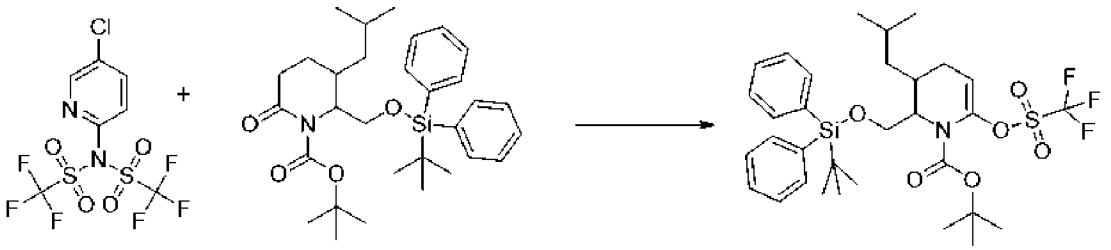
[00859] В раствор *трет*-бутил-2-(гидроксиметил)-3-изобутилпиперидин-1-карбоксилата (800 мг, 2,9477 ммоль) и имидазола (500 мг, 7,3446 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли *трет*-бутилхлордифенилсилан (1,2 г, 4,3658 ммоль) при 0°C. Оставляли реакционную смесь нагреваться и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь ДХМ (20 мл) и солевым раствором (10 мл). Затем экстрагировали водный слой ДХМ (2 X 20 мл). Сушили объединенные органические растворы над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изобутилпиперидин-1-карбоксилата (1,4 г, 65%) в виде желтого маслянистого вещества. Использовали полученное вещество на следующей стадии без дополнительной очистки. Готовили образец для анализа, очищая 100 мг неочищенный образец путем обращенно-фазовой хроматографии на 30 г колонке C_{18} RediSep Rf gold с использованием градиента 5, затем 60-100% смесей ацетонитрила в подкисленной воде (содержание муравьиной кислоты 0,1%) с получением *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изобутилпиперидин-1-карбоксилата (71 мг, 5%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,76-7,63 (m, 4H), 7,49-7,36 (m, 6H), 4,34-4,11 (m, 1H), 4,09-3,80 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 2H), 2,72-2,52 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,44-1,26 (m, 3H), 1,17-1,08 (m, 1H), 1,06 (s, 9H), 0,97-0,85 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 509,3325, эксперимент 410,4 $(M-99)^+$; время удерживания: 3,09 минуты; способ ЖХ X.

Стадия 4: *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изобутил-6-оксопиперидин-1-карбоксилат



[00860] В раствор *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изобутилпиперидин-1-карбоксилата (1,4 г, 1,9223 ммоль) в CCl_4 (9 мл), ацетонитриле (9 мл) и воде (11 мл), выдерживаемый при 0°C, добавляли периодат натрия (6,5 г, 30,389 ммоль) и гидрат хлорида рутения (III) (100 мг, 0,4436 ммоль) в течение 15 минут, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. В реакционную смесь добавляли этилацетат (50 мл), затем фильтровали на силикагеле. Пропускали фильтрат через шприцевой фильтр, концентрировали при пониженном давлении и очищали полученный остаток путем обращенно-фазовой хроматографии на колонке C_{18} с использованием градиента 5, затем 70-100% смесей ацетонитрила в подкисленной воде (содержание муравьиной кислоты 0,1%) с получением *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изобутил-6-оксопиперидин-1-карбоксилата (537 мг, 53%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69-7,60 (m, 4H), 7,48-7,34 (m, 6H), 4,04 (dt, *J*=6,5, 3,5 Гц, 1H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,67-3,61 (m, 1H), 2,59-2,47 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 1H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,51-1,40 (m, 10H), 1,35-1,27 (m, 2H), 1,07-1,01 (m, 9H), 0,96-0,90 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 523,3118, эксперимент 424,4 $(M-99)^+$; время удерживания: 2,55 минуты; способ ЖХ X.

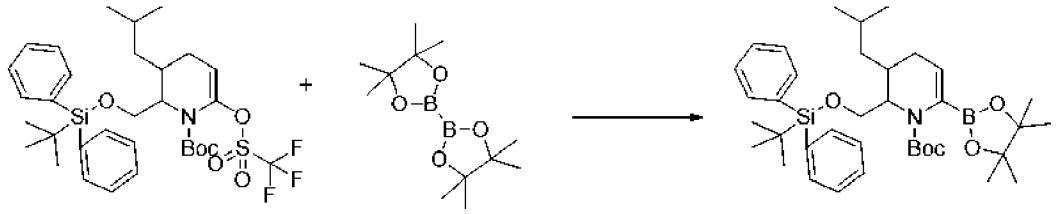
Стадия 5: *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изобутил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат



[00861] В 3-горлой колбе, оборудованной вкладышем магнитной мешалки и датчиком внутренней температуры, охлаждали раствор *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)-силил]оксиметил]-3-изобутил-6-оксопиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 0,9536 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) при -78°C в атмосфере азота. По каплям добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1M в ТГФ) (1,7 мл, 1 M, 1,7000 ммоль) при -78°C. Перемешивали реакционную смесь при указанной температуре в течение 30 минут. В реакционную смесь по каплям добавляли раствор *N*-(5-хлор-2-пиридил)-1,1,1-трифтор-*N*-(трифтометилсульфонил)-метансульфонамида (530 мг, 1,3497 ммоль) в безводном ТГФ (1 мл). Затем перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 1 часа. Нагревали до -40°C и перемешивали в течение 15 минут. Гасили реакцию насыщенным бикарбонатом

натрия (150 мл) при -40°C, а затем медленно повышали температуру до комнатной. В смесь добавляли воду (300 мл) и экстрагировали водную фазу МТБЭ (3×150 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (2х 50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали полученный остаток на силикагеле с использованием 0-20% смесей этилацетата в гептане с получением *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изобутил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (550 мг, 87%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,71-7,60 (m, 4H), 7,50-7,33 (m, 6H), 5,04 (t, *J*=3,9 Гц, 1H), 4,52-4,41 (m, 1H), 3,81 (dd, *J*=10,3, 6,6 Гц, 1H), 3,52 (dd, *J*=10,3, 8,3 Гц, 1H), 2,20-2,11 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,83 (dd, *J*=18,6, 4,2 Гц, 1H), 1,74-1,60 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,16 (ddd, *J*=14,0, 7,6, 6,7 Гц, 1H), 1,08-0,97 (m, 10H), 0,88 (d, *J*=6,6 Гц, 6H). 19F ЯМР (377 МГц, CDCl3) δ -74,17 (s, 3F). ИЭР-МС *m/z* расчет 655,2611, в эксперименте пик не обнаружен; время удерживания: 3,02 минуты; способ ЖХ Y.

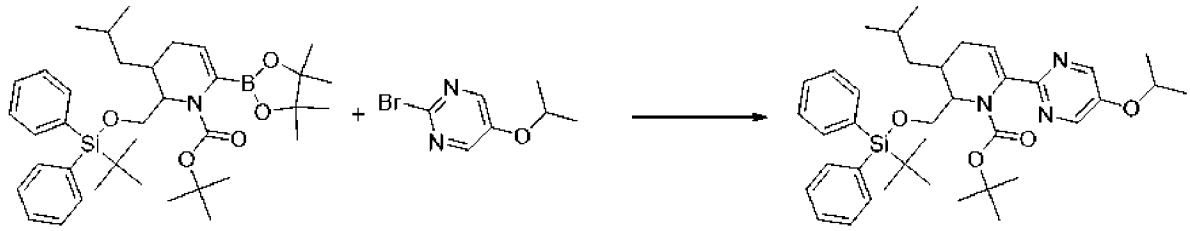
Стадия 6: *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изобутил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат



[00862] В 10 мл колбу помещали 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1 г, 3,9380 ммоль), *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изобутил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (1,7 г, 2,4625 ммоль), карбонат калия (920 мг, 6,6567 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (189 мг, 0,2693 ммоль), трифенилфосфин (141 мг, 0,5376 ммоль) в атмосфере аргона. В реакционную колбу добавляли предварительно дегазированный 1,4-диоксан (30 мл) (барботировали аргон в течение 2 часов при перемешивании). Дополнительно дегазировали реакционную смесь аргоном в течение 50 минут. Затем грели реакционную смесь при 90°C в течение 1 часа 30 минут. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом (50 мл) и фильтровали через подложку с целитом, тщательно промывая EtOAc. К фильтрату добавляли солевой раствор (50 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой этилацетатом (2×50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии (Combiflash, наносили в минимальном количестве бензола в 40 г картридж, использовали 0-15% смеси диэтилового эфира в гексанах в качестве элюента) и удаляли растворитель с получением *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изобутил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (1,1 г, 67%) в виде бесцветного геля. ^{1}H

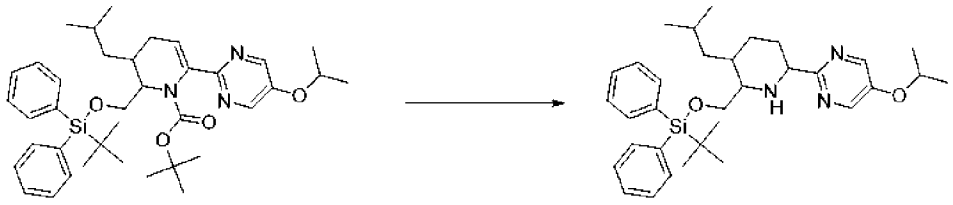
ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,66-7,58 (m, 4H), 7,42-7,33 (m, 6H), 5,00 (d, *J*=5,5 Гц, 1H), 3,92 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 3,61 (dd, *J*=9,7, 5,3 Гц, 1H), 3,52 (t, *J*=9,8 Гц, 1H), 2,37 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 2,21-2,03 (m, 1H), 1,73 (dd, *J*=18,2, 5,8 Гц, 1H), 1,66-1,57 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,24 (d, *J*=4,4 Гц, 12H), 1,18-1,12 (m, 2H), 1,04 (s, 9H), 0,97-0,82 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 633,4021, эксперимент 634,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,54 минуты; способ ЖХ W.

Стадия 7: *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изобутил-6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат



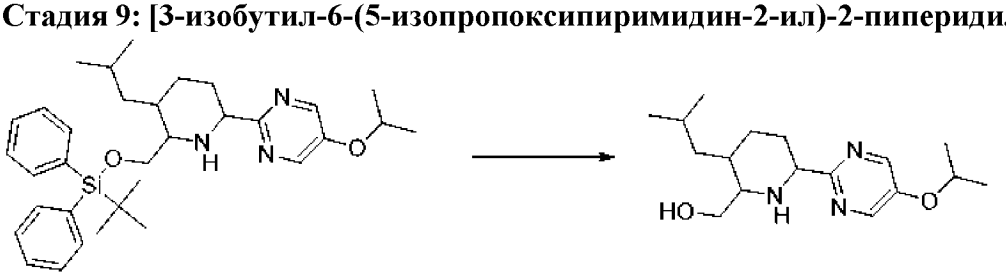
[00863] В толстостенный сосуд, стойкий к давлению, добавляли *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изобутил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (1 г, 1,578 ммоль), 2-бром-5-изопропоксипиримидин (411,1 мг, 1,894 ммоль), гидрат гидроксида цезия (530 мг, 3,156 ммоль), трис(4-фторфенил)фосфан (99,81 мг, 0,3156 ммоль) и диацетоксипалладий (35,4 мг, 0,1577 ммоль). Закрывали пробирку пробкой и помещали в атмосферу азота. В реакционную смесь добавляли толуол (10 мл) и дегазировали смесь, барботируя азот через раствор в течение 10 минут. Удаляли пробку, продували реактор аргоном и закрывали завинчивающейся тефлоновой крышкой. Грели реакционную смесь при 100°C в течение 2 часов. Анализ СВЭЖХ/МС реакционной смеси показывал образование примерно 20% целевого продукта и наличие оставшихся исходных веществ. В реакционную смесь помещали дополнительные порции трис(4-фторфенил)фосфана (99,81 мг, 0,3156 ммоль) и диацетоксипалладия (35,4 мг, 0,1577 ммоль) и продолжали перемешивать при 100°C еще 2 часа. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и фильтровали через подложку с целитом. Концентрировали фильтрат с получением маслянистого вещества при пониженном давлении, а затем очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-20% смесей EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изобутил-6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (505 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 643,38055, эксперимент 644,71 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,87 минуты; способ ЖХ D (градиент 50-99%).

Стадия 8: *трет*-бутил-[[3-изобутил-6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-2-пиперидил]метокси]дифенилсилан



[00864] Растворяли *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-изобутил-6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (505 мг, 0,7842 ммоль) в ДХМ (7 мл) и охлаждали на бане с ледяной водой. В реакционную смесь добавляли ТФУК (2,4 мл, 31,15 ммоль), через 5 минут удаляли охлаждающую баню и нагревали реакционную смесь до комнатной температуры, и продолжали перемешивать при указанной температуре в течение 2 часов. Затем концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением промежуточного соединения *трет*-бутил-[[3-изобутил-6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-2-ил]метокси]дифенилсилана (трифторацетатная соль), который затем растворяли в ТГФ (14 мл), после чего добавляли триэтиламин (220 мкл, 1,578 ммоль), а затем триацетоксиборгидрид натрия (665 мг, 3,138 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Гасили реакцию водной HCl (1,3 мл, 6 М, 7,800 ммоль) и разделяли в этилацетате и насыщенном водном растворе хлорида натрия. Разделяли слои и экстрагировали водный слой еще один раз этилацетатом. Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенное вещество путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием (1-60% ACN/вода (5 мМ HCl)). Объединяли целевые фракции и разделяли в этилацетате и насыщенном водном растворе хлорида натрия. Разделяли слои и экстрагировали водный слой еще один раз этилацетатом. Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-[[3-изобутил-6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-2-пиперидил]метокси]дифенилсилана (гидрохлоридная соль) (300 мг, 66%). ИЭР-МС *m/z* расчет 545,34375, эксперимент 546,88 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,75 минуты; способ ЖХ D.

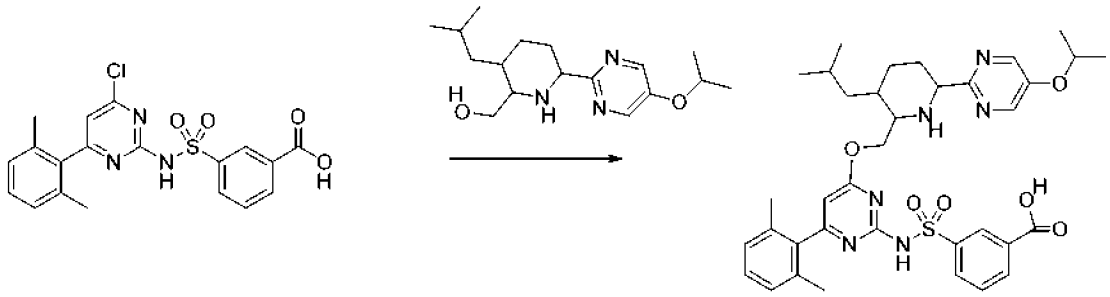
Стадия 9: [3-изобутил-6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-2-пиперидил]метанол



[00865] Растворяли *трет*-бутил-[[3-изобутил-6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-2-пиперидил]метокси]дифенилсилан (гидрохлоридная соль) (307,4 мг, 0,5279 ммоль) в диоксане (5 мл), затем добавляли водную HCl (2,2 мл, 12 М, 26,40 ммоль). Грели реакционную смесь при 100°C в течение 1 часа. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и удаляли диоксан при пониженном давлении. Растворяли неочищенный продукт в 1 мл метанола и 1 мл ДМСО и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием градиента (1-40% ACN/вода (5 мМ HCl)). Объединяли целевые фракции и концентрировали при пониженном давлении и дополнительно сушили в глубоком вакууме с получением [3-изобутил-6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-2-

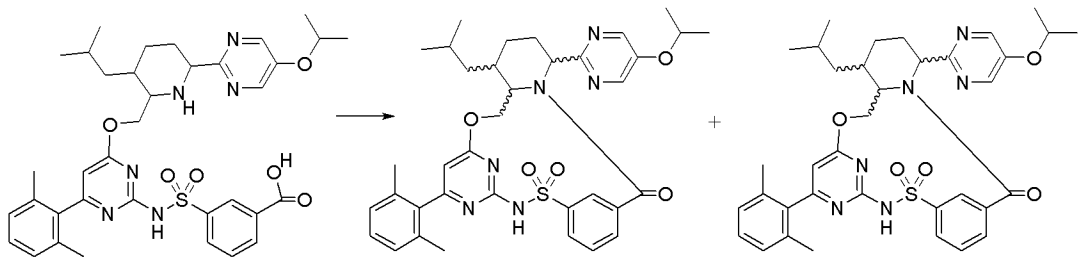
пиперидил]метанола (гидрохлоридная соль) (140 мг, 77%). ИЭР-МС *m/z* расчет 307,22598, эксперимент 308,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,34 минуты; способ ЖХ I.

Стадия 10: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[[3-изобутил-6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-2-пиперидил]метокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00866] Смешивали в колбе 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (170 мг, 0,4068 ммоль) и [3-изобутил-6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-2-пиперидил]метанол (гидрохлоридная соль) (139,9 мг, 0,4068 ммоль) и растворяли в ТГФ (6,8 мл) в атмосфере азота. В реакционную смесь добавляли *трет*-бутоксид натрия (274 мг, 2,851 ммоль) и продолжали перемешивать в течение 1 часа 20 минут. Охлаждали реакционную смесь на бане с ледяной водой и гасили реакцию водным раствором HCl (700 мкл, 6 М, 4,200 ммоль). Разделяли реакционную смесь в этилацетате и насыщенном водном растворе хлорида натрия. Разделяли слои и экстрагировали водную фазу еще один раз этилацетатом. Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Очищали неочищенное вещество путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием градиента (1-60% ACN/вода (5 мМ HCl)). Объединяли целевые фракции и удаляли ацетонитрил при пониженном давлении. Разделяли полученный водный раствор в этилацетате и насыщенном водном растворе хлорида натрия. Разделяли слои и экстрагировали водную фазу еще один раз этилацетатом. Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении и дополнительно сушили в глубоком вакууме с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[[3-изобутил-6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-2-пиперидил]метокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (155 мг, 53%) в виде полутвердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 688,3043, эксперимент 689,8 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,57 минуты; способ ЖХ D.

Стадия 11: 13-(2,6-диметилфенил)-7-изобутил-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-17,17-диоксо-10-окса-17λ⁶-тиа-3,14,16,23-тетраазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2-он, изомер 1 (соединение 393), и 13-(2,6-диметилфенил)-7-изобутил-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-17,17-диоксо-10-окса-17λ⁶-тиа-3,14,16,23-тетраазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2-он, изомер 2 (соединение 392)



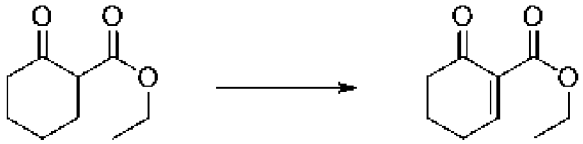
Изомер 1 Изомер 1

[00867] Растворяли 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[[3-изобутил-6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-2-пиперидил]метокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (155 мг, 0,2137 ммоль) в ДМФА (20 мл), а затем охлаждали на бане с ледяной водой. В реакционную смесь добавляли 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин (48,8 мг, 0,2779 ммоль), затем добавляли 4-метилморфолин (165 мкл, 1,501 ммоль). Через пять минут удаляли охлаждающую баню, оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и продолжали перемешивать при указанной температуре в течение 12 часов. Разделяли реакционную смесь в EtOAc и 1 М водной HCC. Разделяли слои и дважды промывали органический слой насыщенным водным раствором хлорида натрия. Сушили органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенное вещество путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием градиента (10-99% ACN/вода (5 мМ HCl)). Объединяли целевые фракции и концентрировали при пониженном давлении. Осаждали продукт смесью ДХМ/гексаны с получением 13-(2,6-диметилфенил)-7-изобутил-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-17,17-диоксо-10-окса-17λ^6-тиа-3,14,16,23-тетраазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2-она (118 мг, 81%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 670,29376, эксперимент 671,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,06 минуты. Разделяли диастереомеры путем хиральной СФХ на колонке ChiralPak IG (250×21,2 мм; 5 мкм) при 50°C. Использовали подвижную фазу 26% MeOH (20 мМ NH_3), 74% CO_2 с расходом 70 мл/мин. Концентрация образца составляла 32,0 мг/мл в метаноле (без модификатора), объем пробы 500 мкл, давление на выходе 151 бар (15,1 МПа), длина волны детектирования 210 нм, получали изомер 1, пик СФХ 1, 13-(2,6-диметилфенил)-7-изобутил-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-17,17-диоксо-10-окса-17λ^6-тиа-3,14,16,23-тетраазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2-он (28,5 мг, 39%), ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,70 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 7,71 (d, *J*=106,9 Гц, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,14 (d, *J*=10,7 Гц, 1H), 4,65 (p, *J*=6,0 Гц, 1H), 3,68 (d, *J*=11,4 Гц, 1H), 3,50-3,30 (m, 1H), 2,54 (d, *J*=11,6 Гц, 1H), 1,99 (d, *J*=126,4 Гц, 11H), 1,40 (t, *J*=5,8 Гц, 7H), 1,03 (t, *J*=7,0 Гц, 1H), 0,93-0,82 (m, 1H), 0,67 (d, *J*=6,4 Гц, 3H), 0,57 (d, *J*=6,3 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 670,29376, эксперимент 671,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,05 минуты; и изомер 2, пик СФХ 2: 13-(2,6-диметилфенил)-7-изобутил-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-17,17-диоксо-10-окса-17λ^6-тиа-3,14,16,23-

тетраазатетрацикло[16,3.1,111,15,03,8]трикоза-1(21),11,13,15(23),18(22),19-гексаен-2-он (29,7 мг, 41%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,70 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 7,68 (d, *J*=98,5 Гц, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,15 (d, *J*=5,9 Гц, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,14 (d, *J*=10,6 Гц, 1H), 4,66 (h, *J*=6,0 Гц, 1H), 3,68 (d, *J*=11,3 Гц, 1H), 3,40 (d, *J*=6,5 Гц, 1H), 2,54 (d, *J*=11,4 Гц, 1H), 2,26-1,72 (m, 11H), 1,50-1,32 (m, 7H), 1,03 (dt, *J*=13,4, 6,6 Гц, 1H), 0,94-0,83 (m, 1H), 0,69 (d, *J*=6,3 Гц, 3H), 0,58 (d, *J*=6,3 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 670,29376, эксперимент 671,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,06 минуты; способ ЖХ А.

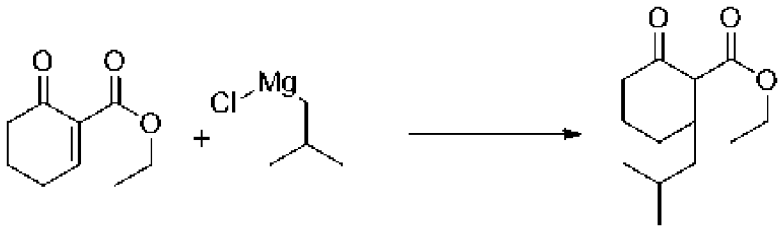
Пример 148: Получение соединения 394 и соединения 395

Стадия 1: этил-6-оксоциклогексен-1-карбоксилат



[00868] Растворяли фенилселенилхлорид (15 г, 78,322 ммоль) в ДХМ (400 мл). Охлаждали до 0°C и обрабатывали пиридином (7,2372 г, 7,4 мл, 91,494 ммоль) в течение 15 минут. Добавляли раствор этил-2-оксоциклогексанкарбоксилата (13 г, 76,378 ммоль) в ДХМ (40 мл). Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1,5 часа и оставляли нагреваться до к.т. на 45 минут. Промывали раствор 10% HCl (300 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (300 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Выпаривание растворителя приводило к получению оранжевого маслянистого вещества. В круглодонную колбу помещали промежуточное вещество и ДХМ (200 мл). Перемешивали раствор при к.т. и добавляли несколько капель пероксида водорода для инициирования реакции. Охлаждали раствор до 0°C и интенсивно перемешивали, добавляя по каплям пероксид водорода (5,3280 г, 16 мл, 30% (масс./масс.), 46,991 ммоль) в течение 20 минут. После завершения добавления перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 15 минут и при 0°C в течение 15 минут. Отфильтровывали твердое вещество и промывали ДХМ (50 мл). Промывали объединенные фильтраты 7% бикарбонатом натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением этил-6-оксоциклогексен-1-карбоксилата (12,7 г, 94%) в виде оранжевой жидкости. Использовали неочищенное вещество на следующей стадии без очистки. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,65 (s, 1H), 4,26 (d, *J*=7,1 Гц, 2H), 2,65-2,40 (m, 4H), 2,15-1,92 (m, 2H), 1,31 (t, *J*=7,1 Гц, 3H).

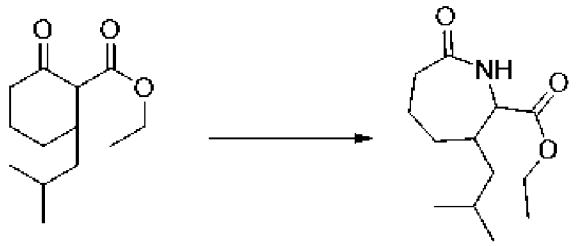
Стадия 2: этил-2-изобутил-6-оксоциклогексанкарбоксилат



[00869] В суспензию CuI (38 г, 199,53 ммоль) в безводном ТГФ (67,000 мл) добавляли хлор(изобутил)магний (2 М в ТГФ) (200 мл, 2 М, 400,00 ммоль) при -78°C. Перемешивали реакционную смесь при -35°C в течение 1 часа. Охлаждали реакционную

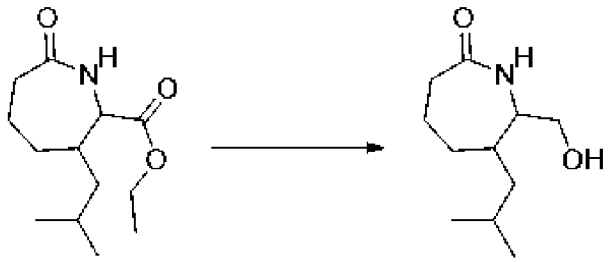
смесь до -78°C. В реакционную смесь по каплям добавляли раствор этил-6-оксоциклогексен-1-карбоксилата (6,7 г, 39,836 ммоль) в безводном ТГФ (67,000 мл). Перемешивали реакционную смесь при указанной температуре в течение 30 минут, затем медленно нагревали до 0°C. Гасили реакцию нас. хлоридом аммония (50 мл) и разбавляли этилацетатом (300 мл). Отфильтровывали твердое вещество через подложку с Целитом, после чего разделяли слои. Экстрагировали водный слой этилацетатом (2×300 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-40% диэтилового эфира в гексане с получением этил-2-изобутил-6-оксоциклогексанкарбоксилата (6,1 г, 66%) в виде светло-желтой жидкости. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 12,74-12,35 (m, 0,7H), 4,42 (ddtt, *J*=17,9, 10,8, 7,1, 3,4 Гц, 2H), 3,26 (dd, *J*=10,4, 2,8 Гц, 0,3H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,46-2,27 (m, 3H), 2,01-1,76 (m, 3H), 1,64 (d, *J*=2,6 Гц, 1H), 1,50 (ddt, *J*=10,5, 7,3, 3,0 Гц, 5H), 1,30-0,96 (m, 6H).

Стадия 3: этил-3-изобутил-7-оксоазепан-2-карбоксилат



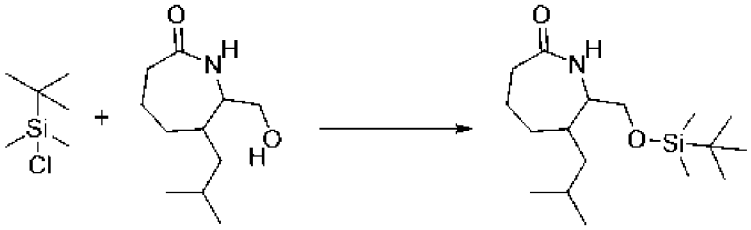
[00870] Растворяли этил-2-изобутил-6-оксоциклогексанкарбоксилат (11 г, 48,605 ммоль) в хлороформе (275 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли метансульфокислоту (47,392 г, 32 мл, 493,12 ммоль), затем азид натрия (16 г, 246,12 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 30 минут. Нагревали до температуры обратной конденсации в течение 3 часов. В реакционную смесь добавляли лед и перемешивали в течение 10 минут; затем добавляли гидроксид аммония, пока реакционная смесь не становилась щелочной. Экстрагировали реакционную смесь ДХМ (3×100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (300 мл) и 2н. Na_2CO_3 (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-35% ацетона в гексане с получением этил-3-изобутил-7-оксоазепан-2-карбоксилата (11 г, 93%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,35-5,80 (m, 1H), 4,28 (dq, *J*=29,1, 7,1 Гц, 2H), 4,21-3,71 (m, 1H), 2,51-1,91 (m, 4H), 1,89-1,49 (m, 5H), 1,45-1,18 (m, 5H), 1,11-0,55 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 241,1678, эксперимент 242,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,53 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 4: 7-(гидроксиметил)-6-изобутилазепан-2-он



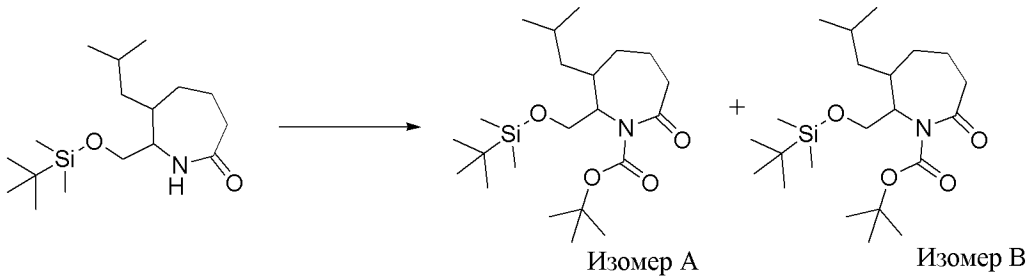
[00871] В раствор этил-3-изобутил-7-оксоазепан-2-карбоксилата (2,21 г, 9,1577 ммоль) в безводном ДХМ (25 мл) по каплям добавляли 2 М $LiBH_4$ в ТГФ (5,1 мл, 2 М, 10,200 ммоль) при 0°С. Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 часов. Гасили реакцию 1н. HCl (20 мл) при 0°С. Экстрагировали водный слой этилацетатом (5×20 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением 7-(гидроксиметил)-6-изобутилазепан-2-она (1,76 г, 96%) в виде прозрачного геля. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,02-6,65 (m, 1H), 3,57-3,09 (m, 3H), 3,08-2,84 (m, 1H), 2,44-2,03 (m, 2H), 1,87-1,66 (m, 2H), 1,66-1,30 (m, 4H), 1,30-1,05 (m, 2H), 1,00-0,67 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 199,15723, эксперимент 200,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,85 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 5: 7-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-6-изобутилазепан-2-он



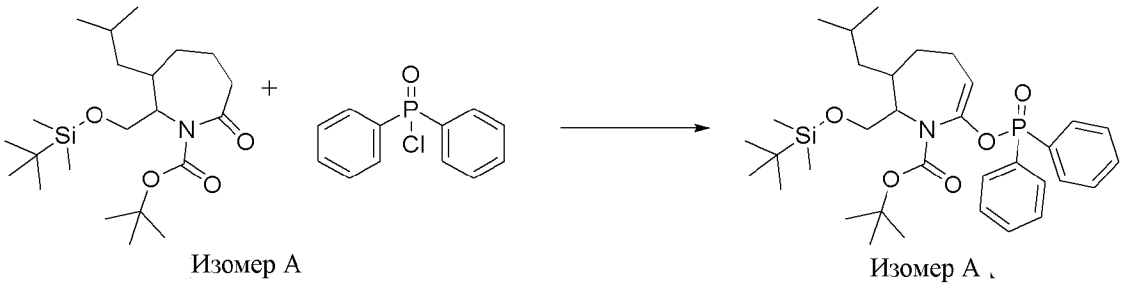
[00872] В раствор 7-(гидроксиметил)-6-изобутилазепан-2-она (5,1 г, 25,591 ммоль) и *трет*-бутилхлордиметилсилана (11,6 г, 76,963 ммоль) в безводном ДМФА (80 мл) добавляли имидазол (8,8 г, 129,26 ммоль) при к.т. Перемешивали реакционную смесь в течение 3 часов. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом (300 мл) и промывали солевым раствором (3×50 мл). Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-30% ацетона в гексане с получением 7-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-6-изобутилазепан-2-она (6,19 г, 73%) в виде прозрачной жидкости, которая отверждалась при стоянии. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 6,96-6,78 (m, 1H), 3,81-3,41 (m, 2H), 3,04-2,90 (m, 1H), 2,36 -2,01 (m, 2H), 1,95-1,64 (m, 2H), 1,65-1,36 (m, 4H), 1,29-1,06 (m, 2H), 0,97-0,75 (m, 15H), 0,04 (t, *J*=4,2 Гц, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 313,2437, эксперимент 314,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,14 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 6: *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-3-изобутил-7-оксоазепан-1-карбоксилат, изомер А, и *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-3-изобутил-7-оксоазепан-1-карбоксилат, изомер В



[00873] В раствор 7-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-6-изобутилазепан-2-она (2,266 г, 7,2269 ммоль) и Boc_2O (7,97 г, 8,3895 мл, 36,518 ммоль) в безводном толуоле (70 мл) добавляли DIEA (4,6746 г, 6,3 мл, 36,169 ммоль) и DMAP (1,32 г, 10,805 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 110°C в течение 2 часов. Удаляли летучие вещества в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (120 г колонка, градиент: от 0 до 10% этилацетата в гексане, 20 мл/мин) с получением изомера A (менее полярный) *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-3-изобутил-7-оксоазепан-1-карбоксилата (1,323 г, 44%) в виде прозрачного геля. ИЭР-МС *m/z* расчет 413,2961, эксперимент 414,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 8,86 минуты, и изомера B (более полярный) *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-3-изобутил-7-оксоазепан-1-карбоксилата (0,875 г, 29%) в виде прозрачного геля. ИЭР-МС *m/z* расчет 413,2961, эксперимент 414,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 8,75 минуты; способ ЖХ S.

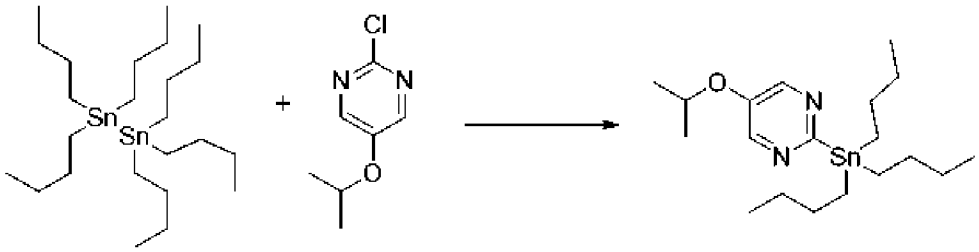
Стадия 7: *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-7-дифенилфосфорилокси-3-изобутил-2,3,4,5-тетрагидроазепин-1-карбоксилат, изомер A



[00874] В высушенную колбу помещали *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(диметил)силил]-оксиметил]-3-изобутил-7-оксоазепан-1-карбоксилат, изомер A (1,323 г, 3,1982 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл). В реакционную смесь по каплям добавляли 1,0 M NaHMDS в ТГФ (4 мл, 1 M, 4,0000 ммоль) при -78°C. Перемешивали реакционную смесь при указанной температуре в течение 1 часа. В реакционную смесь по каплям добавляли [хлор(фенил)фосфорил]бензол (1,0788 г, 0,87 мл, 4,5589 ммоль) при -78°C. Перемешивали реакционную смесь при указанной температуре еще 2 часа. Нагревали реакционную смесь до к.т. и гасили реакцию водой (30 мл), и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-40% этилацетата в гексане с получением *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-7-

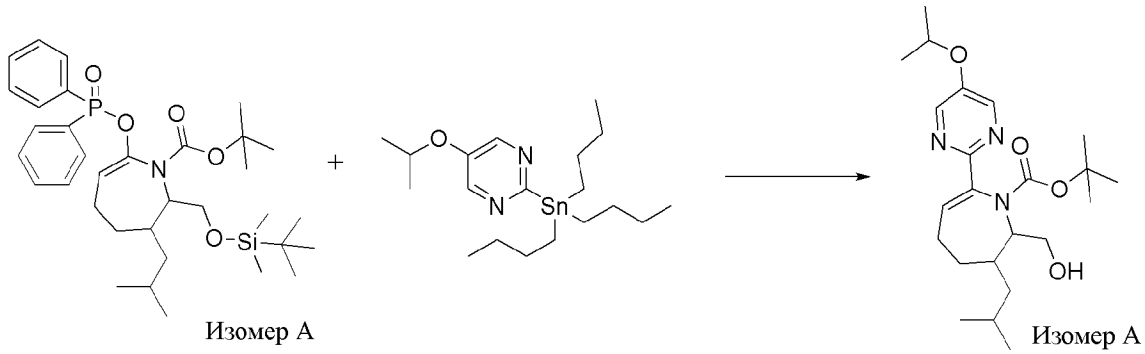
дифенилфосфорилокси-3-изобутил-2,3,4,5-тетрагидроазепин-1-карбоксилата, изомер А (1,801 г, 87%), в виде прозрачного геля. ИЭР-МС *m/z* расчет 613,33527, эксперимент 614,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 9,41 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 8: трибутил-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)станнан



[00875] В круглодонную колбу помещали 2-хлор-5-изопропоксипиримидин (7 г, 40,553 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (4,7 г, 4,0673 ммоль). В реакционную смесь добавляли дегазированные ксилолы (210 мл), затем трибутил(трибутилстаннил)станнан (97,580 г, 85 мл, 168,21 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 135°C в течение 16 часов. После охлаждения до к.т. добавляли 1 н. KF (водн.) (500 мл). Перемешивали полученный раствор в течение 1 часа при к.т. Фильтровали полученный раствор через подложку с целитом и промывали осадок на фильтре этилацетатом (200 мл). Разделяли два слоя фильтрата. Промывали органический слой солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 10% этилацетат в гексане с получением трибутил-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)станнана (5,12 г, 29%) в виде прозрачной жидкости, ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d6*) δ 8,45 (s, 2H), 4,89-4,55 (m, 1H), 1,73-1,36 (m, 6H), 1,32-1,17 (m, 12H), 1,11-0,88 (m, 6H), 0,89-0,57 (m, 9H). ИЭР-МС *m/z* расчет 428,18497, эксперимент 429,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,11 минуты; способ ЖХ T.

Стадия 9: *трет*-бутил-2-(гидроксиметил)-3-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидроазепин-1-карбоксилат, изомер А



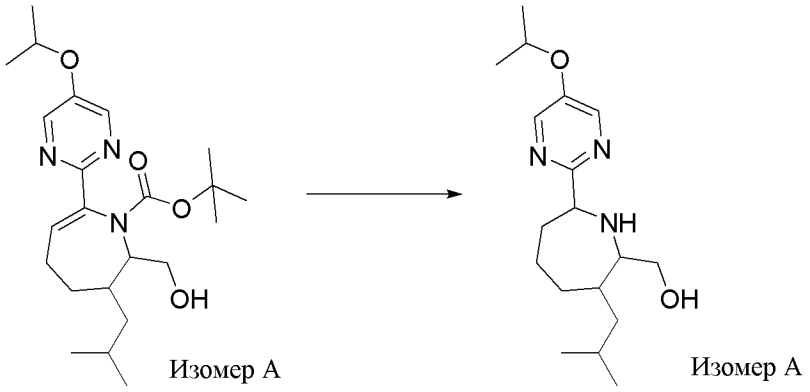
Изомер А

Изомер А

[00876] В пробирку для микроволнового реактора помещали *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-7-дифенилфосфорилокси-3-изобутил-2,3,4,5-тетрагидроазепин-1-карбоксилат, изомер А (0,88 г, 1,4336 ммоль), трибутил-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)станнан (1,1 г, 2,5748 ммоль) и безводный LiCl (197 мг, 4,6469 ммоль) в безводном диоксане (15 мл). Продували реакционную смесь аргоном в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли CuI (54 мг, 0,2835 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (124 мг,

0,1518 ммоль). Продували реакционную смесь аргоном еще 10 минут, затем закрывали пробирку и грели при 125°C в микроволновом реакторе в течение 8 часов. После охлаждения до к.т. разбавляли реакционную смесь 1 н. KF (водн.) (15 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Фильтровали реакционную смесь через подложку с Целитом и промывали этилацетатом (15 мл). Разделяли два слоя фильтрата и экстрагировали водный слой этилацетатом (3×30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Растворяли неочищенное вещество в метаноле (30 мл). В реакционную смесь добавляли 1 н. HCl (1 мл, 1 М, 1,0000 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой этилацетатом (2×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-15% ацетона в гексане) с получением *трет*-бутил-2-(гидроксиметил)-3-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидроазепин-1-карбоксилата, изомер А (215 мг, 36%), в виде желтого геля. ИЭР-МС *m/z* расчет 419,2784, эксперимент 420,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 6,74 минуты; способ ЖХ S.

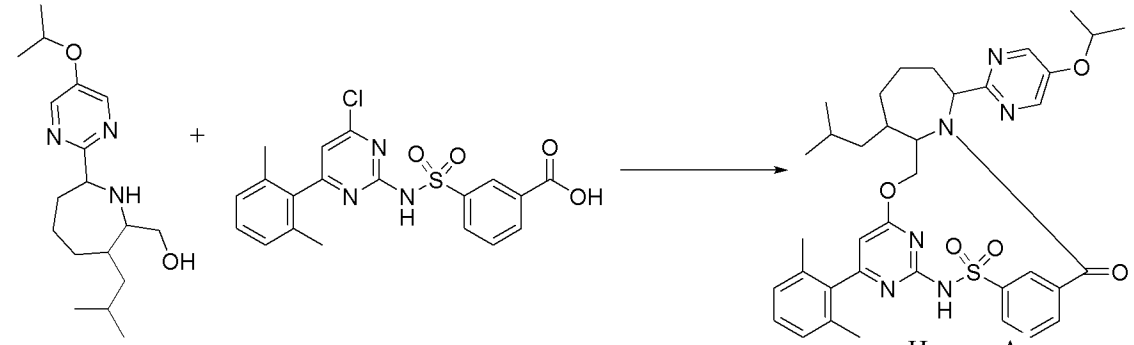
Стадия 10: [3-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-2-ил]метанол, изомер А



[00877] В раствор *трет*-бутил-2-(гидроксиметил)-3-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидроазепин-1-карбоксилата, изомер А (192 мг, 0,4576 ммоль), в ДХМ (3 мл) по каплям добавляли ТФУК (2,2200 г, 1,5 мл, 19,470 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при указанной температуре в течение 10 минут и при к.т. в течение 1 часа. Удаляли растворитель в вакууме. Растворяли остаток в безводном ТГФ (3 мл). В реакционную смесь добавляли ТЭА (94,380 мг, 0,13 мл, 0,9327 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (398 мг, 1,8779 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1,5 часа. Гасили реакцию 2 н. карбонатом натрия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (5×10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенное

вещество путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-10% смесей метанола в ДХМ (забуференных 0,3% гидроксидом аммония) с получением [3-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-2-ил]метанола, изомер А (52 мг, 35%), в виде желтого геля. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,31 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 4,72-4,42 (m, 1H), 4,08 (dd, *J*=10,3, 4,2 Гц, 1H), 3,79 (dd, *J*=11,1, 4,1 Гц, 1H), 3,48 (t, *J*=10,4 Гц, 1H), 2,89-2,68 (m, 1H), 2,46-2,23 (m, 1H), 2,02-1,79 (m, 3H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,67-1,48 (m, 3H), 1,42-1,29 (m, 6H), 1,29-1,19 (m, 1H), 1,14-0,99 (m, 1H), 0,89 (d, *J*=6,5 Гц, 3H), 0,84 (d, *J*=6,5 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 321,24164, эксперимент 322,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,52 минуты; способ ЖХ S.

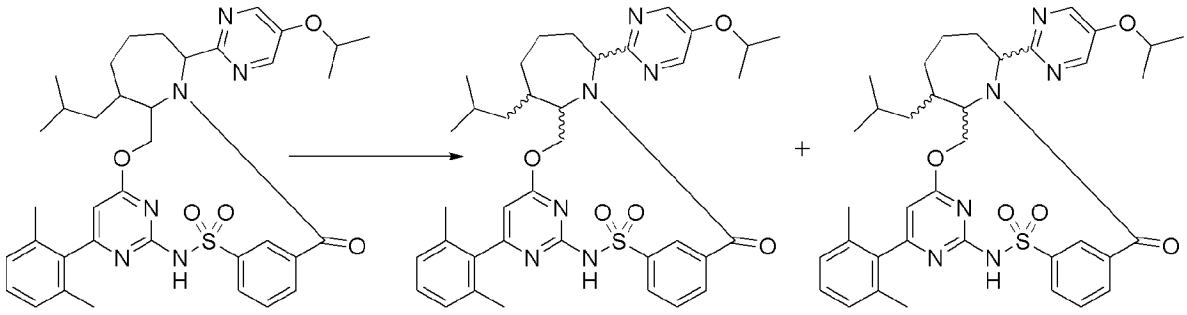
Стадия 11: 14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-18,18-диоксо-11-окса-18λ^6-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-он, изомер А



[00878] В раствор [3-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-2-ил]метанола, изомер А (52 мг, 0,1618 ммоль), и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (80 мг, 0,1825 ммоль) в безводном ТГФ (1 мл) добавляли *трет*-бутоксид натрия (80 мг, 0,8324 ммоль) при 0°С. Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 3 часов. Гасили реакцию 1 н. HCl (водн.) (15 мл) при 0°С и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенной 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[[3-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-2-ил]метокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты в виде желтого геля. ИЭР-МС *m/z* расчет 702,32, эксперимент 703,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,76 минуты. Растворяли неочищенную кислоту в безводном ДМФА (10 мл). В реакционную смесь добавляли NMM (92,000 мг, 0,1 мл, 0,9096 ммоль) и CDMT (60 мг, 0,3417 ммоль) в указанном порядке. Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 40 часов. Гасили реакцию 10% водным раствором лимонной кислоты (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-50% этилацетата в гексане с

получением 14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-18,18-диоксо-11-окса-18λ⁶-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-она, изомер А (42 мг, 35%), в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,47 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,11 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,74 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,57 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,19 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,00 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,14 (s, 1H), 5,84 (dd, *J*=11,8, 5,2 Гц, 1H), 5,72 (dd, *J*=13,2, 4,4 Гц, 1H), 4,64 (t, *J*=11,9 Гц, 1H), 4,60-4,51 (m, 1H), 4,34-4,20 (m, 1H), 2,53 (dt, *J*=15,3, 5,1 Гц, 1H), 2,02-1,83 (m, 8H), 1,83-1,70 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,35 (d, *J*=6,0 Гц, 6H), 1,32-1,15 (m, 3H), 0,84-0,74 (m, 1H), 0,74-0,62 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 684,3094, эксперимент 685,9 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,25 минуты; способ ЖХ W.

Стадия 12: 14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-18,18-диоксо-11-окса-18λ⁶-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-он, изомер А, пик СФХ 1 (соединение 394), и 14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-18,18-диоксо-11-окса-18λ⁶-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-он, изомер А, пик СФХ 2 (соединение 395)



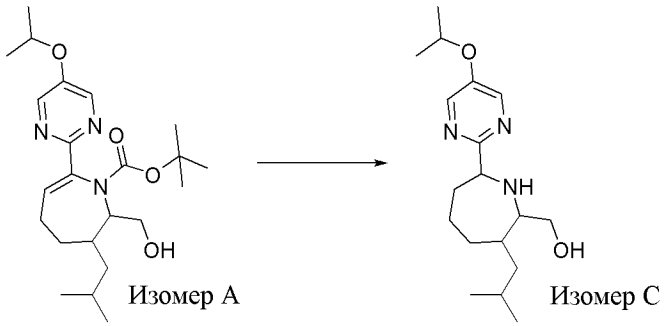
Изомер А, пик СФХ 1 Изомер А, пик СФХ 2

[00879] Разделяли 14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-18,18-диоксо-11-окса-18λ⁶-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-он (42 мг, 0,06133 ммоль) (отдельный диастереомер изомера А, рацемическая смесь) путем хиральной СФХ на колонке ChiralCel OD (250×10 мм; 5 мкм) при 50°C. Использовали подвижную фазу 22% MeOH (20 мМ NH_3), 78% CO_2 с расходом 20 мл/мин. Концентрация образца составляла ~21 мг/мл в метаноле (без модификатора), объем пробы 100 мкл, и давление на выходе 214 бар (21,4 МПа), длина волны детектирования 210 нм. Для каждого полученного энантиомера выпаривали растворители и очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (12 г колонка) с использованием градиента смесей метанола (от 0 до 15% за 15 минут) в дихлорметане. Растирали продукт в смеси ДХМ/гексаны и выпаривали растворители с получением, в виде белых твердых веществ: пика СФХ 1, 14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-18,18-диоксо-11-окса-18λ⁶-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-

1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-она (12 мг, 57%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,86 (каж.t, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,15 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,76 (каж.d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,63 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,19 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,01 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,84 (dd, *J*=11,8, 5,2 Гц, 1H), 5,73 (dd, *J*=13,2, 4,5 Гц, 1H), 4,65 (t, *J*=11,9 Гц, 1H), 4,57 (гептет, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,30 (dt, *J*=12,1, 4,8 Гц, 1H), 2,59-2,50 (m, 1H), 1,97 (s, 6H), 1,95-1,60 (m, 6H), 1,36 (d, *J*=6,0 Гц, 6H), 1,34-1,19 (m, 2H), 0,93-0,73 (m, 1H), 0,73-0,66 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 684,3094, эксперимент 685,64 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,19 минуты; и пика СФХ 2, 14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-18,18-диоксо-11-окса-18λ^6-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-она (11,7 мг, 55%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,87 (t, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,13 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,77 (dt, *J*=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,62 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,19 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,02 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,83 (dd, *J*=11,7, 5,3 Гц, 1H), 5,73 (dd, *J*=13,2, 4,5 Гц, 1H), 4,69-4,61 (m, 1H), 4,60-4,53 (m, 1H), 4,35-4,22 (m, 1H), 2,60-2,48 (m, 1H), 2,03-1,84 (m, 9H), 1,78 (t, *J*=9,2 Гц, 2H), 1,68-1,63 (m, 1H), 1,36 (d, *J*=6,1, 1,1 Гц, 6H), 1,25-1,17 (m, 2H), 0,82-0,73 (m, 1H), 0,73-0,58 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 684,3094, эксперимент 685,81 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,19 минуты; способ ЖХ А.

Пример 149: Получение соединения 396 и соединения 397

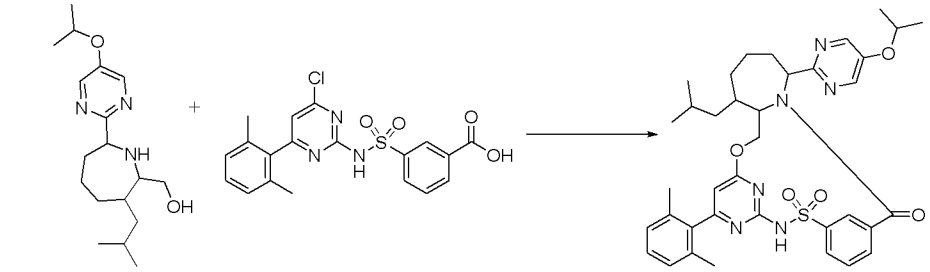
Стадия 1: [3-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-азепин-2-ил]метанол, изомер С



[00880] В раствор *трет*-бутил-2-(гидроксиметил)-3-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидроазепин-1-карбоксилата, изомер А (176 мг, 0,4195 ммоль), в безводном ДХМ (2,5 мл) добавляли 2 н. HCl в диэтиловом эфире (5 мл, 2 М, 10,000 ммоль) при к.т. Перемешивали реакционную смесь в течение 24 часов при к.т. Анализ ЖХМС показывал, что взаимодействие протекало не полностью. Добавляли еще одну порцию 2 н. HCl в диэтиловом эфире (5 мл, 2 М, 10,000 ммоль). Перемешивали реакционную смесь еще 24 часа. Отгоняли летучие вещества в вакууме с получением неочищенного [3-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-азепин-2-ил]метанола (гидрохлоридная соль) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 319,226, эксперимент 320,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,28 минуты. Растворяли неочищенное вещество в этаноле (5 мл). в реакционную смесь добавляли 10% Pd/C (100 мг, 10% (масс./масс.), 0,0940 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в

атмосфере водорода из баллона в течение 24 часов. Удаляли катализатор, фильтруя через подложку Целита, и промывали этанолом (10 мл). Концентрировали объединенные фильтраты в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-10% смесей метанола в ДХМ (забуференных 0,3% гидроксидом аммония) с получением [3-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-2-ил]метанола, изомер С (46 мг, 34%), в виде желтого геля, который отверждался при стоянии. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,31 (s, 2H), 4,73-4,50 (m, 1H), 4,11-3,93 (m, 1H), 3,88-3,49 (m, 3H), 3,38-3,10 (m, 1H), 2,68-2,49 (m, 1H), 2,33-2,08 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 1H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 2H), 1,36 (d, *J*=5,6 Гц, 6H), 1,28-1,25 (m, 1H), 1,03 (m, 1H), 0,97-0,66 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 321,24164, эксперимент 322,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,21 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 2: 14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-18,18-диоксо-11-окса-18λ^6-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-он, изомер С



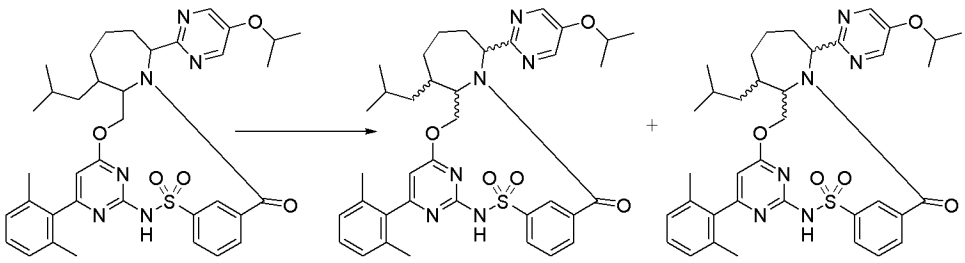
Изомер С

Изомер С

[00881] В раствор 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойной кислоты (63 мг, 0,1508 ммоль) и [3-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-2-ил]метанола, изомер С (46 мг, 0,1431 ммоль), в безводном ТГФ (1 мл) добавляли *трет*-бутоксид натрия (75 мг, 0,7804 ммоль) при 0°С. Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 3 часов. Гасили реакцию 1 н. HCl (водн.) (15 мл) при 0°С, а затем экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенной 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[[3-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-2-ил]метокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) в виде беловатого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 702,32, эксперимент 703,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,69 минуты. Растворяли неочищенную кислоту в безводном ДМФА (10 мл). В реакционную смесь добавляли NMM (73,600 мг, 0,08 мл, 0,7277 ммоль) и CDMT (60 мг, 0,3417 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 дней. Разбавляли реакционную смесь 10% лимонной кислотой (водн.) (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем

хроматографии на силикагеле с использованием 25-75% этилацетата в гексане с получением 14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-18,18-диоксо-11-окса-18λ⁶-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-она (40,9 мг, 41%) (изомер C) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 684,3094, эксперимент 685,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,37 минуты; способ ЖХ W.

Стадия 3: 14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-18,18-диоксо-11-окса-18λ⁶-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-он, изомер C, пик СФХ 1 (соединение 396), и 14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-18,18-диоксо-11-окса-18λ⁶-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-он, изомер C, пик СФХ 2 (соединение 397)



Изомер C, пик СФХ 1

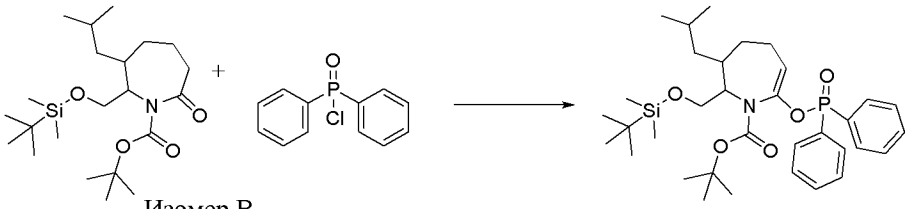
Изомер C, пик СФХ 2

[00882] Разделяли 14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-18,18-диоксо-11-окса-18λ⁶-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-он (40,8 мг, 0,05958 ммоль) (отдельный диастереомер изомера C, рацемическая смесь) путем хиральной СФХ на колонке ChiralPak IC (250×21,2 мм, 5 мкм) при 50°C. Использовали подвижную фазу 38% MeOH (70 мМ NH_3), 62% CO_2 с расходом 70 мл/мин в изократическом режиме. Концентрация образца составляла 12,7 мг/мл в метаноле, объем пробы 800 мкл, и давление на выходе 202 бар (20,2 МПа), длина волны детектирования 210 нм. Для каждого полученного энантиомера выпаривали растворители с получением двух продуктов в виде белых твердых веществ: Изомер C, пик СФХ 1, 14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-18,18-диоксо-11-окса-18λ⁶-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-он (15,8 мг, 77%), ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,82 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,13 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,71 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,53 (ушир.s, 1H), 7,14 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,96 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,09 (s, 1H), 5,85 (dd, *J*=11,7, 5,2 Гц, 1H), 5,71 (dd, *J*=13,1, 4,4 Гц, 1H), 4,73-4,50 (m, 2H), 4,29 (dt, *J*=12,1, 4,9 Гц, 1H), 2,52 (dt, *J*=14,3, 4,0 Гц, 1H), 2,02-1,84 (m, 9H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,36 (d, *J*=6,0 Гц, 6H), 1,30-1,18 (m, 2H), 0,82-0,75 (m, 1H), 0,74-0,65 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 684,3094, эксперимент 685,77 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,17 минуты, и изомер C, пик СФХ 2, 14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-4-(5-

изопропоксипиримидин-2-ил)-18,18-диоксо-11-окса-18λ⁶-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-он (15,5 мг, 76%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,84 (s, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,19 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,74 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,62 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,17 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,98 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,85 (dd, *J*=11,7, 5,2 Гц, 1H), 5,71 (dd, *J*=13,2, 4,5 Гц, 1H), 4,64 (t, *J*=11,9 Гц, 1H), 4,57 (h, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,29 (dt, *J*=12,1, 4,9 Гц, 1H), 2,53 (dt, *J*=15,2, 5,2 Гц, 1H), 2,07-1,83 (m, 9H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,67 (dd, *J*=11,7, 5,6 Гц, 1H), 1,36 (d, *J*=6,0 Гц, 6H), 1,28 (dt, *J*=14,5, 5,2 Гц, 2H), 0,85-0,76 (m, 1H), 0,75-0,67 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 684,3094, эксперимент 685,83 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,17 минуты; способ ЖХ A.

Пример 150: Получение соединения 398 и соединения 399

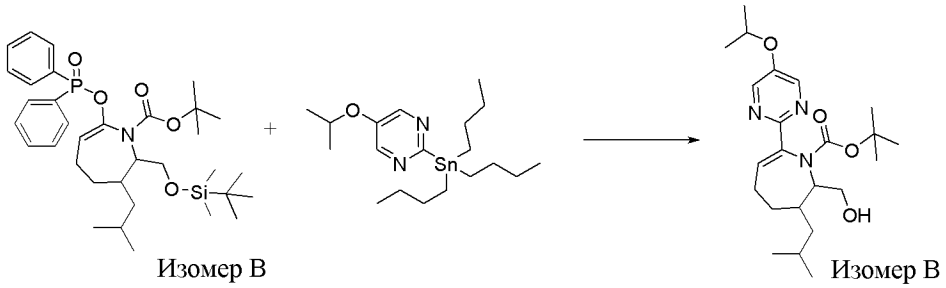
Стадия 1: *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-7-дифенилфосфорилокси-3-изобутил-2,3,4,5-тетрагидроазепин-1-карбоксилат, изомер B



Изомер B Изомер B

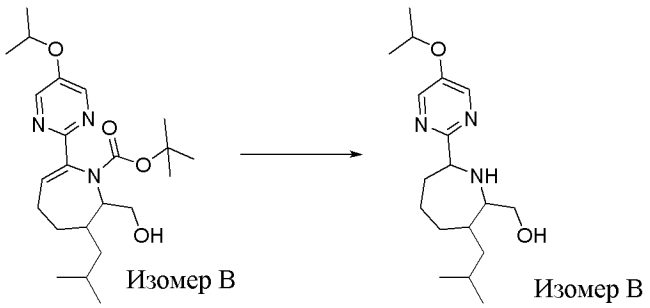
[00883] В высушенную реакционную колбу помещали *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-3-изобутил-7-оксоазепан-1-карбоксилат, изомер B (1,261 г, 3,0483 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл). В реакционную смесь добавляли 1,0 M NaHMDS в ТГФ (3,8 мл, 1 M, 3,8000 ммоль) при -78°C. Перемешивали реакционную смесь при указанной температуре в течение 1 часа. В реакционную смесь по каплям добавляли [хлор(фенил)фосфорил]бензол (1,0292 г, 0,83 мл, 4,3493 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при указанной температуре еще 2 часа. Нагревали реакционную смесь до к.т. и гасили реакцию водой (30 мл), и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-40% этилацетата в гексане с получением *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-7-дифенилфосфорилокси-3-изобутил-2,3,4,5-тетрагидроазепин-1-карбоксилата, изомер B (1,736 г, 93%), в виде прозрачного геля. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,04-7,80 (m, 4H), 7,64-7,33 (m, 6H), 5,38-5,15 (m, 1H), 4,51-4,22 (m, 1H), 3,96-3,79 (m, 1H), 3,76-3,57 (m, 1H), 2,05-1,85 (m, 2H), 1,82-1,64 (m, 2H), 1,56-1,28 (m, 10H), 1,24-1,11 (m, 1H), 1,10-1,00 (m, 1H), 0,91 (m, 6H), 0,89-0,75 (m, 9H), 0,78-0,64 (m, 1H), 0,21-0,00 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 613,33527, эксперимент 614,1 (M+1)+; время удерживания: 9,45 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 2: *трет*-бутил-2-(гидроксиметил)-3-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидроазепин-1-карбоксилат, изомер B



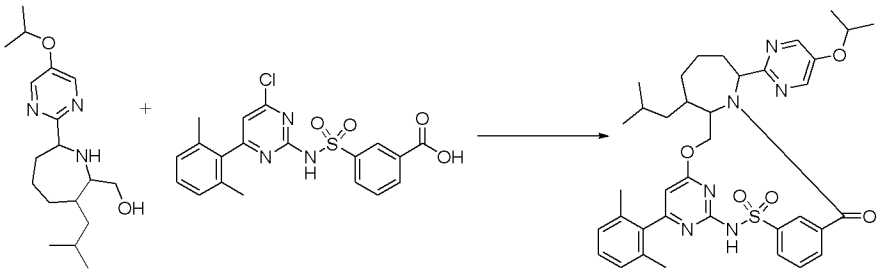
[00884] В пробирку для микроволнового реактора помещали *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-7-дифенилфосфорилокси-3-изобутил-2,3,4,5-тетрагидроазепин-1-карбоксилат (868 мг, 1,4140 ммоль), трибутил-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)станнан (1,195 г, 2,7972 ммоль) и безводный LiCl (164 мг, 3,8685 ммоль) в безводном диоксане (15 мл). Продували реакционную смесь азотом в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли CuI (54 мг, 0,2835 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (119 мг, 0,1457 ммоль). Продували реакционную смесь аргоном еще 10 минут, затем закрывали пробирку и грели при 125°C в микроволновом реакторе в течение 8 часов. После охлаждения до к.т. разбавляли реакционную смесь 1 н. KF (водн.) (15 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Фильтровали реакционную смесь через подложку с Целитом и промывали этилацетатом (15 мл). Разделяли два слоя фильтрата и экстрагировали водный слой этилацетатом (3×30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Растворяли неочищенное вещество в метаноле (15 мл). В реакционную смесь добавляли 1 н. HCl (1 мл, 1 М, 1,0000 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой этилацетатом (2×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-20% ацетона в гексане) с получением *трет*-бутил-2-(гидроксиметил)-3-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидроазепин-1-карбоксилата, изомер B (202 мг, 27%), в виде желтого геля. ИЭР-МС *m/z* расчет 419,2784, эксперимент 420,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,81 минуты

Стадия 3: [3-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-2-ил]метанол, изомер B



[00885] В раствор *трет*-бутил-2-(гидроксиметил)-3-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидроазепин-1-карбоксилата, изомер В (202 мг, 0,3852 ммоль), в безводном ДХМ (3 мл) по каплям добавляли ТФУК (2,2200 г, 1,5 мл, 19,470 ммоль) при 0°С. Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 часа. Удаляли растворитель в вакууме. К остатку добавляли 2 н. HCl в диэтиловом эфире (1,5 мл, 2 М, 3,0000 ммоль). Удаляли летучие вещества в вакууме в течение ночи с получением неочищенного [3-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-азепин-2-ил]метанола (гидрохлоридная соль) в виде желтого маслянистого вещества. Растворяли неочищенное вещество в безводном ТГФ (3 мл). В реакционную смесь добавляли ТЭА (79,860 мг, 0,11 мл, 0,7892 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (408 мг, 1,9251 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1,5 часа. Гасили реакцию 2 н. карбонатом натрия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (5×10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-10% смесей метанола в ДХМ (забуференных 0,3% гидроксидом аммония) с получением [3-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-2-ил]метанола, изомер В (24 мг, 19%), в виде желтого геля. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,32 (s, 2H), 4,67-4,50 (m, 1H), 4,31-4,16 (m, 1H), 3,57-3,46 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,19-3,03 (m, 1H), 2,26-2,12 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 1H), 1,68-1,54 (m, 4H), 1,54-1,44 (m, 1H), 1,43-1,29 (m, 6H), 1,28-1,17 (m, 1H), 1,05 (ddd, *J*=13,2, 9,6, 3,5 Гц, 1H), 0,93 (dd, *J*=9,3, 6,6 Гц, 3H), 0,84 (dd, *J*=9,2, 6,5 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 321,24164, эксперимент 322,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,25 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 4: 14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-18,18-диоксо-11-окса-18λ^6-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-он, изомер В

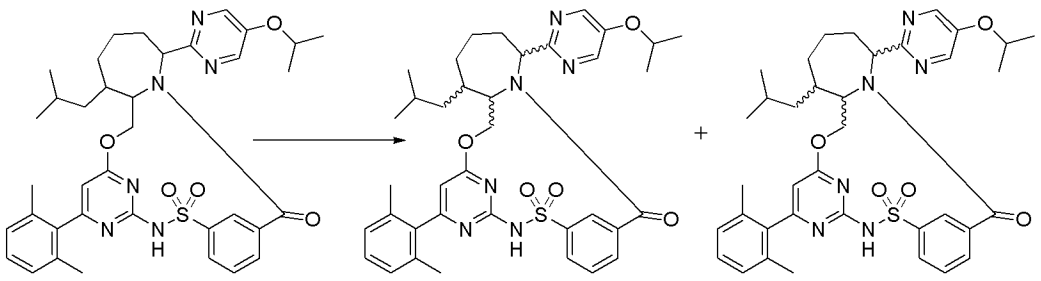


Изомер В Изомер В

[00886] В раствор 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойной кислоты (65 мг, 0,1482 ммоль) и [3-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-2-ил]метанола, изомер В (44 мг, 0,1369 ммоль), в безводном ТГФ (1 мл) добавляли *трет*-бутоксид натрия (68 мг, 0,7076 ммоль) при 0°С. Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1,5 часа. Гасили реакцию 1 н. HCl (водн.) (15 мл) при 0°С и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Промывали объединенные органические

слои солевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенной 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[[3-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-2-ил]метокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) в виде желтого геля. ИЭР-МС *m/z* расчет 702,32, эксперимент 703,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,76 минуты. Растворяли неочищенное вещество в безводном ДМФА (10 мл). В реакционную смесь добавляли NMM (69,000 мг, 0,075 мл, 0,6822 ммоль), затем CDMT (48 мг, 0,2734 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 дней. Разбавляли реакционную смесь 10% лимонной кислотой (20 мл) и этилацетатом (20 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой (2×30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-80% смесей этилацетата в гексане. Объединяли фракции, содержащие целевой продукт, и концентрировали в вакууме. Дополнительно очищали остаток путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием 0-100% смесей ацетонитрила в воде (забуференных 0,1% ТФУК) с получением 14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-18,18-диоксо-11-окса-18λ^6-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-она (11,6 мг, 12%) (изомер B) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,57 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,25 (t, *J*=7,4, 7,4 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,64 (dd, *J*=12,0, 4,8 Гц, 1H), 5,46 (dd, *J*=13,0, 4,6 Гц, 1H), 4,86-4,72 (m, 2H), 4,31 (dd, *J*=12,1, 5,1 Гц, 1H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,13-1,96 (m, 8H), 1,71-1,52 (m, 4H), 1,28 (dd, *J*=6,0, 1,6 Гц, 6H), 0,94 (dt, *J*=13,4, 5,7, 5,7 Гц, 1H), 0,79-0,64 (m, 2H), 0,52 (d, *J*=6,3 Гц, 3H), 0,42 (d, *J*=6,3 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 684,3094, эксперимент 685,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,31 минуты; способ ЖХ W.

Стадия 5: 14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-18,18-диоксо-11-окса-18λ^6-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-он, изомер B, пик СФХ 1 (соединение 398), и 14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-18,18-диоксо-11-окса-18λ^6-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-он, изомер B, пик СФХ 2 (соединение 399)



Изомер B, пик СФХ 1

Изомер B, пик СФХ 2

[00887] Разделяли 14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-18,18-диоксо-11-окса-18λ^6-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-он (10,4 мг, 0,01519 ммоль) (отдельный диастереомер изомера B, рацемическая смесь) путем хиральной СФХ на колонке ChiralCel OD (250×10 мм; 5 мкм) при 50°C. Использовали подвижную фазу 22% MeOH (20 мМ NH_3) с расходом 20 мл/мин. Концентрация образца составляла 14,9 мг/мл в метаноле, объем пробы 100 мкл, и давление 181 бар (18,1 МПа), длина волны детектирования 210 нм. Для каждого полученного энантиомера выпаривали растворители с получением, в виде бесцветного стекловидного вещества: изомера B, пика СФХ 1, 14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-18,18-диоксо-11-окса-18λ^6-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-она (3,2 мг, 62%). ИЭР-МС *m/z* расчет 684,3094, эксперимент 685,88 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,15 минуты, и изомера B, пика СФХ 2, 14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-4-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-18,18-диоксо-11-окса-18λ^6-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-она (4 мг, 77%). ИЭР-МС *m/z* расчет 684,3094, эксперимент 685,99 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,15 минуты; способ ЖХ A.

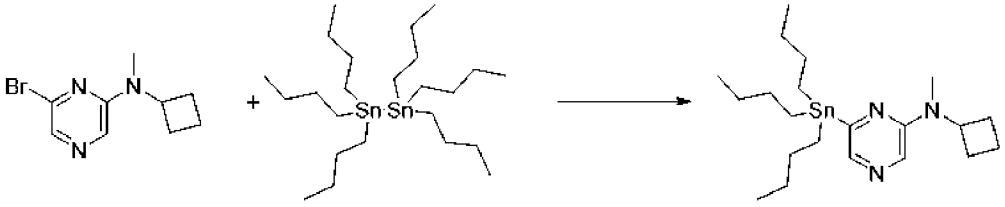
Пример 151: Получение соединения 400 и соединения 401

Стадия 1: 6-бром-*N*-циклобутил-*N*-метилпиразин-2-амин



[00888] В раствор 2,6-дибромпиразина (136 мг, 0,5717 ммоль) в безводном ДМСО (1 мл) добавляли *N*-метилциклобутанамин (гидрохлоридная соль) (91 мг, 0,7483 ммоль) и DIPEA (185,50 мг, 0,25 мл, 1,4353 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 часов. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом (30 мл) и промывали водой (2×10 мл) и солевым раствором (10 мл). Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-20% этилацетата в гексане с получением 6-бром-*N*-циклобутил-*N*-метилпиразин-2-амина (75 мг, 54%) в виде прозрачной жидкости. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,98-7,64 (m, 2H), 4,76-4,45 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,33-2,22 (m, 2H), 2,22-2,09 (m, 2H), 1,79-1,64 (m, 2H). ИЭР-МС *m/z* расчет 241,02145, эксперимент 242,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,26 минуты; способ ЖХ T.

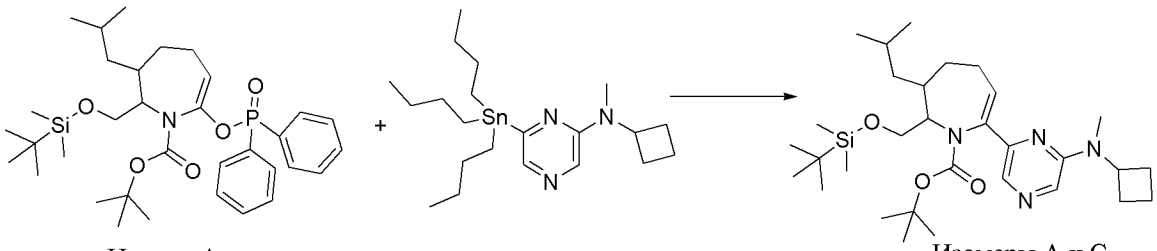
Стадия 2: *N*-циклобутил-*N*-метил-6-трибутилстаннилпиразин-2-амин



[00889] В герметичную пробирку помещали 6-бром-*N*-циклобутил-*N*-метилпиразин-2-амин (2,12 г, 8,7561 ммоль), трибутил(трибутилстаннил)станнан (25,256 г, 22 мл, 43,537

ммоль), безводный LiCl (1,26 г, 29,721 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (206 мг, 0,1783 ммоль). В реакционную смесь добавляли дегазированный диоксан (20 мл). Закрывали пробирку и грели при 120°C в течение 1 часа. После охлаждения до к.т. в реакционную смесь добавляли 1 н. KF (водн.) (25 мл, 1 М, 25,000 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 часа. Отфильтровывали осадок через подложку с Целитом и промывали этилацетатом (50 мл). Промывали объединенные фильтраты солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (от 0 до 15% [10% 7н. аммиака в метаноле/этилацетате] в гексане) с получением *N*-циклобутил-*N*-метил-6-трибутилстаннилпиразин-2-амина (2,692 г, 68%) в виде желтой жидкости. ИЭР-МС *m/z* расчет 453,21658, эксперимент 454,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,15 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 3: *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-7-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-3-изобутил-2,3,4,5-тетрагидроазепин-1-карбоксилат, смесь изомера А/изомера С



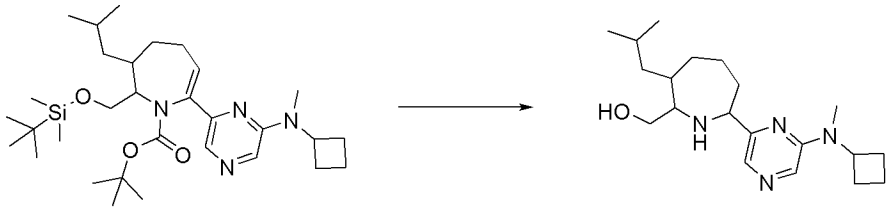
Изомер А

Изомеры А и С

[00890] В 20 мл пробирку для микроволнового реактора помещали *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-7-дифенилфосфорилокси-3-изобутил-2,3,4,5-тетрагидроазепин-1-карбоксилат, изомер А (0,941 г, 1,4563 ммоль), *N*-циклобутил-*N*-метил-6-трибутилстаннилпиразин-2-амин (987 мг, 2,1824 ммоль), CuI (107 мг, 0,5618 ммоль), LiCl (219 мг, 5,1658 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (130 мг, 0,1592 ммоль) и дегазированный диоксан (15 мл). Закрывали пробирку и облучали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 4 часов. Анализ ЖХМС показывал, что исходное вещество по-прежнему оставалось. Добавляли еще одну порцию *N*-циклобутил-*N*-метил-6-трибутилстаннилпиразин-2-амина (330 мг, 0,7297 ммоль). Продували реакционную смесь аргоном в течение 30 минут. Добавляли CuI (58 мг, 0,3045 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (126 мг, 0,1543 ммоль). Грели реакционную смесь в микроволновом реакторе при 150°C еще 3 часа. Охлаждали реакционную смесь до к.т. и разбавляли 1 н. KF (водн.) (15 мл, 1 М, 15,000 ммоль) и этилацетатом (15 мл). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 часа. Удаляли осадок, фильтруя через подложку с Целитом, и промывали этилацетатом (50 мл). Промывали объединенные фильтраты солевым раствором (2×15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-30% этилацетата в гексане с получением *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-7-[6-

[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-3-изобутил-2,3,4,5-тетрагидроазепин-1-карбоксилата (смесь изомеров A и C) (89 мг, 10%) в виде желтой жидкости. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,08-7,90 (m, 1H), 7,87-7,69 (m, 1H), 6,66-6,22 (m, 1H), 4,73-4,57 (m, 1H), 4,56-4,18 (m, 1H), 3,90-3,70 (m, 1H), 3,70-3,48 (m, 1H), 3,11-2,87 (m, 3H), 2,63-2,35 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 2H), 2,20-2,11 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,66-1,61 (m, 1H), 1,60-1,55 (m, 1H), 1,42 (s, 2H), 1,42-1,32 (m, 2H), 1,31-1,24 (m, 2H), 1,12 (s, 7H), 0,97-0,73 (m, 15H), 0,13 - -0,08 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 558,39655, эксперимент 559,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,84 минуты; способ ЖХ T.

Стадия 4: [7-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-3-изобутилазепан-2-ил]метанол, смесь изомера A/изомера C

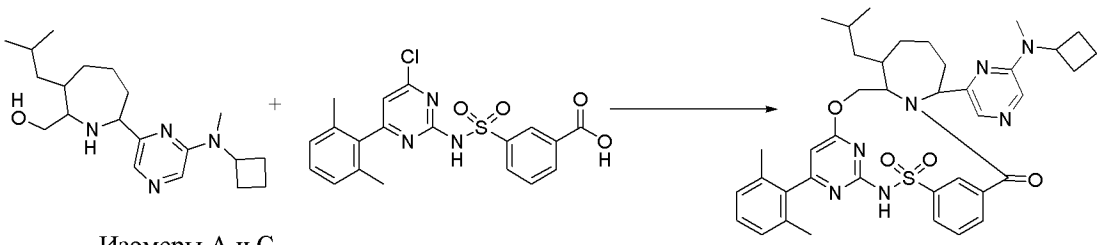


Изомеры A и C Изомеры A и C

[00891] В реакционную колбу помещали *трет*-бутил-2-[[*трет*-бутил(диметил)силил]-оксиметил]-7-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-3-изобутил-2,3,4,5-тетрагидроазепин-1-карбоксилат (смесь изомеров A и C) (89 мг, 0,1513 ммоль) и 4 н. HCl в диоксане (3 мл, 4 М, 12,000 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. Удаляли летучие вещества в вакууме с получением [7-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-3-изобутил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-азепин-2-ил]метанола в виде темно-коричневого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 344,2576, эксперимент 345,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,32 минуты. Растворяли неочищенное вещество в безводном ТГФ (3 мл). В реакционную смесь добавляли триэтиламин (30,492 мг, 0,042 мл, 0,3013 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (140 мг, 0,6606 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 часов. Гасили реакцию 2 н. водным раствором карбоната натрия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (5×10 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-10% смесей метанола в ДХМ (забуференных 0,3% гидроксидом аммония) с получением [7-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-3-изобутилазепан-2-ил]метанола (смесь изомеров A и C) (40 мг, 76%) в виде коричневого геля. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,88-7,81 (m, 1H), 7,80-7,72 (m, 1H), 4,69-4,51 (m, 1H), 3,84-3,65 (m, 2H), 3,41-3,14 (m, 1H), 3,08-2,96 (m, 3H), 2,81-2,51 (m, 1H), 2,29-2,21 (m, 2H), 2,21-2,08 (m, 3H), 1,86-1,68 (m, 4H), 1,66-1,44 (m, 3H), 1,39-0,98 (m, 4H), 0,95-0,70 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 346,27325, эксперимент 347,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,26 минуты; способ ЖХ T.

Стадия 5: 4-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-14-(2,6-

диметилфенил)-8-изобутил-18,18-диоксо-11-окса-18λ⁶-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-он, смесь изомера A/изомера C



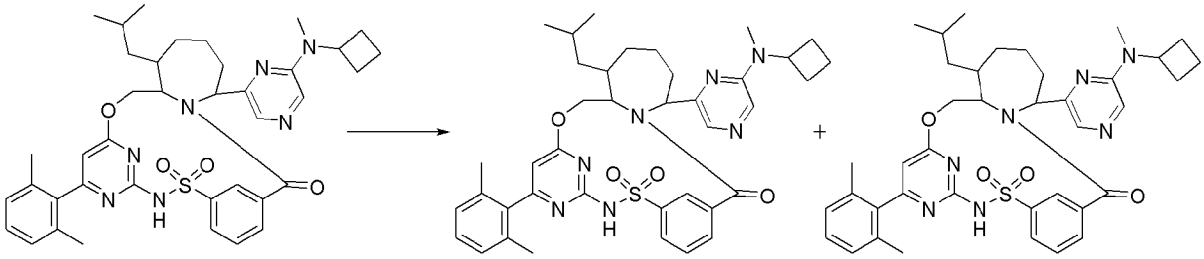
Изомеры A и C

Изомеры A и C

[00892] В реакционную пробирку помещали [7-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-3-изобутилазепан-2-ил]метанол, изомер A (40 мг, 0,1154 ммоль) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (смесь изомеров A и C) (56 мг, 0,1340 ммоль) в безводном ТГФ (0,5 мл). В реакционную смесь добавляли *трет*-бутоксид натрия (78 мг, 0,8116 ммоль) при к.т. Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом (15 мл) и 1 н. HCl (водн.) (15 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой этилацетатом (5×15 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенной 3-[[4-[[7-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-3-изобутилазепан-2-ил]метокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 727,3516, эксперимент 728,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,66 минуты. Растворяли неочищенное вещество в безводном ДМФА (7,5 мл). В реакционную смесь добавляли CDMT (45 мг, 0,2563 ммоль) и NMM (57,960 мг, 0,063 мл, 0,5730 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 часов. В реакционную смесь добавляли еще одну порцию CDMT (33 мг, 0,1880 ммоль) и NMM (34,960 мг, 0,038 мл, 0,3456 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 дней, затем гасили реакцию 10% лимонной кислотой (20 мл). Экстрагировали реакционную смесь этилацетатом (3×20 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали в вакууме. Объединяли неочищенное вещество с неочищенным веществом, полученным в другом эксперименте, который проводили с использованием 101 мг исходного реагента, для дальнейшего разделения изомеров A и C 4-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-18,18-диоксо-11-окса-18λ⁶-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-она (изомеры A и C). ИЭР-МС *m/z* расчет 709,341, эксперимент 710,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 5,99 минуты и 5,73 минуты; способ ЖХ T.

Стадия 6: 4-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-18,18-диоксо-11-окса-18λ⁶-тиа-3,15,17,24-

тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-он, изомер A, и 4-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-18,18-диоксо-11-окса-18λ⁶-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-он (смесь 1:1 изомеров A и C)

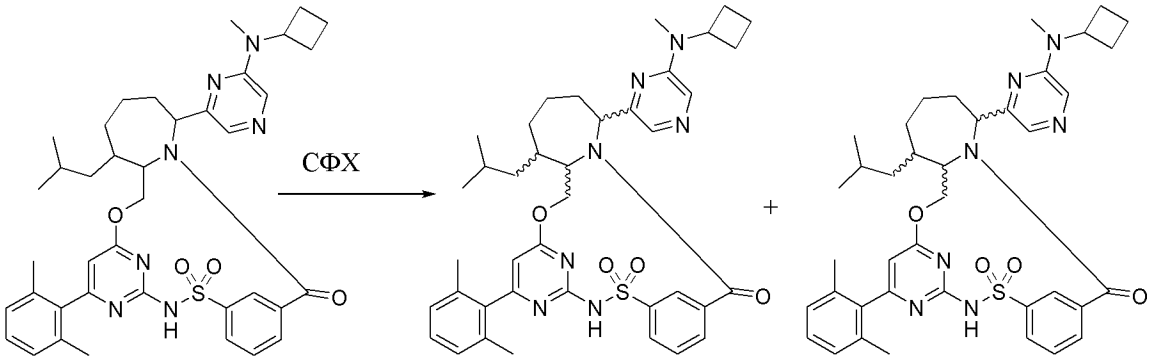


Изомер A

Смесь 1:1 изомеров A и C

[00893] Смешивали два неочищенных вещества, 4-[6-[циклобутил(метил)амино]-пиразин-2-ил]-14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-18,18-диоксо-11-окса-18λ⁶-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-он (получали с использованием 40 мг исходного реагента) и 4-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-18,18-диоксо-11-окса-18λ⁶-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-он (получали с использованием 101 мг исходного реагента) и очищали путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-80% смесей этилацетата в гексане с получением 4-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-18,18-диоксо-11-окса-18λ⁶-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-она (28 мг) в виде желтого твердого вещества (чистый изомер A) и 4-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-18,18-диоксо-11-окса-18λ⁶-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-она (58 мг) в виде оранжевого геля (смесь 1:1 изомеров A и C). Изомер A: ИЭР-МС *m/z* расчет 709,341, эксперимент 710,8 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,91 минуты. Изомер C: ИЭР-МС *m/z* расчет 709,341, эксперимент 710,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,8 минуты, 2,91 минуты; способ ЖХ W.

Стадия 7: 4-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-18,18-диоксо-11-окса-18λ⁶-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-он, изомер A, пик СФХ 1 (соединение 400), и 4-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-18,18-диоксо-11-окса-18λ⁶-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-он, изомер A, пик СФХ 2 (соединение 401)



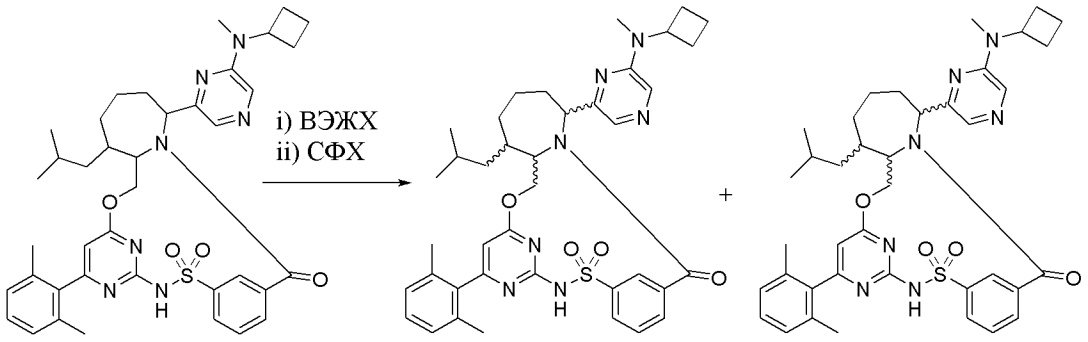
Изомер А, пик СФХ 1 | Изомер А, пик СФХ 2

[00894] Разделяли 4-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-18,18-диоксо-11-окса-18λ^6-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-он (27 мг, 0,03803 ммоль) (отдельный диастереомер А, рацемическая смесь) путем хиральной СФХ на колонке ChiralPak AS (250×21,2 мм; 5 мкм) при 50°C. Использовали подвижную фазу 44% MeOH (20 мМ NH_3) с расходом 70 мл/мин. Концентрация образца составляла ~18 мг/мл в метаноле (без модификатора), объем пробы 500 мкл, и давление на выходе 181 бар (18,1 МПа), длина волны детектирования 210 нм. Для каждого полученного энантиомера выпаривали растворители и очищали остаток путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% смеси ацетонитрил/5 мМ водная HCl в течение 15 минут) с получением, в виде желтых твердых веществ: диастереомера А, пика СФХ 1, 4-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-18,18-диоксо-11-окса-18λ^6-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-она (7,1 мг, 53%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,68-8,63 (m, 1H), 7,92 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (dt, *J*=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,59 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,22 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,08 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,71 (dd, *J*=11,7, 5,4 Гц, 1H), 5,58-5,46 (m, 1H), 4,89 (t, *J*=11,8 Гц, 1H), 4,49 (p, *J*=8,4 Гц, 1H), 4,40 (dt, *J*=11,2, 5,0 Гц, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,39-2,28 (m, 2H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,16-2,08 (m, 2H), 2,05 (s, 6H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,80-1,69 (m, 3H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,27-1,10 (m, 2H), 0,83-0,71 (m, 1H), 0,68-0,60 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 709,341, эксперимент 710,81 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,08 минуты; и диастереомера В, пика СФХ 2, 4-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-18,18-диоксо-11-окса-18λ^6-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-она (8,5 мг, 63%), ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,66 (s, 1H), 7,93 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,59 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,22 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,08 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,28 (s, 1H), 5,71 (dd, *J*=11,6, 5,4 Гц, 1H), 5,57-5,46 (m, 1H), 4,89 (t, *J*=11,8 Гц, 1H), 4,49 (p, *J*=8,4 Гц, 1H), 4,44-4,32 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,38-2,29 (m, 2H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,17-2,08 (m, 2H), 2,05 (s, 6H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,80-1,69 (m, 3H),

1,68-1,58 (m, 1H), 1,25-1,12 (m, 2H), 0,84-0,72 (m, 1H), 0,70-0,57 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 709,341, эксперимент 710,75 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,08 минуты; способ ЖХ А.

Пример 152: Получение соединения 402 и соединения 403

Стадия 1: 4-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-18,18-диоксо-11-окса-18λ⁶-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-он, изомер С, пик СФХ 1 (соединение 402), и 4-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-18,18-диоксо-11-окса-18λ⁶-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-он, изомер С, пик СФХ 2 (соединение 403)



Смесь 1:1 изомеров А и С

Изомер С, пик СФХ 1

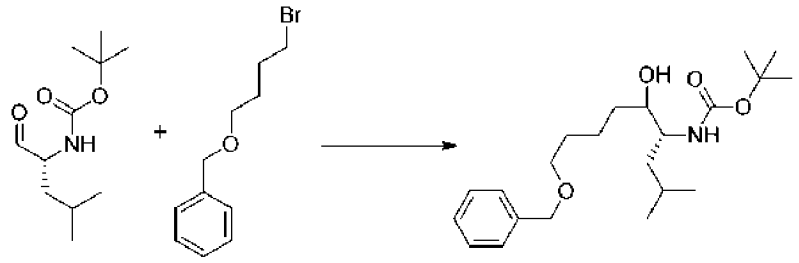
Изомер С, пик СФХ 2

[00895] Растворяли 4-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-18,18-диоксо-11-окса-18λ⁶-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-он (57 мг, 0,08029 ммоль) (смесь 1:1 диастереомеров А и С) в ДМСО (1 мл) и разделяли путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ацетонитрил/5 мМ водная HCl в течение 15 минут, очищали смешанные фракции второй раз) с получением двух рацематов диастереомеров: элюируемого первым более полярного диастереомера С 4-[6-[циклобутил(метил)амино]-пиразин-2-ил]-14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-18,18-диоксо-11-окса-18λ⁶-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-она (12,3 мг, 43%), ИЭР-МС *m/z* расчет 709,341, эксперимент 710,75 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,96 минуты, и элюируемого вторы менее полярного диастереомера А 4-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-18,18-диоксо-11-окса-18λ⁶-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-она (14,7 мг, 52%), ИЭР-МС *m/z* расчет 709,341, эксперимент 710,81 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,03 минуты. Разделяли более полярный диастереомер С путем хиральной СФХ на колонке ChiralPak AS (250×21,2 мм; 5 мкм) при 40°C. Использовали подвижную фазу 44% MeOH (20 мМ NH_3) с расходом 70 мл/мин. Концентрация образца составляла 18 мг/мл в метаноле (без модификатора), объем пробы 200 мкл, и давление на выходе 235 бар (23,5 МПа), длина волны детектирования 210 нм.

Для каждого полученного энантиомера выпаривали растворители и очищали остаток путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% смеси ацетонитрил/5 мМ водная HCl в течение 15 минут) с получением диастереомера C, пика СФХ 1, 4-[6-[циклобутил(метил)амино]-пиразин-2-ил]-14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-18,18-диоксо-11-окса-18λ⁶-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-она (0,5 мг, 3%). ИЭР-МС *m/z* расчет 709,341, эксперимент 710,81 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,98 минуты, и диастереомера C, пика СФХ 2, 4-[6-[циклобутил(метил)-амино]пиразин-2-ил]-14-(2,6-диметилфенил)-8-изобутил-18,18-диоксо-11-окса-18λ⁶-тиа-3,15,17,24-тетраазатетрацикло[17,3.1,112,16,03,9]тетракоза-1(22),12,14,16(24),19(23),20-гексаен-2-она (0,2 мг, 1%). ИЭР-МС *m/z* расчет 709,341, эксперимент 710,59 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,98 минуты; способ ЖХ A.

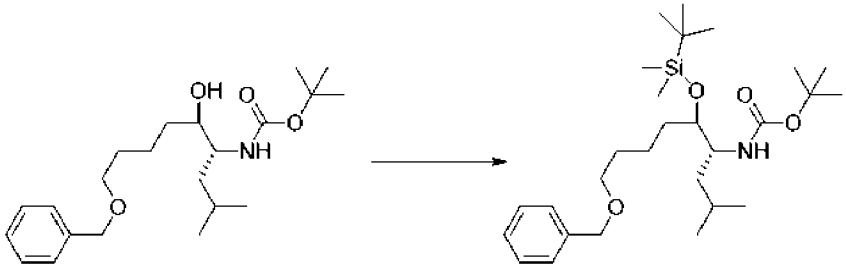
Пример 153: Получение соединения 404 и соединения 405

Стадия 1: *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-6-бензилокси-2-гидрокси-1-изобутилгексил]карбамат



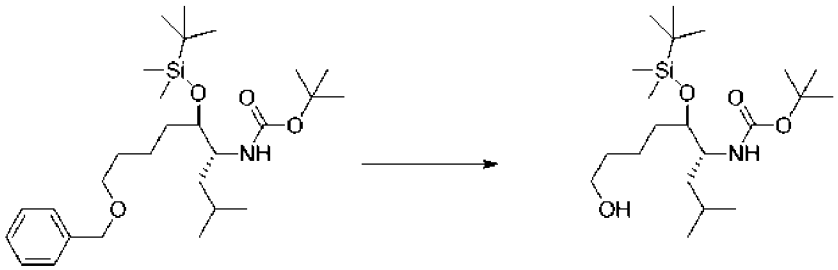
[00896] В сухую колбу помещали магний (4,5 г, 185,15 ммоль) в атмосфере аргона из баллона. Добавляли маленький кристалл йода. Недолго нагревали колбу феном до появления видимой пурпурной окраски парой йода. Охлаждали содержимое до КТ. Добавляли безводный ТГФ (100 мл), затем несколько капель 4-бромбутоксиметилбензола (12,750 г, 10 мл, 52,439 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл). Затем добавляли 1,2-дибромэтан (868,00 мг, 0,4 мл, 4,6204 ммоль). Перемешивали смесь при периодическом осторожном нагревании до появления прозрачной смеси. По каплям добавляли оставшийся бромид. После завершения добавления помещали смесь на масляную баню при 50°C и перемешивали в атмосфере аргона в течение 1 часа. Затем охлаждали реакционную смесь до 0°C и добавляли *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-1-формил-3-метилбутил]карбамат (10 г, 41,804 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) в течение 20 минут. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 часа. Затем гасили реакцию насыщенным хлоридом аммония (150 мл), экстрагировали водный раствор этилацетатом (3 X 200 мл). Затем промывали объединенные органические растворы солевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали неочищенный продукт путем хроматографии на силикагеле (наносили при помощи ДХМ в 330 г картридж, использовали 0-40% смеси этилацетата в гексанах в качестве элюента) с получением *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-6-бензилокси-2-гидрокси-1-изобутилгексил]карбамата (4,6 г, 28%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 379,27225, эксперимент 380,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 6,0 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 2: *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-6-бензилокси-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]-окси-1-изобутилгексил]карбамат



[00897] Растворяли (1-метил-1-силилэтил)-*N*-[(1*R*)-6-бензилокси-2-гидрокси-1-изобутилгексил]карбамат (11 г, 26,415 ммоль) в безводном ДХМ (50 мл) в атмосфере аргона и охлаждали раствор до 0°C. В реакционную смесь добавляли имидазол (6,8 г, 99,886 ммоль) и перемешивали в течение 5 минут. Затем добавляли TBSCl (10,9 г, 72,319 ммоль), а после него DMAP (1,1 г, 9,0040 ммоль). Через 5 минут нагревали реакционную смесь до комнатной температуры. Затем грели реакционную смесь при 53°C в течение 2 часов. Затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляли ДХМ (100 мл), гасили реакцию насыщенным раствором хлорида аммония (150 мл). Экстрагировали водный слой ДХМ (3X 100 мл), промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем хроматографии на силикагеле (наносили при помощи ДХМ в 330 г картридж, использовали 0-30% смеси этилацетата в гексанах в качестве элюента) с получением *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-6-бензилокси-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-изобутилгексил]карбамата (7,9 г, 59%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,40-7,31 (m, 4H), 7,29-7,27 (m, 1H), 4,59-4,54 (m, 1H), 4,54-4,47 (m, 2H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,51-3,43 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,32-1,23 (m, 2H), 0,99-0,82 (m, 18H), 0,11-0,01 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 493,35873, эксперимент 494,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 9,5 минуты; способ ЖХ S.

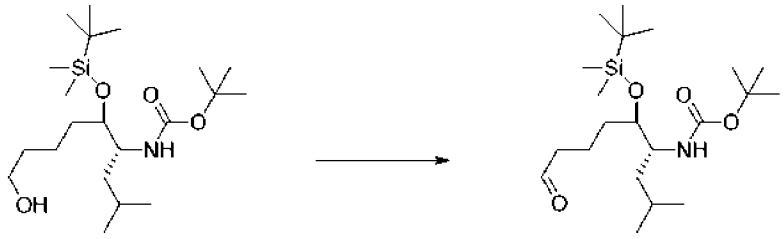
Стадия 3: *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-6-гидрокси-1-изобутилгексил]карбамат



[00898] Охлаждали раствор *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-6-бензилокси-2-[*трет*-бутил(диметил)-силил]окси-1-изобутилгексил]карбамата (7,9 г, 15,999 ммоль) в этаноле (160 мл) до 0°C и добавляли палладий на углеродной подложке (1,709 г, 10% (масс./масс.), 1,6059 ммоль) в атмосфере газообразного N_2. Через смесь барботировали газообразный H_2 из баллона при 0°C в течение 3 часов. Продували реакционную смесь газообразным азотом,

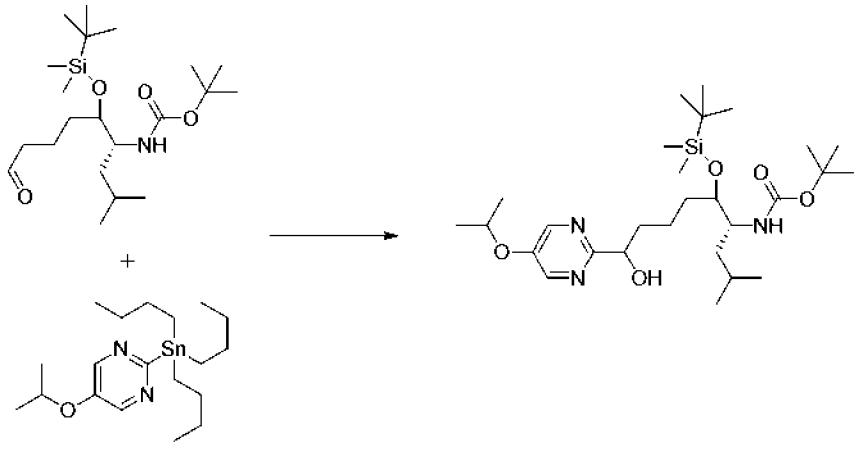
нагревали до комнатной температуры, фильтровали через подложку с целитом и промывали метанолом (3×100 мл). Удаляли растворитель в вакууме и отгоняли остаточный EtOH в глубоком вакууме при 45°C с получением нескольких диастереомеров *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-6-гидрокси-1-изобутилгексил]карбамата (5,30 г, 81%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 403,3118, эксперимент 404,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 8,0 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 4: *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-изобутил-6-оксогексил]карбамат



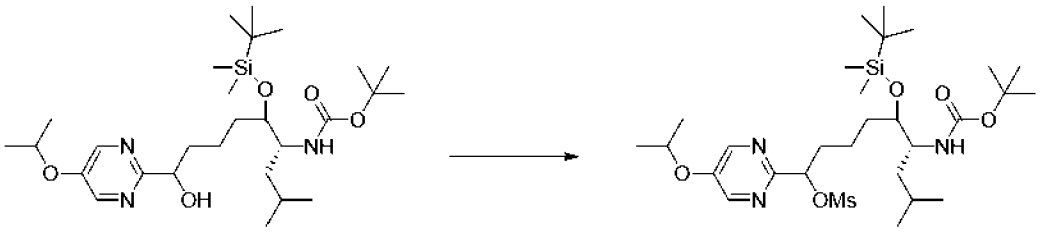
[00899] Растворяли *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-6-гидрокси-1-изобутилгексил]карбамат (3,8 г, 8,9429 ммоль) в безводном ДМСО (35 мл) при комнатной температуре. В реакционную смесь добавляли IBX (4,3 г, 14,896 ммоль). Затем перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и EtOAc (100 мл). Отфильтровывали белое твердое вещество (побочный продукты IBX) через керамическую воронку, тщательно промывая этилацетатом. Экстрагировали водный раствор EtOAc (3×100 мл). Промывали объединенные органические растворы солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии (Combiflash, наносили при помощи ДХМ в 40 г картридж, использовали 0-30% смеси диэтилового эфира в гексанах (1% Et_3N в качестве модификатора) в качестве элюента) с получением *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-изобутил-6-оксогексил]карбамата (2,4 г, 66%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 401,29614, эксперимент 402,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,59 минуты; способ ЖХ T.

Стадия 5: *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-6-гидрокси-1-изобутил-6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)гексил]карбамат



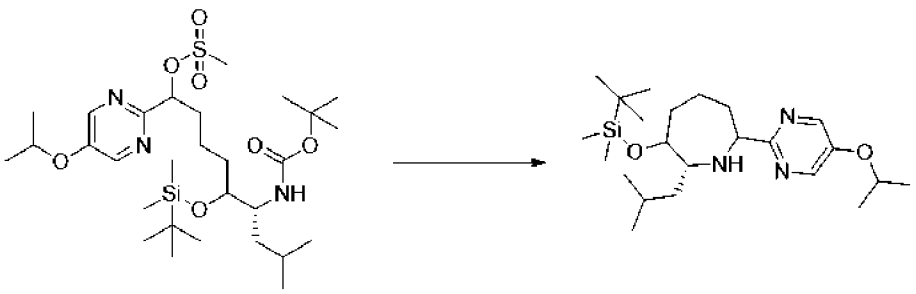
[00900] В раствор *n*-BuLi в гексанах (2,4 мл, 2,5 М, 6,00 ммоль) при температуре от -90°C до -95°C по каплям добавляли трибутил-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)станнан (2,32 г, 2 мл, 5,4306 ммоль) в ТГФ (26,6 мл) в течение 26 минут и перемешивали реакционную смесь при температуре от -90°C до -95°C в течение 45 минут. К раствору пиримидил-лития по каплям добавляли раствор *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-изобутил-6-оксогексил]карбамата (2 г, 4,9794 ммоль) в ТГФ (6,6 мл) при -95°C в течение 5 минут, затем перемешивали реакционную смесь при -95°C в течение 15 минут и оставляли нагреваться до -20°C на 2 часа, гасили реакцию насыщенным водным NH_4Cl (20 мл), разбавляли водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (3×35 мл), промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем флэш-хроматографии (Combiflash, наносили в 80 г картридж с SiO_2 с использованием бензола и элюировали с градиентом 0-40% смесями EtOAc в гексанах в течение 35 минут) с получением смеси диастереомеров *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-6-гидрокси-1-изобутил-6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)гексил]карбамата (1,22 г, 45%) в виде желтого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 539,3754, эксперимент 540,7 $(M+1)^+$; время удерживания: 8,08 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 6: [(6*R*)-6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-8-метилнонил]-метансульфонат



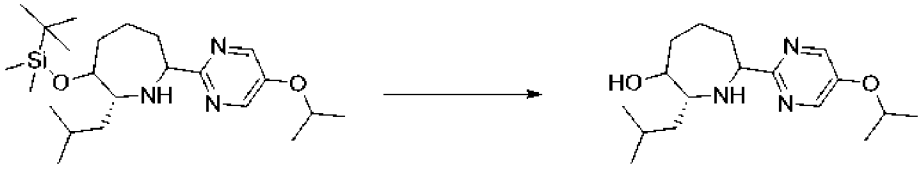
[00901] Охлаждали раствор *трет*-бутил-*N*-[(1*R*)-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-6-гидрокси-1-изобутил-6-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)гексил]карбамата (670 мг, 1,2399 ммоль) в ДХМ (4,25 мл) до 0°C, затем добавляли Et_3N (254,10 мг, 0,350 мл, 2,5111 ммоль), а после него MsCl (148,00 мг, 0,10 мл, 1,2920 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут, затем разбавляли ДХМ (30 мл), промывали насыщенным водным NH_4Cl (20 мл), затем экстрагировали водный слой ДХМ (2×30 мл). Промывали объединенные органические слои водой (20 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением смеси диастереомеров [(6*R*)-6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-[*трет*-бутил(диметил)силил]-окси-1-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-8-метилнонил]-метансульфоната (766 мг, 95%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 617,353, эксперимент 618,7 $(M+1)^+$; время удерживания: 8,83 минуты, 8,94 минуты. Способ ЖХ S.

Стадия 7: *трет*-бутил-[(2*R*)-2-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-3-ил]оксидиметилсилан



[00902] В пробирку, содержащую [(6*R*)-6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-8-метилнонил]-метансульфонат (766,15 мг, 1,2387 ммоль), добавляли ТФУК (5,0320 г, 3,4 мл, 44,131 ммоль) при 0°C и перемешивали смесь в течение 5 минут, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 10 минут. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением смеси диастереомеров [(6*R*)-6-амино-5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-8-метилнонил]-метансульфоната (трифторацетатная соль) (782 мг, 100%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 517,3006, эксперимент 518,7 $(M+1)^+$; время удерживания: 5,1 минуты и 5,25 минуты. Смешивали маслянистый остаток с безводным ДМФА (11,2 мл) и Cs_2CO_3 (2,3 г, 7,0592 ммоль) и грели в течение 14 часов при 60°C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и гасили реакцию насыщенным NH_4Cl (30 мл), затем экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Промывали объединенные органические слои смесью 1M NaOH (30 мл) и солевого раствора (60 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме (436 мг неочищенного вещества). Очищали остаток путем флэш-хроматографии (наносили в 12 г картридж с SiO_2 с использованием бензола и элюировали с градиентом 0-5% смесями MeOH, содержащего 0,17 M NH_3, в ДХМ в течение 30 CV) с получением смеси диастереомеров *трет*-бутил-[(2*R*)-2-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-3-ил]оксидиметилсилана (330 мг, 51%) в виде желтого маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 421,3125, эксперимент 422,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 6,26 минуты и 6,54 минуты. Способ ЖХ S.

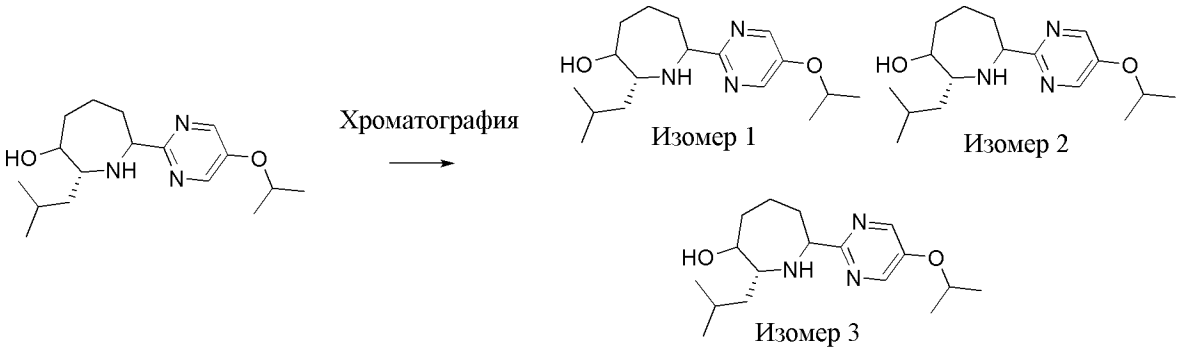
Стадия 8: (2*R*)-2-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-3-ол



[00903] В раствор *трет*-бутил-[(2*R*)-2-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-3-ил]оксидиметилсилана (330 мг, 0,7826 ммоль) в MeOH (11,8 мл) добавляли HCl (9,4 мл, 3 M, 28,200 ммоль) и грели на масляной бане при 65°C в течение 18 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме (50°C) с получением светло-оранжевой пены и разбавляли остаток EtOAc (20 мл), и добавляли 2 M NaOH (10 мл) и твердый NaCl до насыщения водного слоя. Экстрагировали водный слой EtOAc (5×20 мл) и сушили органические слои над Na_2SO_4 (270 мг, неочищенный), фильтровали и концентрировали с получением неочищенной смеси диастереомеров (2*R*)-2-изобутил-7-(5-

изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-3-ола (255 мг, 90%). ИЭР-МС *m/z* расчет 307,226, эксперимент 308,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,51 минуты, 3,18 минуты, 2,99 минуты, 2,66 минуты. Способ ЖХ S.

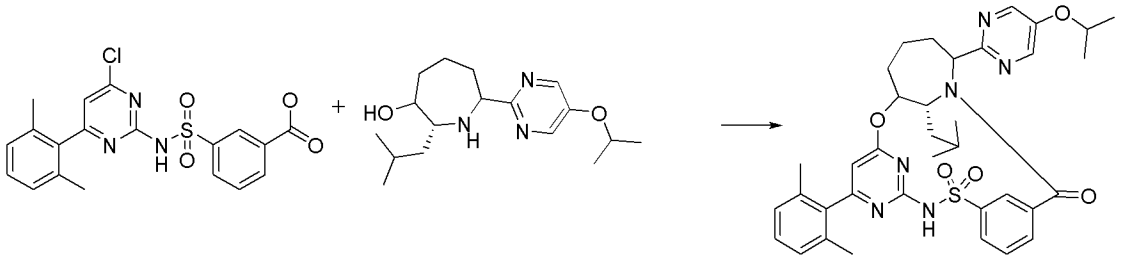
Стадия 9: (2*R*)-2-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-3-ол, изомер 1, и (2*R*)-2-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-3-ол, изомер 2, и (2*R*)-2-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-3-ол, изомер 3



[00904] Разделяли изомерную смесь (2*R*)-2-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-3-ола (507 мг) путем флэш-хроматографии (наносили в 24 г картридж с SiO_2 с использованием ДХМ и элюировали с градиентом 0-5% смесями MeOH в ДХМ в течение 60 минут) с получением, элюируемых по отдельности, (2*R*)-2-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-3-ола, изомера 1 (107 мг, 25%), в виде бесцветного маслянистого вещества, ИЭР-МС *m/z* расчет 307,226, эксперимент 308,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,07 минуты, ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,34 (s, 2H), 4,64-4,52 (m, 1H), 4,25 (t, *J*=5,7 Гц, 1H), 3,70-3,65 (m, 1H), 2,94 (dd, *J*=8,4, 5,8 Гц, 1H), 2,19-2,12 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,88 (ddt, *J*=13,3, 6,5, 3,3, 3,3 Гц, 1H), 1,82-1,67 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 1H), 1,53-1,41 (m, 3H), 1,39-1,34 (m, 3H), 0,98-0,80 (m, 6H); (2*R*)-2-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-3-ола, изомера 2 (30 мг, 7%) в виде бесцветного маслянистого вещества, ИЭР-МС *m/z* расчет 307,226, эксперимент 308,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,19 минуты, ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,32 (s, 2H), 4,59 (p, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,19 (dd, *J*=7,8, 5,7 Гц, 1H), 3,60 (td, *J*=6,5, 6,5, 3,1 Гц, 1H), 3,04 (ddd, *J*=10,0, 6,2, 4,2 Гц, 1H), 2,93 (s, 2H), 2,17 -2,08 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,93-1,78 (m, 3H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,54-1,47 (m, 1H), 1,38-1,35 (m, 6H), 1,36-1,32 (m, 1H), 0,89 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 0,77 (d, *J*=6,5 Гц, 3H); (2*R*)-2-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-3-ола, изомера 3 (7 мг, 2%) в виде бесцветного маслянистого вещества, ИЭР-МС *m/z* расчет 307,226, эксперимент 308,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,57 минуты; ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,32 (s, 1H), 4,61 (гептет, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,14 (dd, *J*=11,5, 6,7 Гц, 1H), 3,56 (t, *J*=3,1, 3,1 Гц, 1H), 3,12 (dd, *J*=7,9, 6,1 Гц, 1H), 2,86-2,43 (m, 2H), 2,34-2,22 (m, 1H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,40-1,35 (m, 6H), 1,35-1,33 (m, 1H), 1,34-1,26 (m, 2H), 0,98-0,84 (m, 1H), 0,79 (d, *J*=6,5 Гц, 3H), 0,67 (d, *J*=6,5 Гц, 3H); и (2*R*)-2-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-3-ола (смесь изомеров 1 и 3, 70 мг, 16%) в виде

бесцветного маслянистого вещества, ИЭР-МС *m/z* расчет 307,226, эксперимент 308,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,02 минуты и 3,53 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 10: (21*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-21-изобутил-20-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-8,8-диоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,22-тетраазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2-он, изомер 1

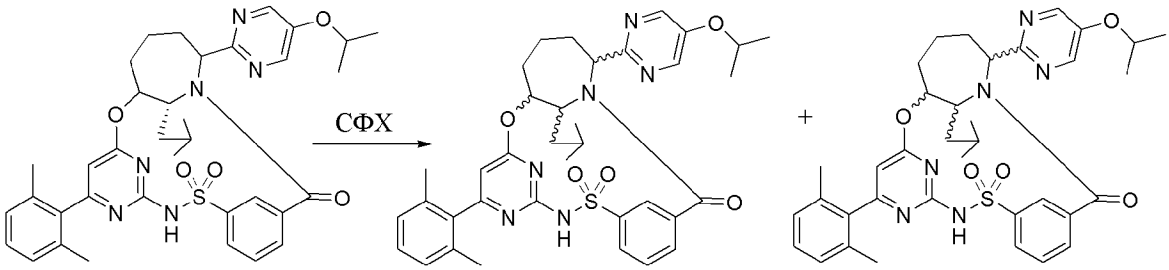


Изомер 1 Изомер 1

[00905] В раствор (2*R*)-2-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-3-ола, изомер 1 (79 мг, 0,2570 ммоль), в ТГФ (1,58 мл) добавляли *трет*-бутоксид натрия (124 мг, 1,2903 ммоль) при 0°C. Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 10 минут до получения раствора. Затем охлаждали реакционную смесь до 0°C, перемешивали в течение 5 минут и добавляли 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (128 мг, 0,3063 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 15 минут, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Гасили реакцию 1М водной HCl (2 мл), экстрагировали EtOAc (3×4 мл), промывали солевым раствором (4 мл) сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенной 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2*R*)-2-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-3-ил]оксипиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (186 мг, 100%) в виде беловатого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 688,3043, эксперимент 689,7 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,38 минуты. Разбавляли остаток ДМФА (15,8 мл) и в раствор добавляли NMM (147,20 мг, 0,160 мл, 1,4553 ммоль), затем CDMT (95 мг, 0,5411 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 24 часов. Гасили реакцию 10% лимонной кислотой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3×40 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×60 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем флэш-хроматографии (наносили в 12 г картридж с SiO_2 с использованием бензола и элюировали с градиентом 20-70% смесями EtOAc в гексанах в течение 40 минут) с получением (21*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-21-изобутил-20-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-8,8-диоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,22-тетраазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2-она, изомер 1 (41 мг, 23%), в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,80 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,04-7,95 (m, 1H), 7,65 (dt, *J*=7,6, 1,4, 1,4 Гц, 1H), 7,57 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,20 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,05 (d,

J=7,7 Гц, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,67 (dd, *J*=13,1, 6,3 Гц, 1H), 5,48 (dt, *J*=10,7, 4,9, 4,9 Гц, 1H), 4,60 (p, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H), 2,01-1,89 (m, 7H), 1,87-1,74 (m, 2H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,41-1,35 (m, 6H), 1,30-1,22 (m, 1H), 0,63 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 0,06 (d, *J*=6,6 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 670,29376, эксперимент 671,8 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,13 минуты; способ ЖХ W.

Стадия 11: 12-(2,6-диметилфенил)-21-изобутил-20-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-8,8-диоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,22-тетраазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2-он, изомер 1, пик СФХ 1 (соединение 405), и 12-(2,6-диметилфенил)-21-изобутил-20-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-8,8-диоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,22-тетраазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2-он, изомер 1, пик СФХ 2 (соединение 404)



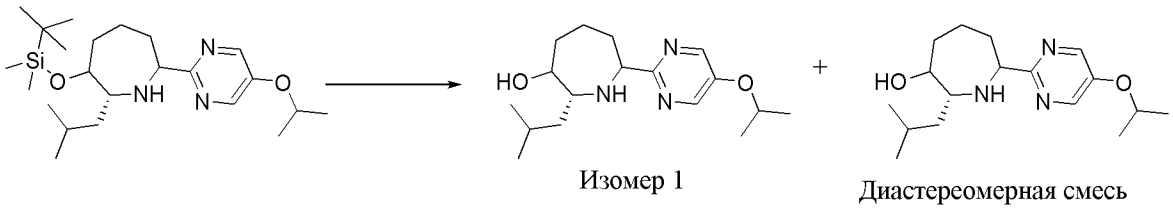
Изомер 1 | Изомер 1, пик СФХ 1 | Изомер 1, пик СФХ 2

[00906] Разделяли (21*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-21-изобутил-20-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-8,8-диоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,22-тетраазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2-он (41 мг, 0,06112 ммоль) (изомер 1, рацемат) путем хиральной СФХ на колонке Phenomenex Lux-4 (250×21,2 мм, 5 мкм) при 50°C. Использовали подвижную фазу 44% MeOH (20 мМ NH_3) с расходом 70 мл/мин в изократическом режиме. Концентрация образца составляла 27,3 мг/мл в смеси метанола и ДМСО (76:24 (об.:об.)), объем пробы 700 мкл, и давление на выходе 175 бар (17,5 МПа), длина волны детектирования 210 нм, получали два изомера. Для каждого изомера выпаривали растворители и очищали остаток путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% смеси ацетонитрил/5 мМ водная HCl в течение 15 минут) с получением, в виде беловатых твердых веществ: изомера 1, пика СФХ 1, 12-(2,6-диметилфенил)-21-изобутил-20-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-8,8-диоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,22-тетраазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2-она (10,8 мг, 53%), ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,04 (ушир.s, 1H), 8,66-8,58 (m, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,06 (dt, *J*=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,58 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,19 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,04 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,07 (s, 1H), 5,68 (dd, *J*=13,1, 6,3 Гц, 1H), 5,53-5,39 (m, 1H), 4,60 (гептет, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,12 (dd, *J*=8,6, 4,8 Гц, 1H), 2,90-2,76 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 1H), 2,02-1,91 (m, 7H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,44-1,35 (m, 6H), 1,25 (dd, *J*=14,0, 10,5 Гц, 1H), 0,63 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 0,06 (d, *J*=6,5 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 670,29376, эксперимент 671,74 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,13 минуты, и изомера

1, пика СФХ 2, 12-(2,6-диметилфенил)-21-изобутил-20-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-8,8-диоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,22-тетраазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2-она (10,4 мг, 51%), ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,04 (ушир.s, 1H), 8,68-8,56 (m, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,06 (dt, *J*=7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,66 (dt, *J*=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,58 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,19 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,04 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,07 (s, 1H), 5,68 (dd, *J*=13,1, 6,4 Гц, 1H), 5,48 (dt, *J*=10,9, 5,1 Гц, 1H), 4,60 (гептет, *J*=6,6 Гц, 1H), 4,12 (dd, *J*=8,7, 4,7 Гц, 1H), 2,83 (dt, *J*=14,8, 7,3 Гц, 1H), 2,30-2,16 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 1H), 2,00-1,88 (m, 7H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,42-1,33 (m, 6H), 1,25 (dd, *J*=13,9, 10,6 Гц, 1H), 0,63 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 0,06 (d, *J*=6,5 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 670,29376, эксперимент 671,68 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,13 минуты, ИЭР-МС *m/z* расчет 670,29376, эксперимент 671,68 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,13 минуты; способ ЖХ А.

Пример 154: Получение соединения 406 и соединения 407

Стадия 1: (2*R*)-2-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-3-ол, изомер 1, и (2*R*)-2-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-3-ол в виде диастереомерной смеси

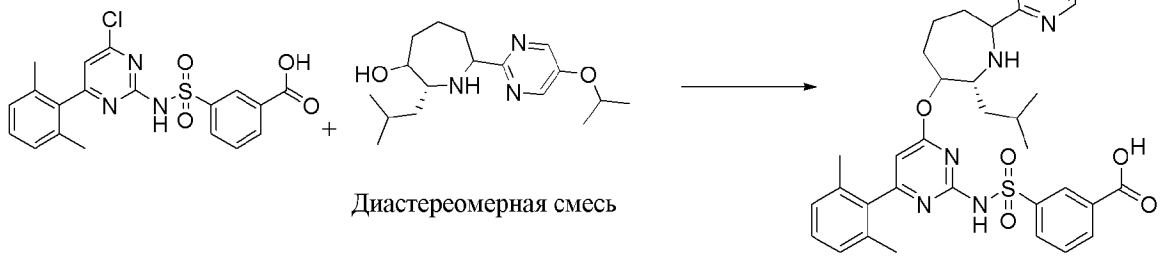


Изомер 1 Диастереомерная смесь

[00907] В раствор *трет*-бутил-[(2*R*)-2-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-3-ил]оксидиметилсилана (368 мг, 0,8727 ммоль) в MeOH (13,25 мл) добавляли HCl (10,5 мл, 3 М, 31,500 ммоль) и HCl (0,785 мл, 12 М, 9,4200 ммоль), перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре, затем грели на масляной бане при 65°C в течение 18 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме при 50°C с получением светло-оранжевой пены и разбавляли остаток EtOAc (20 мл), и добавляли 2 М NaOH (10 мл) и твердый NaCl до насыщения водного слоя. Экстрагировали водный слой EtOAc (5×20 мл) и сушили органические слои над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии (Combiflash, наносили в 12 г картридж с SiO_2 с использованием бензола и элюировали с градиентом 0-5% смесями MeOH в ДХМ в течение 30 минут) с получением отдельного энантиомера (2*R*)-2-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-3-ола, изомер 1 (28,3 мг, 11%), в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 307,226, эксперимент 308,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,94 минуты, ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,33 (s, 2H), 4,59 (гептет, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,24 (t, *J*=5,7, 1H), 3,67 (t, *J*=4,0 Гц, 1H), 2,94 (dd, *J*=8,4, 5,8 Гц, 1H), 2,20-2,02 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,82-1,65 (m, 2H), 1,63-1,38 (m, 4H), 1,39-1,34 (m, 6H), 0,97-0,90 (m, 6H), и смеси диастереомеров, содержащей изомер 2 (2*R*)-2-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-3-ола (95 мг, 35%), в виде бесцветного маслянистого

вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 307,226, эксперимент 308,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,31 минуты, 3,03 минуты, 2,73 минуты. Способ ЖХ S.

Стадия 2: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2*R*)-2-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-3-ил]оксипиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота, диастереомерная смесь

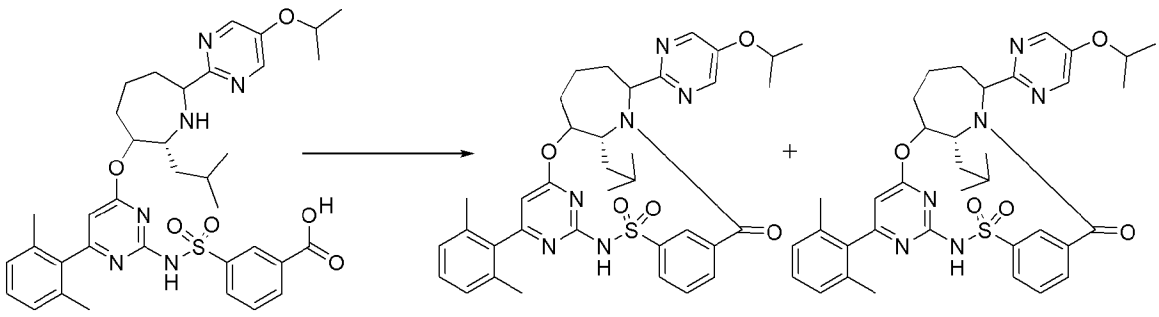


Диастереомерная смесь

Диастереомерная смесь

[00908] В раствор диастереомеров (2*R*)-2-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-3-ола (95 мг, 0,3090 ммоль), полученных на предыдущей стадии, в ТГФ (1,9 мл) добавляли *трет*-бутоксид натрия (150 мг, 1,5608 ммоль) при 0°C. Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 10 минут до получения раствора. Затем охлаждали реакционную смесь до 0°C, перемешивали в течение 5 минут, после чего добавляли 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойную кислоту (155,3 мг, 0,3717 ммоль), перемешивали в течение 15 минут, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Гасили реакцию 1M водной HCl (3 мл), экстрагировали EtOAc (3×20 мл), промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Растирали остаток в EtOAc (20 мл) в течение 30 минут и собирали фильтрованием с получением смеси диастереомеров 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-3-ил]оксипиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (65 мг, 30%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 688,3043, эксперимент 689,7 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,21 минуты и 4,50 минуты. Способ ЖХ S.

Стадия 3: (21*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-21-изобутил-20-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-8,8-диоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,22-тетраазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2-он, изомер 2



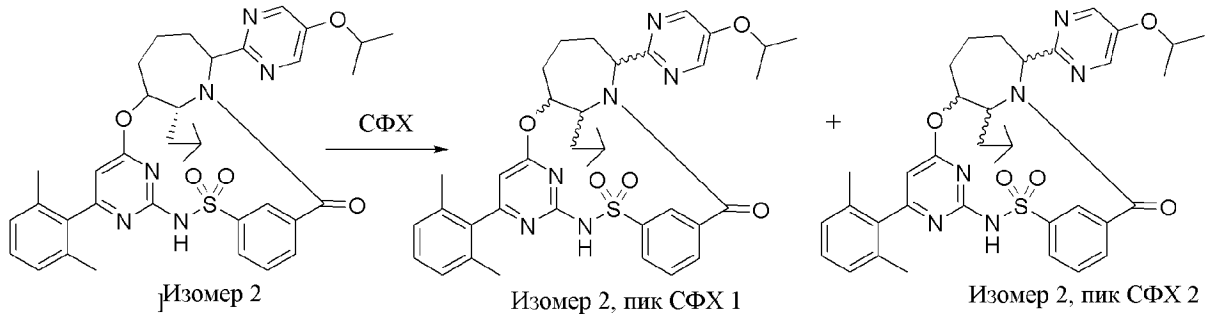
Диастереомерная смесь Изомер 2 Смесь изомеров, содержащая изомер 4

[00909] В раствор 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2*R*)-2-изобутил-7-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)азепан-3-ил]оксипиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (диастереомерная смесь, полученная на предыдущей стадии, 65 мг, 0,0944 ммоль) в ДМФА (13 мл) добавляли NMM (57,960 мг, 0,063 мл, 0,5730 ммоль), затем CDMT (33 мг, 0,1880 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 60 часов. Гасили реакцию 10% лимонной кислотой (10 мл), экстрагировали EtOAc (3×20 мл), промывали солевым раствором (3×30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем флэш-хроматографии (наносили в 12 г картридж с SiO_2 с использованием бензола и элюировали с градиентом 0-70% смесями EtOAc в гексанах в течение 60 минут) с получением (21*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-21-изобутил-20-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-8,8-диоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,22-тетраазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2-она, изомер 2 (17,1 мг, 27%), в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 670,2937, эксперимент 671,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,18 минуты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,98 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,03 (d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,76-7,67 (m, 1H), 7,55 (t, *J*=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,20 (t, *J*=7,6, 7,6 Гц, 1H), 7,06 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,80 (dt, *J*=11,9, 4,6 Гц, 1H), 5,31 (t, *J*=4,9 Гц, 1H), 4,56 (p, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,36-4,28 (m, 1H), 2,51 (dd, *J*=15,2, 4,5 Гц, 1H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 2,01 (s, 6H), 1,98-1,84 (m, 2H), 1,76 -1,69 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 1,50-1,43 (m, 1H), 1,38-1,33 (m, 6H), 0,81 (d, *J*=6,5 Гц, 3H), 0,29 (d, *J*=6,4 Гц, 3H); способ ЖХ W.

[00910] Также элюировалось второе соединение, содержащее диастереомерную смесь, содержащую изомер 4, получали (21*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-21-изобутил-20-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-8,8-диоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,22-тетраазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2-он (9 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 670,2937, эксперимент 671,7 $(M+1)^+$; время удерживания: 6,56 минуты и 6,15 минуты. Способ ЖХ S.

Стадия 4: 12-(2,6-диметилфенил)-21-изобутил-20-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-8,8-диоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,22-тетраазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2-он, изомер 2, пик СФХ 1 (соединение 406), и 12-(2,6-диметилфенил)-21-изобутил-20-(5-

изопропоксипиримидин-2-ил)-8,8-диоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,22-тетраазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2-он, изомер 2, пик СФХ 2 (соединение 407)

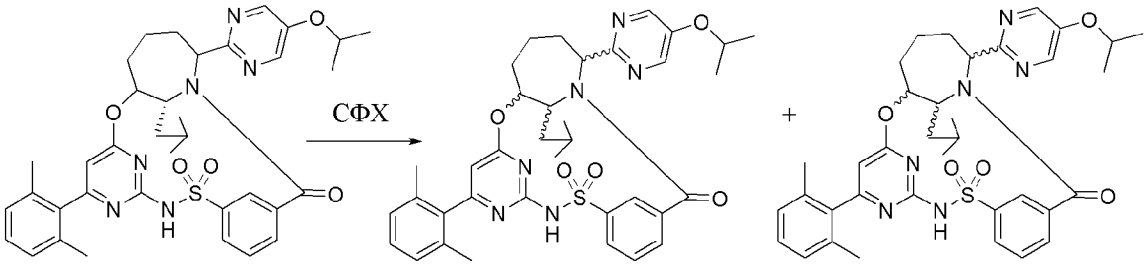


[00911] Разделяли (21*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-21-изобутил-20-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-8,8-диоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,22-тетраазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2-он (15,6 мг, 0,02326 ммоль) (изомер 2, рацемат) путем хиральной СФХ на колонке ChiralCel OD (250×10 мм, 5 мкм) при 50°C. Использовали подвижную фазу MeOH (20 мМ NH_3) с расходом 20 мл/мин в изократическом режиме. Концентрация образца составляла 5,6 мг/мл в смеси метанола, ацетонитрила и ДМСО (60:26:14), объем пробы 400 мкл, давление 181 бар (18,1 МПа), длина волны детектирования 210 нм. Для каждого изомера выпаривали растворители с получением изомера 2, пика СФХ 1, 12-(2,6-диметилфенил)-21-изобутил-20-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-8,8-диоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,22-тетраазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2-она (6,3 мг, 81%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,95 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,05 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 7,67 (ушир.s, 1H), 7,49 (ушир.s, 1H), 7,17 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,01 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,06 (s, 1H), 5,81 (dt, *J*=11,6, 4,5 Гц, 1H), 5,29 (t, *J*=5,0 Гц, 1H), 4,56 (p, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,39-4,24 (m, 1H), 2,54-2,31 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,97 (s, 6H), 1,94-1,82 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 1H), 1,51-1,38 (m, 1H), 1,39-1,31 (m, 6H), 0,81 (d, *J*=6,5 Гц, 3H), 0,32 (d, *J*=6,3 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 670,29376, эксперимент 671,85 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,03 минуты, и изомера 2, пика СФХ 2, 12-(2,6-диметилфенил)-21-изобутил-20-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-8,8-диоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,22-тетраазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2-она (6 мг, 73%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,94 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,03 (ушир.s, 1H), 7,64 (ушир.s, 1H), 7,46 (ушир.s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,86-5,71 (m, 1H), 5,34-5,19 (m, 1H), 4,56 (гептет, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,39-4,25 (m, 1H), 2,56-2,34 (m, 2H), 2,14-2,02 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 7H), 1,82-1,65 (m, 2H), 1,58-1,52 (m, 1H), 1,52-1,41 (m, 1H), 1,39-1,32 (m, 6H), 0,81 (d, *J*=6,4 Гц, 3H), 0,32 (d, *J*=6,2 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 670,29376, эксперимент 671,63 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,04 минуты; способ ЖХ А.

Пример 155: Получение соединения 408 и соединения 409

Стадия 1: 12-(2,6-диметилфенил)-21-изобутил-20-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-8,8-диоксо-15-окса-8λ⁶-тиа-1,9,11,22-

тетраазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2-он, изомер 4, пик СФХ 1 (соединение 408), и 12-(2,6-диметилфенил)-21-изобутил-20-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-8,8-диоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,22-тетраазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2-он, изомер 4, пик СФХ 2 (соединение 409)



Смесь изомеров, содержащая изомер 4 | Изомер 4, пик СФХ 1 | Изомер 4, пик СФХ 2

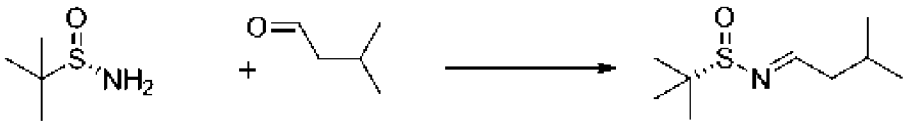
[00912] Растворяли партии, содержащие смешанные изомеры (21*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-21-изобутил-20-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-8,8-диоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,22-тетраазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2-она (25,8 мг, 0,0385 ммоль), полученные в нескольких экспериментах, в CH_3CN (7 мл) и концентрировали в вакууме с получением (21*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-21-изобутил-20-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-8,8-диоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,22-тетраазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2-она (24,3 мг, 94%) в виде белого твердого вещества в качестве смеси 70:30 изомеров, содержащей изомер 4. ИЭР-МС *m/z* расчет 670,2937, эксперимент 671,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 6,59 минуты и 6,18 минуты. Способ ЖХ S.

[00913] Растворяли (21*R*)-12-(2,6-диметилфенил)-21-изобутил-20-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-8,8-диоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,22-тетраазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2-он (24,3 мг, 0,03622 ммоль) (изомер 4, рацемат в смеси примерно с 30% другого неизвестного стереоизомера) в ДМСО (2 мл) и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% смеси ацетонитрил/5 мМ водная HCl в течение 15 минут) с получением 10,5 мг белого твердого вещества. Разделяли полученное вещество путем хиральной СФХ на колонке Phenomenex Lux-4 (250×10 мм, 5 мкм) при 50°C. Использовали подвижную фазу 44% MeOH (20 мМ NH_3) с расходом 20 мл/мин в изократическом режиме. Концентрация образца составляла 4,2 мг/мл в смеси MeOH и ДМСО (76:24, об.:об.). Объем пробы составлял 200 мкл, давление на выходе 174 бар (17,4 МПа) и длина волны детектирования 210 нм. Для каждого изомера выпаривали растворители. Растворяли продукт в ДМСО (1 мл) и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% смеси ацетонитрил/5 мМ водная HCl в течение 15 минут) с получением, в виде бесцветной смолы: изомера 4, пика СФХ 1, 12-(2,6-диметилфенил)-21-изобутил-20-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-8,8-диоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,22-тетраазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-

2-она (2,1 мг, 17%), ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,65-8,61 (m, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,05 (dt, *J*=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,66 (dt, *J*=7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,58 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,20 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,04 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,68 (dd, *J*=13,1, 6,4 Гц, 1H), 5,48 (dt, *J*=11,5, 5,0 Гц, 1H), 4,60 (гептет,*J*=6,1 Гц, 1H), 4,12 (dd, *J*=8,6, 4,8 Гц, 1H), 2,83 (dt, *J*=14,7, 7,3 Гц, 1H), 2,27-2,16 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 1H), 2,02-1,88 (m, 7H), 1,88-1,77 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,45-1,34 (m, 6H), 1,32-1,19 (m, 1H), 0,63 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 0,06 (d, *J*=6,5 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 670,29376, эксперимент 671,74 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,11 минуты, и изомера 4, пика СФХ 2, 12-(2,6-диметилфенил)-21-изобутил-20-(5-изопропоксипиримидин-2-ил)-8,8-диоксо-15-окса-8λ^6-тиа-1,9,11,22-тетраазатетрацикло[14,4.1,13,7,110,14]трикоза-3,5,7(23),10(22),11,13-гексаен-2-она (3 мг, 25%), ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,63 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,06 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,67 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,59 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,20 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,05 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,68 (dd, *J*=13,1, 6,3 Гц, 1H), 5,49 (dt, *J*=11,7, 5,0 Гц, 1H), 4,60 (гептет, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,13 (dd, *J*=8,7, 4,8 Гц, 1H), 2,83 (dt, *J*=14,7, 7,2 Гц, 1H), 2,29-2,17 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H), 2,02-1,91 (m, 7H), 1,86-1,60 (m, 4H), 1,42-1,34 (m, 6H), 1,26 (dd, *J*=13,8, 10,6 Гц, 1H), 0,64 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 0,06 (s, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 670,29376, эксперимент 671,68 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,12 минуты; способ ЖХ А.

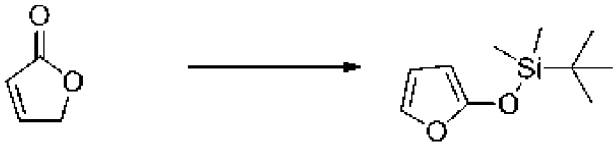
Пример 156: Получение соединения 410

Стадия 1: (*NE*)-2-метил-*N*-(3-метилбутилиден)пропан-2-сульфинамид



[00914] В перемешиваемый раствор (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (10 г, 82,51 ммоль) в безводном дихлорметане (200 мл) добавляли 3-метилбутаналь (18 мл, 166,3 ммоль), затем добавляли сульфат меди (II) (40 г, 250,6 ммоль) при температуре окружающей среды. Перемешивали тусклую синюю смесь при указанной температуре в атмосфере азота в течение 24 часов. После завершения смесь приобретала синеватую окраску. Отфильтровывали твердое вещество через небольшую подложку с силикагелем и промывали дихлорметаном. Концентрировали фильтраты при пониженном давлении. После дополнительной сушки в вакууме получали целевой (*NE*)-2-метил-*N*-(3-метилбутилиден)пропан-2-сульфинамид (11,64 г, 74%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,93 (t, *J*=5,0 Гц, 1H), 2,48-2,34 (m, 2H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 0,94 (d, *J*=4,2 Гц, 3H), 0,93 (d, *J*=4,2 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 189,11873, эксперимент 190,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,42 минуты; способ ЖХ А.

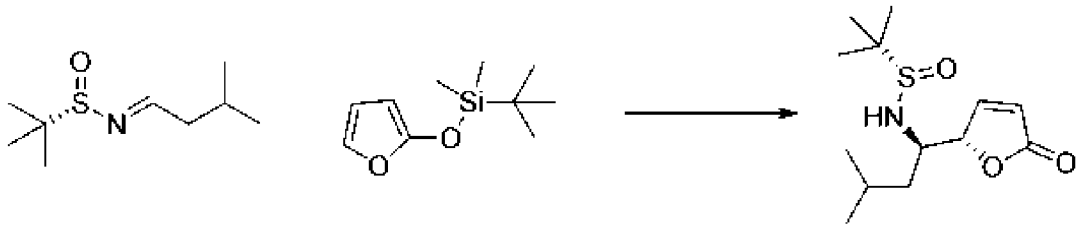
Стадия 2: *трет*-бутил-(2-фурилокси)диметилсилан



[00915] В перемешиваемый раствор 2*H*-фуран-5-она (8 г, 95,15 ммоль) в безводном дихлорметане (125 мл) добавляли триэтиламин (33 мл, 236,8 ммоль) при 0-4ºC (ледяная

баня) в атмосфере азота. Затем медленно добавляли [*трет*-бутил(диметил)силил]-трифторметансульфонат (30 мл, 130,6 ммоль) в течение 10 минут. Через 5 минут удаляли баню и оставляли реакционную смесь нагреваться до температуры окружающей среды и продолжали интенсивно перемешивать раствор чайного цвета в течение 14 часов (в течение ночи). Гасили реакцию водой (60 мл). Разделяли фазы и сушили органическую фазу над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Пропускали остаток через короткую колонку с силикагелем для удаления исходных веществ с получением *трет*-бутил-(2-фурилокси)диметилсилана (17,12 г, 91%) в виде оранжевого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 6,79 (dd, *J*=2,2, 1,1 Гц, 1H), 6,06 (dd, *J*=3,2, 2,2 Гц, 1H), 5,00 (dd, *J*=3,2, 1,1 Гц, 1H), 0,71 (s, 9H), 0,00 (s, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 198,1076, эксперимент 199,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,29 минуты; способ ЖХ А.

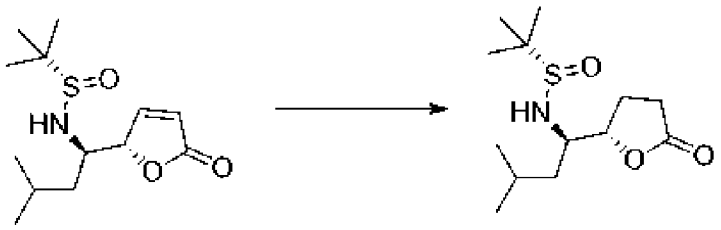
Стадия 3: (*S*)-2-метил-*N*-[(1*R*)-3-метил-1-[(2*S*)-5-оксо-2*H*-фуран-2-ил]бутил]пропан-2-сульфинамид



[00916] В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(2-фурилокси)диметилсилана (17,50 г, 88,23 ммоль) и (*NE*)-2-метил-*N*-(3-метилбутилиден)пропан-2-сульфинамида (11,0 г, 58,10 ммоль) в безводном дихлорметане (150 мл) по каплям добавляли триметилсилил-трифторметансульфонат (11 мл, 60,88 ммоль) в течение 30 минут при -78°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 2 часов при указанной температуре гасили реакцию, добавляя насыщенный водный бикарбонат натрия (30 мл), и оставляли медленно нагреваться примерно до 5°C. Экстрагировали смесь дихлорметаном (3×50 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением маслянистого остатка, который очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (3×330 г колонки с силикагелем, 40-60% этилацетата в гексанах в течение 30 минут, пик элюировался примерно при 50% этилацетата) с получением чистой фракции и еще одной фракции, содержащей примеси. Отбрасывали переднюю часть пика (фракция А). Разделяли две указанные фракции. Во фракции с примесями содержался нежелательный цис-диастереомер, хотя и в незначительном количестве. Фракция с примесями (В) (смесь двух диастереомеров): (*S*)-2-метил-*N*-[(1*R*)-3-метил-1-[(2*S*)-5-оксо-2*H*-фуран-2-ил]бутил]пропан-2-сульфинамид (5,61 г, 35%), белое твердое вещество. ИЭР-МС *m/z* расчет 273,13986, эксперимент 274,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,48 минуты. Относительно чистая фракция (С): (*S*)-2-метил-*N*-[(1*R*)-3-метил-1-[(2*S*)-5-оксо-2*H*-фуран-2-ил]бутил]пропан-2-сульфинамид (5,07 г, 32%), белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,70 (dd, *J*=5,8, 1,5 Гц, 1H), 6,28 (dd, *J*=5,8, 2,0 Гц, 1H), 5,09 (dt, *J*=3,9, 1,9 Гц, 1H), 4,90 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 3,46 (ddt, *J*=12,3, 8,0, 4,0 Гц,

1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,59 (ddd, *J*=14,4, 10,5, 4,3 Гц, 1H), 1,29 (ddd, *J*=13,7, 9,8, 3,8 Гц, 1H), 1,06 (s, 9H), 0,91 (d, *J*=6,7 Гц, 3H), 0,87 (d, *J*=6,5 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 273,13986, эксперимент 274,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,48 минуты; способ ЖХ А (градиент 1-50%).

Стадия 4: (*S*)-2-метил-*N*-[(1*R*)-3-метил-1-[(2*S*)-5-оксотетрагидрофуран-2-ил]бутил]пропан-2-сульфинамид

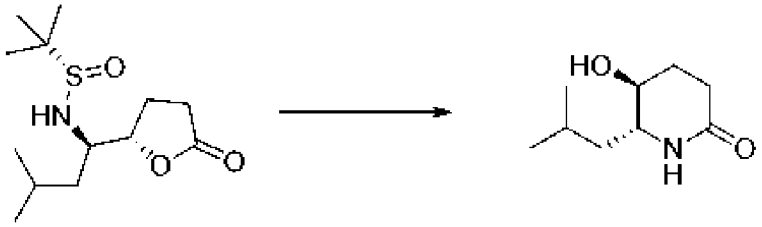


[00917] Взаимодействие 1 (с использованием фракции с примесями B): Через перемешиваемый раствор (*S*)-2-метил-*N*-[(1*R*)-3-метил-1-[(2*S*)-5-оксо-2*H*-фуран-2-ил]бутил]пропан-2-сульфинамида (5,02 г, 18,36 ммоль) в этилацетате (100 мл) барботировали газообразный азот в течение 5 минут. Затем добавляли палладий (3,00 г, 2,819 ммоль) и продолжали барботировать еще 5 минут. Оставляли полученную темную суспензию перемешиваться в атмосфере водорода (два баллона) на 40 часов. Затем отсоединяли баллоны и барботировали колбу азотом в течение 10 минут. Удаляли катализатор на подложке с Целитом и промывали осадок на фильтре этилацетатом. Концентрировали фильтраты при пониженном давлении и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (изократический режим, 35% этилацетата в гексанах в течение 20 минут) с получением содержащего примеси лактона (*S*)-2-метил-*N*-[(1*R*)-3-метил-1-[(2*S*)-5-оксотетрагидрофуран-2-ил]бутил]пропан-2-сульфинамида (1,55 г, 31%) (белое твердое вещество, ИЭР-МС *m/z* расчет 275,15552, эксперимент 276,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,53 минуты), а также чистого (*S*)-2-метил-*N*-[(1*R*)-3-метил-1-[(2*S*)-5-оксотетрагидрофуран-2-ил]бутил]пропан-2-сульфинамида (3,12 г, 62%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 275,15552, эксперимент 276,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,51 минуты.

[00918] Взаимодействие 2 (с использованием чистой фракции C): Через перемешиваемый раствор (*S*)-2-метил-*N*-[(1*R*)-3-метил-1-[(2*S*)-5-оксо-2*H*-фуран-2-ил]бутил]пропан-2-сульфинамида (5,02 г, 18,36 ммоль) в этилацетате (100 мл) барботировали газообразный азот в течение 5 минут. Затем добавляли палладий (3,00 г, 2,819 ммоль) и продолжали барботировать еще 5 минут. Оставляли полученную темную суспензию перемешиваться в атмосфере водорода (два баллона) на 40 часов. Затем отсоединяли баллоны и барботировали колбу азотом в течение 10 минут. Удаляли катализатор на подложке с Целитом и промывали осадок на фильтре этилацетатом. Концентрировали фильтраты при пониженном давлении и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (изократический режим, 35% этилацетата в гексанах в течение 20 минут) с получением лактона (*S*)-2-метил-*N*-[(1*R*)-3-метил-1-[(2*S*)-5-оксотетрагидрофуран-2-ил]бутил]пропан-2-сульфинамида (4,72 г, 93%) в виде белого

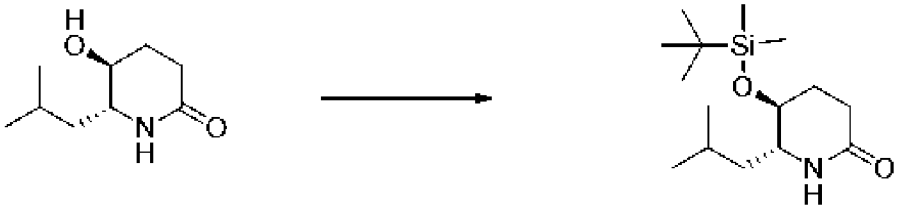
твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 4,98 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 4,39 (td, *J*=7,5, 4,7 Гц, 1H), 3,37-3,30 (m, 1H), 2,49-2,45 (m, 1H), 2,38 (ddd, *J*=17,7, 9,7, 4,8 Гц, 1H), 2,16-2,00 (m, 2H), 1,94-1,80 (m, 1H), 1,47 (ddd, *J*=14,3, 10,1, 4,4 Гц, 1H), 1,20 (ddd, *J*=13,8, 9,7, 4,0 Гц, 1H), 1,10 (s, 9H), 0,90 (d, *J*=6,7 Гц, 3H), 0,87 (d, *J*=6,5 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 275,15552, эксперимент 276,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,53 минуты; способ ЖХ А (градиент 1-50%).

Стадия 5: (5*S*,6*R*)-5-гидрокси-6-изобутилпиперидин-2-он



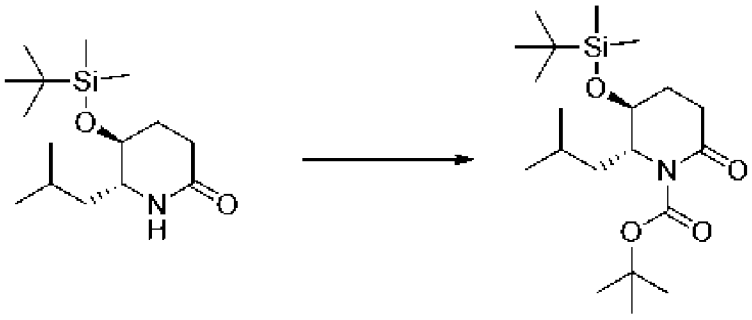
[00919] В перемешиваемый раствор (*S*)-2-метил-*N*-[(1*R*)-3-метил-1-[(2*S*)-5-оксотетрагидрофуран-2-ил]бутил]пропан-2-сульфинамида (7,89 г, 28,65 ммоль) в безводном метаноле (300 мл) (ммоль HCl к MeOH=1:1) добавляли хлороводородную кислоту (4 М в диоксане) (72 мл, 4 М, 288,0 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Оставляли светло-желтый раствор перемешиваться при указанной температуре на 1,5 часа. Удаляли летучие вещества при пониженном давлении с получением неочищенного коричневатого вязкого вещества ((5*S*)-5-[(1*R*)-1-амино-3-метилбутил]тетрагидрофуран-2-он (гидрохлоридная соль) (5,990 г, 101%); ИЭР-МС *m/z* расчет 171,12593, эксперимент 172,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,46 минуты). Помещали полученное выше вязкое вещество в безводный метанол (150 мл) и добавляли триэтиламин (40 мг, 287,0 ммоль) при 0-4°C (баня лед-вода). Удаляли баню и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. После перемешивания в течение 15 часов (в течение ночи) при указанной температуре удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Помещали остаток в дихлорметан (25 мл) и фильтровали через подложку с целитом (для удаления соли триэтиламин-HCl). Концентрировали фильтрат и очищали путем флэш-хроматографии (2×330 г колонки с силикагелем, 0-15% смеси метанола в дихлорметане в течение 35 минут, целевой пик (отслеживали при помощи ELSD) элюировался примерно при 8% метанола) с получением (5*S*,6*R*)-5-гидрокси-6-изобутилпиперидин-2-она (3,45 г, 70%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,26 (s, 1H), 4,92 (d, *J*=4,0 Гц, 1H), 3,56-3,46 (m, 1H), 3,11 (dtd, *J*=7,7, 4,8, 2,5 Гц, 1H), 2,22 (ddd, *J*=17,5, 8,5, 6,6 Гц, 1H), 2,05 (dt, *J*=17,5, 6,3 Гц, 1H), 1,86-1,71 (m, 2H), 1,64 (dq, *J*=13,1, 6,5 Гц, 1H), 1,31 (ddd, *J*=13,6, 8,5, 5,1 Гц, 1H), 1,22 (ddd, *J*=13,7, 8,2, 5,8 Гц, 1H), 0,87 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 0,84 (d, *J*=6,6 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 171,12593, эксперимент 172,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 0,84 минуты, способ ЖХ А (градиент 1-50%).

Стадия 6: (5*S*,6*R*)-5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-6-изобутилпиперидин-2-он



[00920] В перемешиваемый раствор (5*S*,6*R*)-5-гидрокси-6-изобутилпиперидин-2-она (4 г, 23,36 ммоль) в безводном *N, N*-диметилформамиде (50 мл) добавляли *трет*-бутилхлордиметилсилан (4,27 г, 28,33 ммоль) и имидазол (4,79 г, 70,36 ммоль) в указанном порядке при температуре окружающей среды. Перемешивали полученный прозрачный раствор при указанной температуре в течение 15 часов (в течение ночи). В прозрачную реакционную смесь добавляли воду и солевой раствор (1:1, 40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали прозрачное вязкое вещество путем флэш-хроматографии (220 г, колонка с силикагелем, цикл 30 минут) с получением целевого (5*S*,6*R*)-5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-6-изобутилпиперидин-2-она (5,39 г, 81%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,65 (s, 1H), 3,58 (ddd, *J*=7,8, 5,1, 3,0 Гц, 1H), 3,23-3,12 (m, 1H), 2,47 (ddd, *J*=17,8, 7,6, 6,3 Гц, 1H), 2,32-2,14 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,77-1,66 (m, 1H), 1,65-1,50 (m, 1H), 1,36 (ddd, *J*=13,5, 9,5, 4,0 Гц, 1H), 1,20 (ddd, *J*=14,0, 9,6, 5,0 Гц, 1H), 0,87 (d, *J*=6,5 Гц, 3H), 0,83 (d, *J*=6,5 Гц, 3H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 285,2124, эксперимент 286,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,91 минуты; способ ЖХ А.

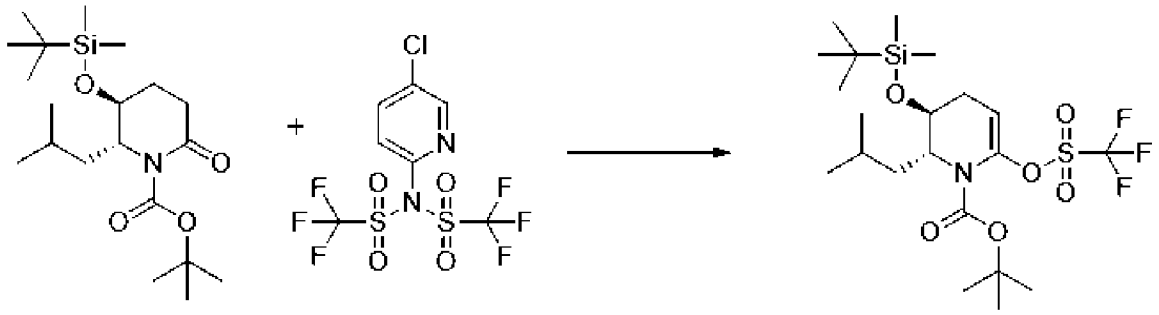
Стадия 7: *трет*-бутил-(2*R*,3*S*)-3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-2-изобутил-6-оксопиперидин-1-карбоксилат



[00921] В перемешиваемый раствор (5*S*,6*R*)-5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-6-изобутилпиперидин-2-она (2,32 г, 8,126 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (40 мл) добавляли *трет*-бутоксикарбонил-*трет*-бутил-карбонат (3,50 г, 16,04 ммоль), затем добавляли DMAP (1,00 г, 8,185 ммоль) при 0-4°C (лед-вода) в атмосфере азота. Удаляли баню и оставляли реакционную смесь нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи (16 часов). Концентрировали смесь при пониженном давлении и очищали неочищенный остаток путем флэш-хроматографии (120 г колонка с силикагелем, 10-65% смеси этилацетата в гексанах в течение 40 минут) с получением *трет*-бутил-(2*R*,3*S*)-3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-2-изобутил-6-оксопиперидин-1-

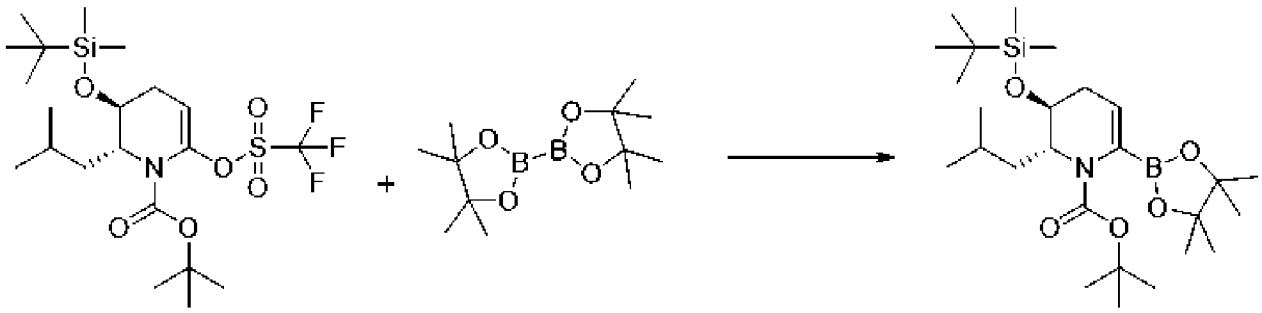
карбоксилата (2,42 г, 77%) в виде бесцветного геля. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,21-4,14 (m, 1H), 3,91 (q, *J*=3,1 Гц, 1H), 2,63 (ddd, *J*=17,7, 10,6, 8,2 Гц, 1H), 2,31 (ddd, *J*=17,5, 7,7, 2,3 Гц, 1H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,55 (ddd, *J*=13,0, 8,4, 6,0 Гц, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,35 (ddd, *J*=14,2, 8,4, 6,0 Гц, 1H), 1,19 (ddd, *J*=14,1, 8,6, 5,9 Гц, 1H), 0,87 (d, *J*=6,7 Гц, 3H), 0,84 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 0,78 (s, 9H), 0,00 (s, 3H), -0,01 (s, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 385,26483, эксперимент 286,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,28 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 8: *трет*-бутил-(2*R*,3*S*)-3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-2-изобутил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат



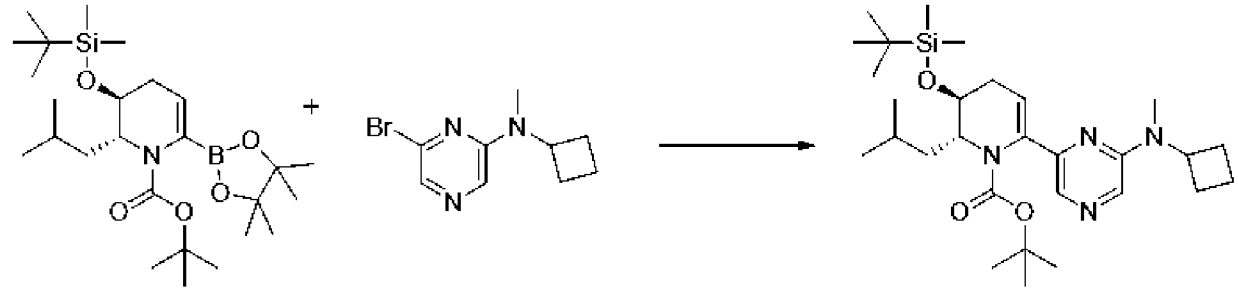
[00922] В раствор *трет*-бутил-(2*R*,3*S*)-3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-2-изобутил-6-оксопиперидин-1-карбоксилата (2,6 г, 6,7425 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) по каплям добавляли 1,0 М LiHMDS в ТГФ (8,5 мл, 1 М, 8,5000 ммоль) при -78°С. Перемешивали реакционную смесь при указанной температуре в течение 0,5 часа. В реакционную смесь по каплям добавляли раствор *N*-(5-хлор-2-пиридил)-1,1,1-трифтор-*N*-(трифторметилсульфонил)метансульфонамида (3,312 г, 8,4343 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл). Затем перемешивали реакционную смесь при -40°С в течение 1 часа. Гасили реакцию насыщенным хлоридом аммония (50 мл), а затем нагревали до к.т. Экстрагировали водный раствор диэтиловым эфиром (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-15% диэтилового эфира в гексане с получением *трет*-бутил-(2*R*,3*S*)-3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-2-изобутил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (3,19 г, 91%) в виде прозрачной жидкости. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 5,12-5,06 (m, 1H), 4,46-4,34 (m, 1H), 3,82-3,77 (m, 1H), 2,31 (dt, *J*=18,9, 4,0, 4,0 Гц, 1H), 2,14 (dd, *J*=19,1, 4,2 Гц, 1H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,46-1,40 (m, 1H), 0,98 (d, *J*=6,3 Гц, 3H), 0,91 (d, *J*=6,7 Гц, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,85-0,79 (m, 1H), 0,16-0,03 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 517,2141, в эксперименте не обнаружено (M+)+; 462,0 $(M-55)^+$; время удерживания: 9,26 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 9: *трет*-бутил-(2*R*,3*S*)-3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-2-изобутил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат



[00923] В герметичную пробирку помещали *трет*-бутил-(2*R*,3*S*)-3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-2-изобутил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (3,19 г, 6,1622 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (2,35 г, 9,2542 ммоль) и карбонат калия (2,567 г, 18,574 ммоль) в безводном диоксане (50 мл). Продували реакционную смесь аргоном в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (433 мг, 0,6169 ммоль) и трифенилфосфин (328 мг, 1,2505 ммоль). Закрывали пробирку и грели при 90°C в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь до к.т. Удаляли твердое вещество, фильтруя через подложку Целита, и промывали диэтиловым эфиром (50 мл). Сушили объединенные фильтраты над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-15% диэтилового эфира в гексане с получением *трет*-бутил-(2*R*,3*S*)-3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-2-изобутил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (1,69 г, 55%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 495,35513, эксперимент 496,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 5,02 минуты; способ ЖХ Т.

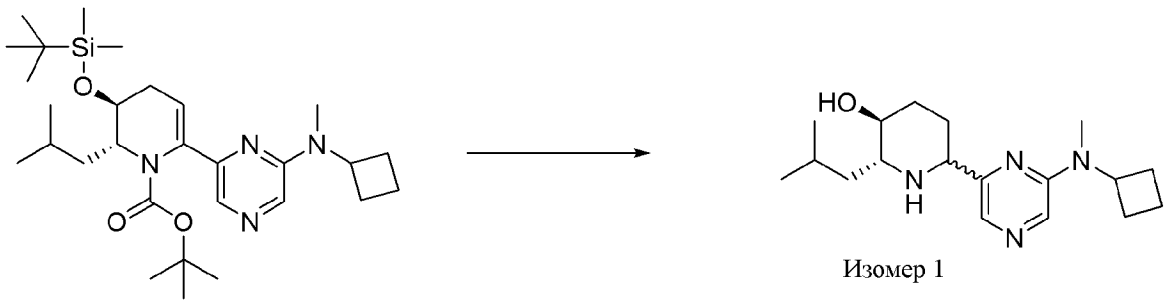
Стадия 10: *трет*-бутил-(2*R*,3*S*)-3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-6-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-2-изобутил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат



[00924] В герметичную пробирку помещали *трет*-бутил-(2*R*,3*S*)-3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-2-изобутил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (1,69 г, 3,4102 ммоль), 6-бром-*N*-циклобутил-*N*-метилпиразин-2-амин (1,25 г, 5,1628 ммоль), гидрат гидроксида цезия (1,16 г, 6,9077 ммоль). Продували реакционную смесь аргоном в течение 30 минут. Добавляли $Pd(OAc)_2$ (44 мг, 0,1960 ммоль) и трис(4-фторфенил)фосфин (113 мг, 0,3573 ммоль). Закрывали пробирку. Грели реакционную смесь при 100°C в течение 2 часов. После охлаждения до к.т. разбавляли реакционную смесь водой (30 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой этилацетатом (2×30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым

раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-20% этилацетата в гексане с получением *трет*-бутил-(2*R*,3*S*)-3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-6-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-2-изобутил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (1,55 г, 83%) в виде желтого геля. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,87 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,63-5,44 (m, 1H), 4,93-4,70 (m, 1H), 4,48 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 4,01-3,83 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,45-2,33 (m, 1H), 2,29-2,10 (m, 5H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,82-1,64 (m, 2H), 1,50-1,35 (m, 2H), 1,30-0,71 (m, 24H), 0,23-0,05 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 530,36523, эксперимент 531,8 $(M+1)^+$; время удерживания: 4,69 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 11: (2*R*,3*S*)-6-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-2-изобутилпиперидин-3-ол, изомер 1

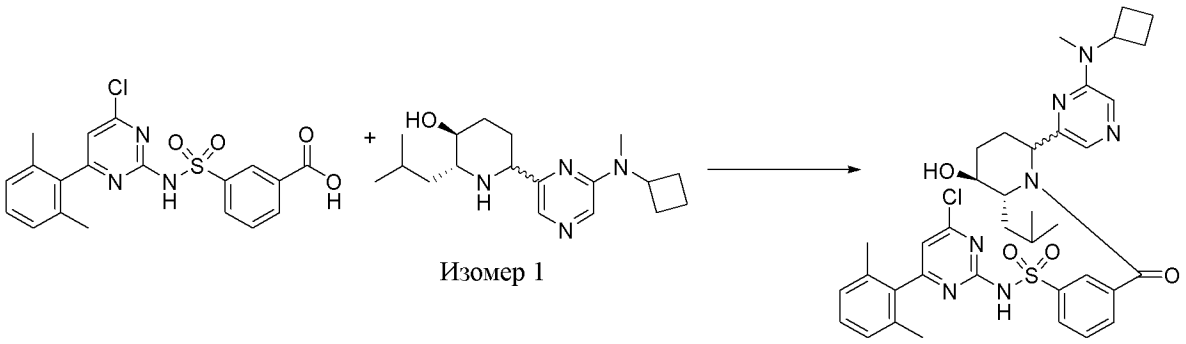


Изомер 1

[00925] В реакционную колбу помещали *трет*-бутил-(2*R*,3*S*)-3-[*трет*-бутил(диметил)-силил]окси-6-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-2-изобутил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (401 мг, 0,7313 ммоль) и 4 н. HCl в диоксане (8 мл, 4 М, 32,000 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 часов. Удаляли все летучие вещества в вакууме с получением неочищенного (2*R*,3*S*)-6-[6-[циклобутил(метил)-амино]пиразин-2-ил]-2-изобутил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ола (гидрохлоридная соль) в виде оранжевого геля. ИЭР-МС *m/z* расчет 316,2263, эксперимент 317,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,06 минуты. Растворяли неочищенное вещество в безводном ТГФ (10 мл). В реакционную смесь добавляли триэтиламин (159,72 мг, 0,22 мл, 1,5784 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (640 мг, 3,0197 ммоль) при к.т. Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1,5 часа. Разбавляли реакционную смесь 2 н. карбонатом натрия (20 мл) и этилацетатом (20 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой этилацетатом (4×20 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-6% смесей метанола в ДХМ (забуференных 0,3% гидроксидом аммония) с получением (2*R*,3*S*)-6-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-2-изобутилпиперидин-3-ола, изомер 1 (212 мг, 91%), в виде желтого геля. ИЭР-МС *m/z* расчет 318,242, эксперимент 319,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,69 минуты. ИЭР-МС *m/z* расчет 316,22632, эксперимент 317,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,06 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 12: *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-[(2*R*,3*S*)-6-[6-

[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-3-гидрокси-2-изобутилпиперидин-1-карбонил]бензолсульфонамид, изомер 1

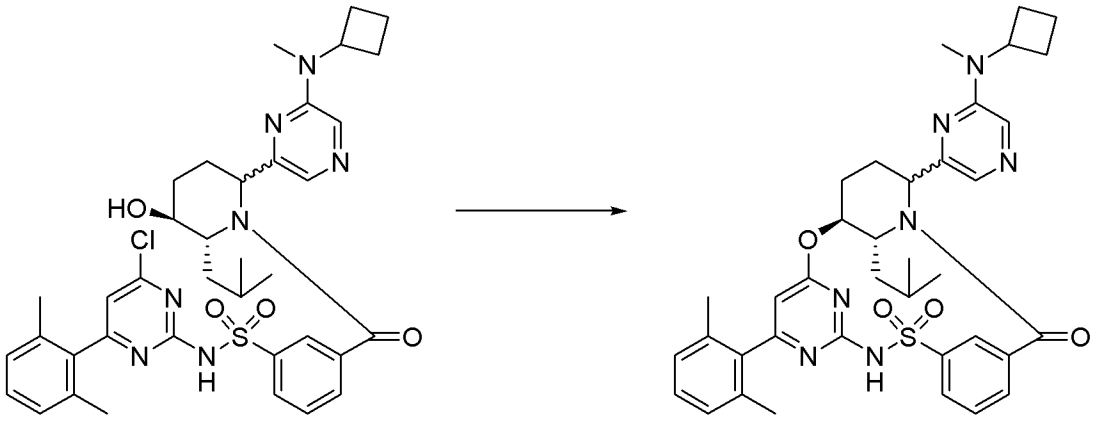


Изомер 1

Изомер 1

[00926] В раствор 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-бензойной кислоты (270 мг, 0,6461 ммоль) в безводном ДХМ (4 мл) добавляли тионилхлорид (6,5240 г, 4 мл, 54,837 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 45°C в течение 2 дней. Удаляли летучие вещества в вакууме с получением хлорангидрида кислоты в виде беловатой пены. Растворяли неочищенный хлорангидрид кислоты в безводном ДХМ (4 мл). По каплям добавляли его в раствор (2*R*,3*S*)-6-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-2-изобутилпиперидин-3-ола, изомер 1 (162 мг, 0,5087 ммоль) и триэтиламина (159,72 мг, 0,22 мл, 1,5784 ммоль) в безводном ДХМ (4 мл) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 часов. Гасили реакцию 10% лимонной кислотой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-50% ацетона в гексане с получением *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-[(2*R*,3*S*)-6-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-3-гидрокси-2-изобутилпиперидин-1-карбонил]бензолсульфонамида, изомер 1 (133 мг, 33%), в виде желтого геля. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,52-8,35 (m, 1H), 8,21 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 8,17-8,06 (m, 1H), 7,99-7,85 (m, 1H), 7,80 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,53-7,34 (m, 1H), 7,23-7,14 (m, 1H), 7,10-7,00 (m, 2H), 6,87-6,76 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,00-4,75 (m, 1H), 4,70-4,52 (m, 1H), 3,99-3,81 (m, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,10-2,84 (m, 3H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,16 (s, 6H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,83-1,62 (m, 4H), 1,22-1,12 (m, 1H), 1,00-0,82 (m, 2H), 0,72 (s, 1H), 0,67-0,56 (m, 1H), 0,56-0,45 (m, 1H), 0,40-0,03 (m, 6H). ИЭР-МС *m/z* расчет 717,2864, эксперимент 718,4 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,5 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 13: (3*S*,22*R*)-6-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-18-(2,6-диметилфенил)-22-изобутил-14,14-диоксо-2-окса-14λ^6-тиа-7,15,17,20-тетраазатетрацикло[14,3.1,13,7,19,13]докоза-1(19),9,11,13(21),16(20),17-гексаен-8-он, изомер 1 (соединение 410)

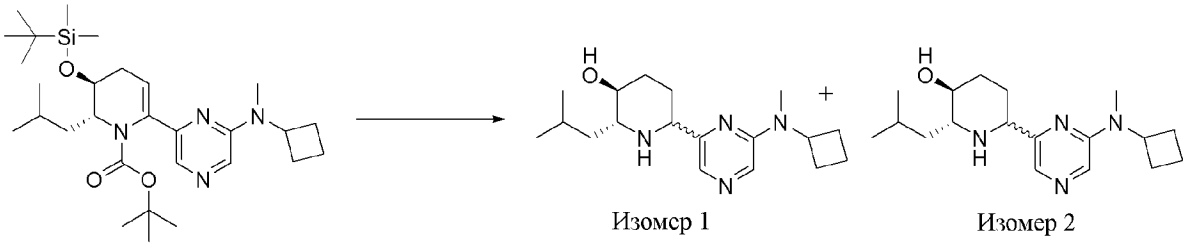


Изомер 1 Изомер 1

[00927] В раствор *N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]-3-[(2*R*,3*S*)-6-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-3-гидрокси-2-изобутилпиперидин-1-карбонил]бензолсульфонамида (133 мг, 0,1852 ммоль) в безводном ДМФА (8,6 мл) добавляли NaH (76 мг, 60% (масс./масс.), 1,9002 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 24 часов. Разбавляли реакционную смесь 10% лимонной кислотой (водн.) (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (5×10 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-100% смесей этилацетата в гексане. Объединяли требуемые фракции и концентрировали в вакууме. Снова очищали остаток путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием 0-100% смесей ацетонитрил-вода (забуференных 0,1% ТФУК) с получением (3*S*,22*R*)-6-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-18-(2,6-диметилфенил)-22-изобутил-14,14-диоксо-2-окса-14λ^6-тиа-7,15,17,20-тетраазатетрацикло[14,3.1,13,7,19,13]докоза-1(19),9,11,13(21),16(20),17-гексаен-8-она (5,9 мг, 4%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,95 (t, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,76 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,60 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,50 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,22 (t, *J*=7,6, 7,6 Гц, 1H), 7,06 (d, *J*=7,8 Гц, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,08-5,95 (m, 1H), 4,63 (p, *J*=8,8, 8,8, 7,9, 7,9 Гц, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,56 (dd, *J*=9,1, 5,9 Гц, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,71-2,55 (m, 1H), 2,51-2,37 (m, 2H), 2,35-2,26 (m, 2H), 2,26-2,14 (m, 3H), 1,95 (s, 5H), 1,85-1,71 (m, 2H), 1,02-0,91 (m, 1H), 0,91-0,80 (m, 2H), 0,40 (d, *J*=6,5 Гц, 3H), -0,08 (d, *J*=6,5 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 681,30975, эксперимент 682,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,77 минуты; способ ЖХ W.

Пример 157: Получение соединения 411

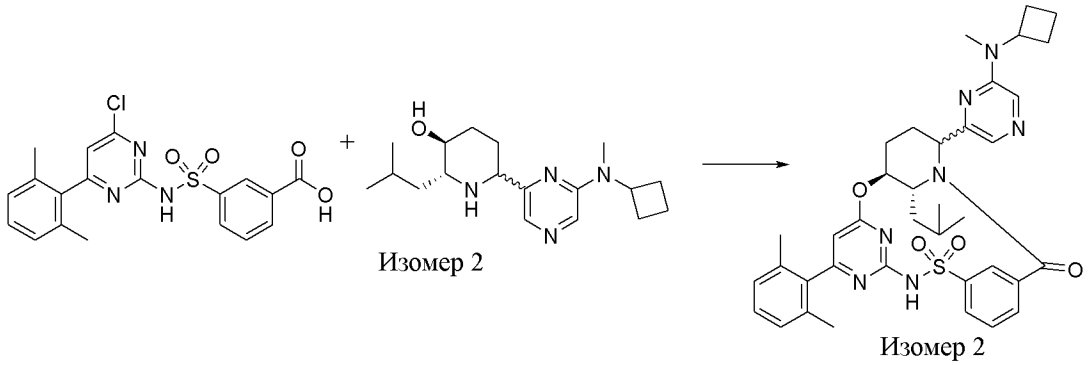
Стадия 1: (2*R*,3*S*)-6-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-2-изобутилпиперидин-3-ол, изомер 1 и изомер 2



[00928] В раствор *трет*-бутил-(2*R*,3*S*)-3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-6-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-2-изобутил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (651 мг, 1,1872 ммоль) в безводном ДХМ (10 мл) добавляли ТФУК (8,8800 г, 6 мл, 77,879 ммоль) при 0°С. Медленно повышали температуру реакционной смеси до к.т. и перемешивали в течение 90 минут. Удаляли летучие вещества в вакууме с получением смеси 6-[(2*R*,3*S*)-3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-2-изобутил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-ил]-*N*-циклобутил-*N*-метилпиразин-2-амина (трифторацетатная соль), ИЭР-МС *m/z* расчет 430,3128, эксперимент 431,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,48 минуты, и (2*R*,3*S*)-6-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-2-изобутил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ола (трифторацетатная соль), ИЭР-МС *m/z* расчет 316,2263, эксперимент 317,3 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,09 минуты, в виде красного геля. Растворяли неочищенное вещество в метаноле (10 мл). В реакционную смесь добавляли боргидрид натрия (269 мг, 7,1103 ммоль) при 0°С. Перемешивали реакционную смесь при указанной температуре в течение 10 минут. Гасили реакцию концентрированной HCl (0,1 мл, 12 М, 1,2000 ммоль) при 0°С. Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. В реакционную смесь добавляли еще одну порцию концентрированной HCl (1 мл, 12 М, 12,000 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. еще 24 часа. Разбавляли реакционную смесь 2 н. водным раствором карбоната натрия (20 мл). Удаляли летучие вещества в вакууме. Экстрагировали водный раствор этилацетатом (5×20 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-8% смесей метанола в ДХМ (забуференных 0,3% гидроксидом аммония) с получением двух следующих диастереомеров в виде желтого геля: Изомер 1: (2*R*,3*S*)-6-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-2-изобутилпиперидин-3-ол (146 мг, 37%), ИЭР-МС *m/z* расчет 318,242, эксперимент 319,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,78 минуты; и изомер 2: (2*R*,3*S*)-6-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-2-изобутилпиперидин-3-ол (121 мг, 32%), ИЭР-МС *m/z* расчет 318,242, эксперимент 319,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,88 минуты, ^{1}Н ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,86 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,73-4,45 (m, 1H), 4,00-3,83 (m, 1H), 3,67-3,44 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,32-2,21 (m, 2H), 2,21-2,13 (m, 2H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,96-1,80 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 4H), 1,64-1,51 (m, 1H), 1,43-1,30 (m, 1H), 0,96 (d, *J*=6,7 Гц, 3H), 0,87 (d, *J*=6,8 Гц, 3H). Способ ЖХ Т.

Стадия 2: (3*S*,22*R*)-6-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-18-(2,6-

диметилфенил)-22-изобутил-14,14-диоксо-2-окса-14λ⁶-тиа-7,15,17,20-тетраазатетрацикло[14,3.1,13,7,19,13]докоза-1(19),9,11,13(21),16(20),17-гексаен-8-он, изомер 2 (соединение 411)



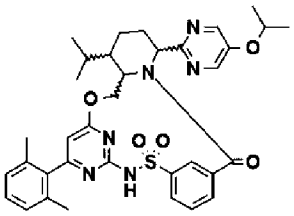
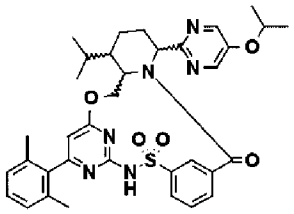
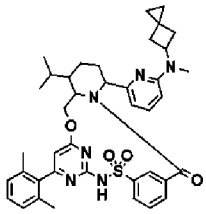
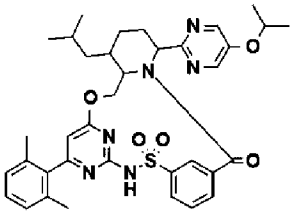
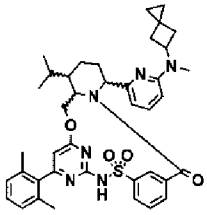
[00929] В реакционную пробирку помещали (2*R*,3*S*)-6-[6-[циклобутил(метил)амино]-пиразин-2-ил]-2-изобутилпиперидин-3-ол, изомер 2 (107 мг, 0,3326 ммоль), и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (157 мг, 0,3757 ммоль) в безводном ТГФ (2,5 мл). В реакционную смесь добавляли *трет*-бутоксид натрия (224 мг, 2,3308 ммоль) при к.т. Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 часа. Гасили реакцию 1 н. HCl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (5×10 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 3-[[4-[[(2*R*,3*S*)-6-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-2-изобутил-3-пиперидил]окси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 699,3203, эксперимент 700,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,55 минуты. Растворяли неочищенное вещество в безводном ДМФА (20 мл). В реакционную смесь добавляли CDMT (177 мг, 1,0081 ммоль) и NMM (202,40 мг, 0,22 мл, 2,0010 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 дней. Гасили реакцию 10% лимонной кислотой (водн.) (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 30-80% смесей этилацетата в гексане. Объединяли требуемые фракции и концентрировали в вакууме. Дополнительно очищали остаток путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием 0-100% смесей ацетонитрила в воде (забуференных 0,1% ТФУК) с получением (3*S*,22*R*)-6-[6-[циклобутил(метил)амино]пиразин-2-ил]-18-(2,6-диметилфенил)-22-изобутил-14,14-диоксо-2-окса-14λ⁶-тиа-7,15,17,20-тетраазатетрацикло[14,3.1,13,7,19,13]докоза-1(19),9,11,13(21),16(20),17-гексаен-8-она (71,6 мг, 31%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,71 (d, *J*=6,7 Гц, 1H), 7,66 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,23 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,10 (d, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,00-5,90 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 3,22-3,17 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,36-2,22 (m, 3H), 2,24-2,11 (m, 6H), 1,95 (s, 6H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,08-0,97 (m, 1H), 0,15 (d, *J*=6,7 Гц, 3H),

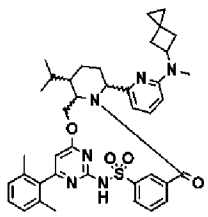
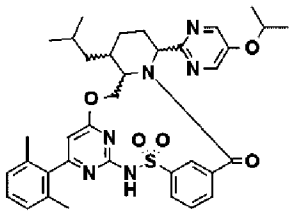
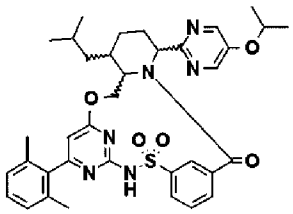
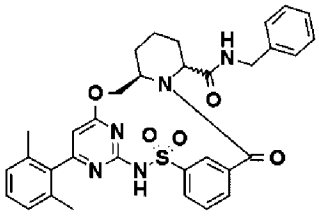
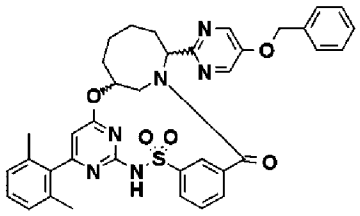
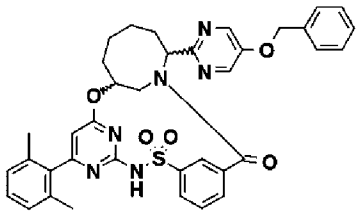
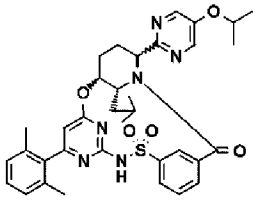
0,01 (d, *J*=6,5 Гц, 3H). ИЭР-МС *m/z* расчет 681,30975, эксперимент 682,6 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,89 минуты; способ ЖХ W.

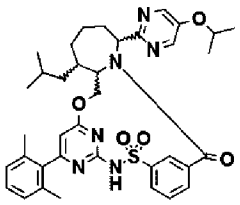
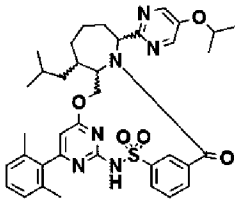
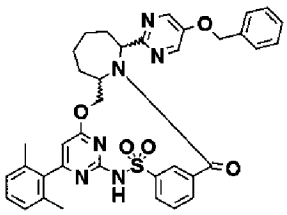
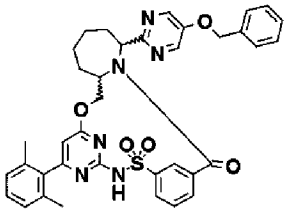
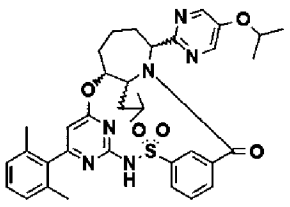
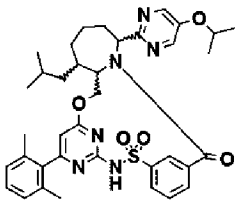
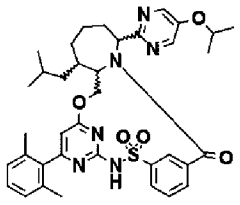
Описание соединений 386-426

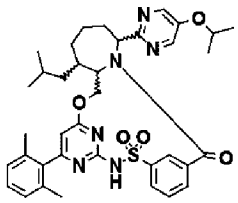
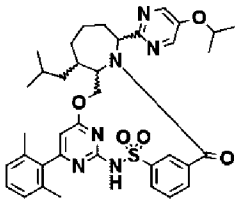
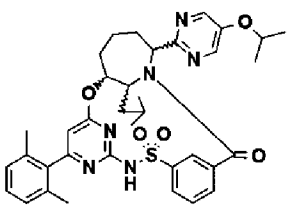
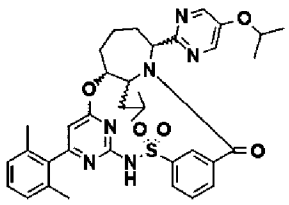
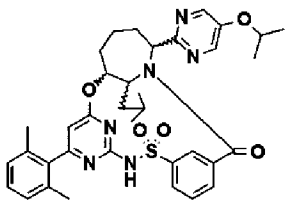
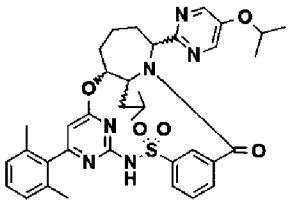
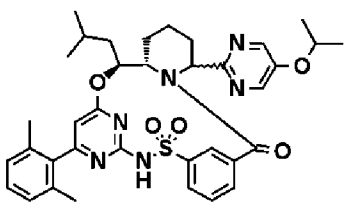
[00930] Соединения, приведенные в **таблице 22** и **таблице 23**, получали способами, описанными в настоящем документе, или получали способами, аналогичными тем, что описаны в настоящем документе, и данные анализа соответствуют указанной структуре.

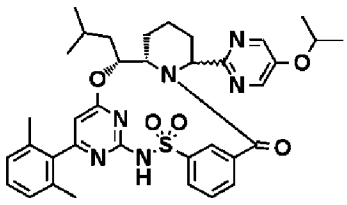
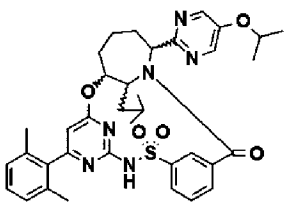
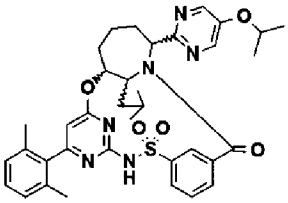
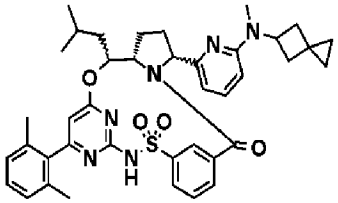
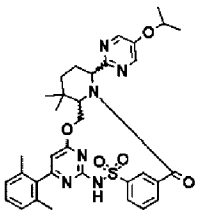
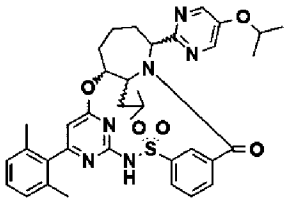
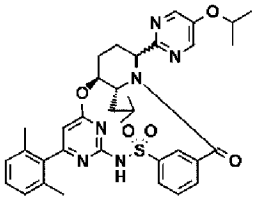
Таблица 22: Данные ЖХМС новых соединений

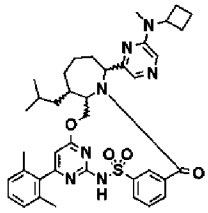
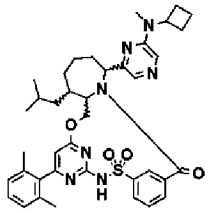
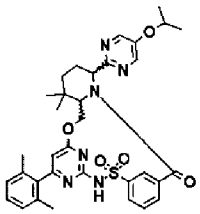
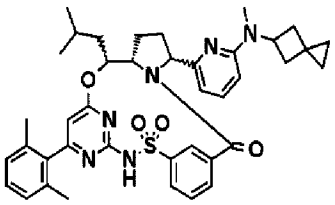
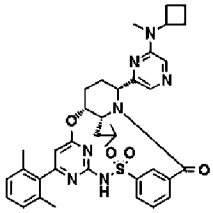
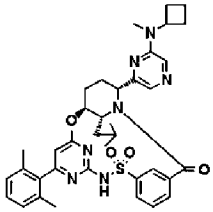
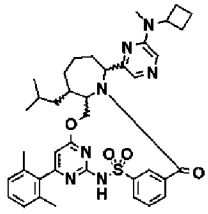
№ соединения	Структура	Rt ЖХМС (мин)	Расчетная масса	M+1	Способ ЖХМС
388		1,97	656,278	657,5	A
389		1,97	656,278	657,5	A
413		1,85	706,33	707,8	A
414		2,06	670,294	671,3	A
390		1,84	706,33	707,4	A

391		1,84	706,33	707,4	A
392		2,06	670,294	671,3	A
393		2,05	670,294	671,3	A
415		2,57	611,22	612,1	W
416		2,01	676,247	677,78	A
417		2,01	676,247	677,83	A
418		1,22	656,278	657,008	A(30-99% gradient)

394		2,19	684,309	685,64	A
395		2,19	684,309	685,81	A
419		2,05	676,247	677,38	A
420		2,07	676,247	677,53	A
404		2,13	670,294	671,71	A
398		2,15	684,309	685,88	A
399		2,15	684,309	685,99	A

396		2,17	684,309	685,77	A
397		2,17	684,309	685,83	A
406		2,03	670,294	671,85	A
407		2,04	670,294	671,63	A
421		2,04	670,294	671,57	A
422		2,04	670,294	671,74	A
423		2,1	670,294	671,68	A

424		2,14	670,294	671,74	A
408		2,11	670,294	671,74	A
409		2,12	670,294	671,68	A
425		1,66	706,33	707,84	A
386		3,38	642,262	643,3	1B
405		2,13	670,294	671,74	A
426		1,86	656,278	657,2	A

400		2,08	709,341	710,81	A
401		2,08	709,341	710,75	A
387		4,61	642,262	643,2	Z
412		1,7	706,33	707,89	A
410		1,96	681,31	682,8	A
411		1,95	681,31	682,8	A
402		1,98	709,341	710,81	A

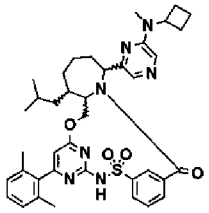
403		1,98	709,341	710,59	A

Таблица 23: Данные ЯМР новых соединений

№ соединения	ЯМР
392	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,70 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 7,68 (d, *J*=98,5 Гц, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,15 (d, *J*=5,9 Гц, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,14 (d, *J*=10,6 Гц, 1H), 4,66 (h, *J*=6,0 Гц, 1H), 3,68 (d, *J*=11,3 Гц, 1H), 3,40 (d, *J*=6,5 Гц, 1H), 2,54 (d, *J*=11,4 Гц, 1H), 2,26-1,72 (m, 11H), 1,50-1,32 (m, 7H), 1,03 (dt, *J*=13,4, 6,6 Гц, 1H), 0,94-0,83 (m, 1H), 0,69 (d, *J*=6,3 Гц, 3H), 0,58 (d, *J*=6,3 Гц, 3H).
393	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,70 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 7,71 (d, *J*=106,9 Гц, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,14 (d, *J*=10,7 Гц, 1H), 4,65 (p, *J*=6,0 Гц, 1H), 3,68 (d, *J*=11,4 Гц, 1H), 3,50-3,30 (m, 1H), 2,54 (d, *J*=11,6 Гц, 1H), 1,99 (d, *J*=126,4 Гц, 11H), 1,40 (t, *J*=5,8 Гц, 7H), 1,03 (t, *J*=7,0 Гц, 1H), 0,93-0,82 (m, 1H), 0,67 (d, *J*=6,4 Гц, 3H), 0,57 (d, *J*=6,3 Гц, 3H).
415	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (t, *J*=6,1 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,38 -7,30 (m, 5H), 7,28-7,17 (m, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,24 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,40 (dd, *J*=14,9, 6,1 Гц, 1H), 4,31 (dd, *J*=15,0, 5,9 Гц, 1H), 4,14 (t, *J*=11,6 Гц, 1H), 3,81 -3,72 (m, 1H), 2,30 (d, *J*=12,9 Гц, 1H), 2,01 (s, 6H), 1,74-1,62 (m, 3H), 1,54-1,45 (m, 1H), 1,41-1,30 (m, 1H).
416	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,89 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,85 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,61 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,46-7,32 (m, 4H), 7,25 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,11 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,52 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,59 (dd, *J*=15,1, 11,3 Гц, 1H), 3,39-3,28 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,21-1,66 (m, 12H).
417	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,16-11,74 (широкий m, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,85 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,62 (t, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,45-7,33 (m, 4H), 7,24 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,11 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,15 (br s, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,57-5,47 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,66-3,50 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,17-1,63 (m, 12H), один сигнал 1H скрыт под пиком воды.
418	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,75 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,21 (t, *J*=7,4 Гц, 1H), 7,07 (d, *J*=7,4 Гц, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,39 (t, *J*=4,2 Гц, 6H), 1,26 (s, 3H), 0,88 (s, 1H), 0,22 (d, *J*=37,7 Гц, 6H).

394	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,86 (app t, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,15 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,76 (app d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,63 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,19 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,01 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,84 (dd, *J*=11,8, 5,2 Гц, 1H), 5,73 (dd, *J*=13,2, 4,5 Гц, 1H), 4,65 (t, *J*=11,9 Гц, 1H), 4,57 (гепт, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,30 (dt, *J*=12,1, 4,8 Гц, 1H), 2,59-2,50 (m, 1H), 1,97 (s, 6H), 1,95-1,60 (m, 6H), 1,36 (d, *J*=6,0 Гц, 6H), 1,34-1,19 (m, 2H), 0,93-0,73 (m, 1H), 0,73-0,66 (m, 6H).
395	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,87 (t, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,13 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,77 (dt, *J*=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,62 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,19 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,02 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,83 (dd, *J*=11,7, 5,3 Гц, 1H), 5,73 (dd, *J*=13,2, 4,5 Гц, 1H), 4,69-4,61 (m, 1H), 4,60-4,53 (m, 1H), 4,35-4,22 (m, 1H), 2,60-2,48 (m, 1H), 2,03-1,84 (m, 9H), 1,78 (t, *J*=9,2 Гц, 2H), 1,68-1,63 (m, 1H), 1,36 (d, *J*=6,1, 1,1 Гц, 6H), 1,25-1,17 (m, 2H), 0,82-0,73 (m, 1H), 0,73-0,58 (m, 6H).
419	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,46-11,49 (широкий m, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,55 (br s, 1H), 7,85 (br s, 1H), 7,64 (br s, 2H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,25 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,70 (dd, *J*=11,9, 5,1 Гц, 1H), 5,48 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,37-4,18 (m, 2H), 2,40-2,26 (m, 1H), 2,20-1,93 (m, 8H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 3H), 1,54-1,45 (m, 1H). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,82 (app t, *J*=1,7 Гц, 1H), 8,46 (s, 2H), 7,93 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,77 (app d, *J*=7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,59 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,46-7,32 (m, 5H), 7,22 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,04 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,85 (dd, *J*=12,6, 4,8 Гц, 1H), 5,73 (dd, *J*=11,0, 4,6 Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,56-4,47 (m, 1H), 4,42 (app q, *J*=11,6 Гц, 1H), 2,61-2,51 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 7H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,76-1,65 (m, 3H), 1,57-1,49 (m, 1H).
420	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,44-11,72 (широкий m, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,55 (br s, 1H), 7,93-7,79 (br m, 1H), 7,64 (br s, 2H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,25 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,26 (br s, 1H), 5,70 (dd, *J*=11,9, 5,1 Гц, 1H), 5,54-5,43 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,36-4,13 (m, 2H), 2,42-2,24 (m, 1H), 2,20-1,91 (m, 8H), 1,86-1,71 (m, 1H), 1,70-1,43 (m, 4H).
404	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,04 (широкий s, 1H), 8,68-8,56 (m, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,06 (dt, *J*=7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,66 (dt, *J*=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,58 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,19 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,04 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,07 (s, 1H), 5,68 (dd, *J*=13,1, 6,4 Гц, 1H), 5,48 (dt, *J*=10,9, 5,1 Гц, 1H), 4,60 (гепт, *J*=6,6 Гц, 1H), 4,12 (dd, *J*=8,7, 4,7 Гц, 1H), 2,83 (dt, *J*=14,8, 7,3 Гц, 1H), 2,30-2,16 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 1H), 2,00-1,88 (m, 7H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,42-1,33 (m, 6H), 1,25 (dd, *J*=13,9, 10,6 Гц, 1H), 0,63 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 0,06 (d, *J*=6,5 Гц, 3H).

396	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,82 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,13 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,71 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,53 (широкий s, 1H), 7,14 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,96 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,09 (s, 1H), 5,85 (dd, *J*=11,7, 5,2 Гц, 1H), 5,71 (dd, *J*=13,1, 4,4 Гц, 1H), 4,73-4,50 (m, 2H), 4,29 (dt, *J*=12,1, 4,9 Гц, 1H), 2,52 (dt, *J*=14,3, 4,0 Гц, 1H), 2,02-1,84 (m, 9H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,36 (d, *J*=6,0 Гц, 6H), 1,30-1,18 (m, 2H), 0,82-0,75 (m, 1H), 0,74-0,65 (m, 6H).
397	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,84 (s, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,19 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,74 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,62 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,17 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,98 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,85 (dd, *J*=11,7, 5,2 Гц, 1H), 5,71 (dd, *J*=13,2, 4,5 Гц, 1H), 4,64 (t, *J*=11,9 Гц, 1H), 4,57 (h, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,29 (dt, *J*=12,1, 4,9 Гц, 1H), 2,53 (dt, *J*=15,2, 5,2 Гц, 1H), 2,07-1,83 (m, 9H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,67 (dd, *J*=11,7, 5,6 Гц, 1H), 1,36 (d, *J*=6,0 Гц, 6H), 1,28 (dt, *J*=14,5, 5,2 Гц, 2H), 0,85-0,76 (m, 1H), 0,75-0,67 (m, 6H).
406	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,95 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,05 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 7,67 (широкий s, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,17 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,01 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,06 (s, 1H), 5,81 (dt, *J*=11,6, 4,5 Гц, 1H), 5,29 (t, *J*=5,0 Гц, 1H), 4,56 (p, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,39-4,24 (m, 1H), 2,54-2,31 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,97 (s, 6H), 1,94-1,82 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 1H), 1,51-1,38 (m, 1H), 1,39-1,31 (m, 6H), 0,81 (d, *J*=6,5 Гц, 3H), 0,32 (d, *J*=6,3 Гц, 3H).
407	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,94 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,03 (широкий s, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,46 (br s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,86-5,71 (m, 1H), 5,34-5,19 (m, 1H), 4,56 (гепт, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,39-4,25 (m, 1H), 2,56-2,34 (m, 2H), 2,14-2,02 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 7H), 1,82-1,65 (m, 2H), 1,58-1,52 (m, 1H), 1,52-1,41 (m, 1H), 1,39-1,32 (m, 6H), 0,81 (d, *J*=6,4 Гц, 3H), 0,32 (d, *J*=6,2 Гц, 3H).
421	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,94 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,09-7,97 (широкий m, 1H), 7,70-7,61 (br m, 1H), 7,45 (br s, 1H), 7,16 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,00 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,81 (dt, *J*=11,8, 4,5 Гц, 1H), 5,28 (t, *J*=4,9 Гц, 1H), 4,56 (гепт, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,32 (dt, *J*=7,8, 3,3 Гц, 1H), 2,54-2,32 (m, 2H), 2,14-2,03 (m, 1H), 1,96 (s, 6H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,61-1,49 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,38-1,31 (m, 6H), 0,81 (d, *J*=6,4 Гц, 3H), 0,32 (d, *J*=6,3 Гц, 3H).
422	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,92 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 7,99 (широкий s, 1H), 7,60 (br s, 1H), 7,40 (br s, 1H), 7,18-7,08 (m, 1H), 6,98 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,02 (s, 1H), 5,80 (dt, *J*=9,5, 4,3 Гц, 1H), 5,27 (t, *J*=4,8 Гц, 1H), 4,56 (гепт, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,37-4,27 (m, 1H), 2,54-2,34 (m, 2H), 2,11-2,01 (m, 1H), 2,01-1,80 (m, 8H), 1,72 (s, 2H), 1,60-1,51 (m, 1H), 1,51-1,41 (m, 1H), 1,38-1,31 (m, 6H), 0,81 (d, *J*=6,4 Гц, 3H), 0,32 (d, *J*=6,2 Гц, 3H).

423	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,74-8,68 (m, 1H), 8,43 (s, 2H), 7,74 (d, *J*=7,0 Гц, 1H), 7,50 (t, *J*=7,6 Гц, 1H) перекрывается с 7,47-7,41 (m, 1H), 7,25 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,09 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,17 (t, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,95-5,74 (m, 1H), 4,63 (гепт, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,00-3,81 (m, 1H), 2,55-2,41 (m, 1H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,06 (s, 6H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,82-1,69 (m, 1H), 1,68-1,56 (m, 1H), 1,56-1,45 (m, 1H), 1,41 (d, *J*=2,8 Гц, 3H), 1,40 (d, *J*=2,7 Гц, 3H), 1,38-1,29 (m, 1H), 0,78 (d, *J*=6,5 Гц, 3H), 0,65 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 0,56-0,41 (m, 1H).
424	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,76 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 7,95 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,80 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,62 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,21 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,07 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,44 (dd, *J*=6,6, 2,6 Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,97 (dd, *J*=11,3, 4,8 Гц, 1H), 4,64 (гепт, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,49 (t, *J*=11,3 Гц, 1H), 3,21-3,07 (m, 1H), 2,57-2,40 (m, 2H), 2,05 (s, 6H), 1,99-1,86 (m, 1H), 1,84-1,73 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,58-1,49 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 6H), 0,92-0,79 (m, 2H), 0,74 (d, *J*=6,1 Гц, 3H), 0,58 (d, *J*=6,3 Гц, 3H).
408	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,65-8,61 (m, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,05 (dt, *J*=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,66 (dt, *J*=7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,58 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,20 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,04 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,68 (dd, *J*=13,1, 6,4 Гц, 1H), 5,48 (dt, *J*=11,5, 5,0 Гц, 1H), 4,60 (гепт, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,12 (dd, *J*=8,6, 4,8 Гц, 1H), 2,83 (dt, *J*=14,7, 7,3 Гц, 1H), 2,27-2,16 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 1H), 2,02-1,88 (m, 7H), 1,88-1,77 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,45-1,34 (m, 6H), 1,32-1,19 (m, 1H), 0,63 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 0,06 (d, *J*=6,5 Гц, 3H).
409	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,63 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,06 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,67 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,59 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,20 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,05 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,68 (dd, *J*=13,1, 6,3 Гц, 1H), 5,49 (dt, *J*=11,7, 5,0 Гц, 1H), 4,60 (гепт, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,13 (dd, *J*=8,7, 4,8 Гц, 1H), 2,83 (dt, *J*=14,7, 7,2 Гц, 1H), 2,29-2,17 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H), 2,02-1,91 (m, 7H), 1,86-1,60 (m, 4H), 1,42-1,34 (m, 6H), 1,26 (dd, *J*=13,8, 10,6 Гц, 1H), 0,64 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 0,06 (s, 3H).
425	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,97 (s, 1H), 7,90 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 7,77 (t, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,65-7,50 (m, 2H), 7,28 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,01-6,80 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,15 (t, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,03-4,83 (m, 2H), 4,36 (t, *J*=10,7 Гц, 1H), 3,64-3,33 (m, 5H), 2,68-2,54 (m, 2H), 2,53-2,38 (m, 2H), 2,25-2,03 (m, 8H), 2,02-1,87 (m, 2H), 1,77-1,56 (m, 1H), 1,04-0,95 (m, 3H), 0,95-0,81 (m, 3H), 0,68-0,57 (m, 2H), 0,57-0,43 (m, 2H)
386	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,19-12,73 (m, 1H), 8,63 (s, 2H), 8,44 (br. s., 1H), 7,89 (br. s., 1H), 7,69 (br. s., 2H), 7,29-7,19 (m, 1H), 7,10 (d, *J*=7,1 Гц, 2H), 6,13 (d, *J*=4,6 Гц, 2H), 4,85 (квин, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,69 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 3,48-3,35 (m, 2H), 2,71-2,63 (m, 1H, перекрывается с сателлитным пиком-D_6), 2,14-1,92 (m, 8H), 1,33 (m, 7H), 0,84 (s, 3H), 0,79 (s, 3H).

405	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,04 (широкий s, 1H), 8,66-8,58 (m, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,06 (dt, *J*=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,58 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,19 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,04 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,07 (s, 1H), 5,68 (dd, *J*=13,1, 6,3 Гц, 1H), 5,53-5,39 (m, 1H), 4,60 (гепт, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,12 (dd, *J*=8,6, 4,8 Гц, 1H), 2,90-2,76 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 1H), 2,02-1,91 (m, 7H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,44-1,35 (m, 6H), 1,25 (dd, *J*=14,0, 10,5 Гц, 1H), 0,63 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 0,06 (d, *J*=6,5 Гц, 3H).
426	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,31 (s, 1H), 8,71 (t, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,42 (s, 2H), 7,80 (dt, *J*=7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,71 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,55 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,24 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,07 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,27 (d, *J*=5,4 Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,04-5,92 (m, 1H), 4,63 (гепт, *J*=6,1 Гц, 1H), 3,37-3,24 (m, 1H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,38-2,22 (m, 3H), 2,01 (s, 6H), 1,39 (d, *J*=6,5 Гц, 3H), 1,37 (d, *J*=6,5 Гц, 3H), 1,27-1,14 (m, 1H), 0,36-0,28 (m, 1H), 0,26 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 0,24-0,17 (m, 1H), 0,15 (d, *J*=6,4 Гц, 3H).
400	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,68-8,63 (m, 1H), 7,92 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (dt, *J*=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,59 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,22 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,08 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,71 (dd, *J*=11,7, 5,4 Гц, 1H), 5,58-5,46 (m, 1H), 4,89 (t, *J*=11,8 Гц, 1H), 4,49 (p, *J*=8,4 Гц, 1H), 4,40 (dt, *J*=11,2, 5,0 Гц, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,39-2,28 (m, 2H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,16-2,08 (m, 2H), 2,05 (s, 6H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,80-1,69 (m, 3H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,27-1,10 (m, 2H), 0,83-0,71 (m, 1H), 0,68-0,60 (m, 6H).
401	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,66 (s, 1H), 7,93 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,59 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,22 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,08 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,28 (s, 1H), 5,71 (dd, *J*=11,6, 5,4 Гц, 1H), 5,57-5,46 (m, 1H), 4,89 (t, *J*=11,8 Гц, 1H), 4,49 (p, *J*=8,4 Гц, 1H), 4,44-4,32 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,38-2,29 (m, 2H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,17-2,08 (m, 2H), 2,05 (s, 6H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,80-1,69 (m, 3H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,25-1,12 (m, 2H), 0,84-0,72 (m, 1H), 0,70-0,57 (m, 6H).
387	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,95 (br. s, 1H), 8,63 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 7,89 (br. s, 1H), 7,69 (br. s, 2H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,10 (d, *J*=7,3 Гц, 2H), 6,13 (d, *J*=4,4 Гц, 2H), 4,85 (spt, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,69 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 3,47-3,35 (m, 2H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,17-1,86 (m, 8H), 1,40-1,29 (m, 7H), 0,84 (s, 3H), 0,79 (s, 3H).
412	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 14,48 (широкий s, 1H), 10,57 (br s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 7,42 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,32 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,14 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,03 (br s, 1H), 6,85 (br s, 1H), 6,72 (br s, 1H), 6,28-5,67 (m, 3H), 5,05-4,86 (m, 1H), 3,84 (br s, 1H), 3,42 (br s, 3H), 2,61-2,49 (m, 2H), 2,42 (br s, 2H), 2,30-1,88 (m, 9H), 1,62 (br s, 2H), 1,47-1,30 (br m, 1H), 1,16-0,94 (m, 3H), 0,87 (br s, 3H), 0,64-0,53 (m, 2H), 0,53-0,34 (m, 2H).

410	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,97 (app t, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,05-6,01 (m, 1H), 4,65 (p, 1H), 4,18-4,14 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,58-2,34 (m, 3H), 2,32-2,15 (m, 4H), 1,95 (s, 6H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,02-0,93 (m, 1H), 0,91-0,84 (m, 2H), 0,40 (d, 3H), -0,05 (d, 3H).
411	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,70 (app t, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (app d, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,16 (s, 1H), 6,16-6,12 (m, 1H), 6,04-5,93 (m, 1H), 4,64 (p, 1H), 3,34-3,23 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,93-2,86 (m, 1H), 2,37-2,19 (m, 7H), 2,02 (s, 6H), 1,86-1,75 (m, 2H), 1,12-1,04 (m, 1H), 0,38-0,27 (m, 1H), 0,24 (d, 3H), 0,21-0,13 (m, 1H), 0,12 (d, 3H).

Данные биологической активности соединений 386-426

Исследование HBE

1. **Исследование токов короткого замыкания, опосредованных CFTR, в камере Уссинга**

[00931] Эксперименты в камере Уссинга проводили с использованием клеток бронхиального эпителия человека (HBE), выделенных у субъектов с CF, гетерозиготных в отношении F508del и мутации с минимальной функцией CFTR (F508del/MF-HBE), и культивированных как описано ранее (Neuberger T, Burton B, Clark H, Van Goor F Methods Mol Biol 2011:741:39-54). Через четыре дня удаляли среду из верхней части культуры и выращивали клетки на границе раздела водной и воздушной сред в течение >14 дней перед применением. Это приводило к образованию монослоя из полностью дифференцированных цилиндрических клеток, на которых присутствовали реснички, что является характерным признаком бронхиального эпителия дыхательных путей человека.

[00932] Для выделения тока короткого замыкания, опосредованного CFTR (I_{SC}), помещали клетки F508del/MF-HBE, выращенные на вкладышах для культивирования клеток Costar® Snapwell™, в камеру Уссинга и измеряли трансэпителиальный I_{SC} в условиях регистрации с фиксацией потенциала ($V_{удерж.}$=0 мВ) при 37°C. Базолатеральный раствор содержал (в мМ) 145 NaCl, 0,83 K_2HPO_4, 3,3 KH_2PO_4, 1,2 $MgCl_2$, 1,2 $CaCl_2$, 10 глюкозу, 10 HEPES (pH доводили до 7,4 при помощи NaOH), а апикальный раствор содержал (в мМ) 145 глюконат Na, 1,2 $MgCl_2$, 1,2 $CaCl_2$, 10 глюкозу, 10 HEPES (pH доводили до 7,4 при помощи NaOH) и 30 мкМ амилорида для блокирования эпителиальных натриевых каналов. На апикальную поверхность добавляли форсколин (20 мкМ) для активации CFTR, затем в верхнюю часть добавляли коктейль ингибиторов CFTR, состоящий из BPO, GlyH-101 и ингибитора CFTR 172 (каждый в конечной концентрации в исследуемой смеси 20 мкМ) для специфического выделения токов CFTR. Определяли опосредованный CFTR I_{SC} (мкА/см^2) для каждого условия на основании максимального ответа форсколина на стационарный ток после ингибирования.

2. **Идентификация соединений-корректоров**

[00933] Определяли активность соединений-корректоров CFTR в отношении I_{SC}, опосредованного CFTR, в исследованиях в камере Уссинга, как описано выше. Клеточные культуры F508del/MF-HBE либо инкубировали с соединениями-корректорами в заданном диапазоне концентраций в комбинации с 1 мкМ ивакафтором, либо инкубировали с соединениями-корректорами в одной фиксированной концентрации 10 мкМ в комбинации с 1 мкМ ивакафтором в течение 18-24 часов при 37°C и в присутствии 20% человеческой сыворотки. Концентрацию соединений-корректоров, используемых в комбинации с 1 мкМ ивакафтором во время 18-24-часовой инкубации, поддерживали на постоянном уровне на протяжении измерения I_{SC}, опосредованного CFTR, в камере Уссинга для подтверждения наличия соединений на протяжении всего эксперимента. Эффективность и активность предполагаемых корректоров F508del сравнивали со значениями известного корректора Вертекс, (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2,0.2,1]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ^6-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17,3.1,111,14,05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, в комбинации с 18 мкМ тезакафтором и 1 мкМ ивакафтором.

Исследование HBE2

1. **Исследование токов короткого замыкания, опосредованных CFTR, в камере Уссинга**

[00934] Эксперименты в камере Уссинга проводили с использованием клеток бронхиального эпителия человека (HBE), выделенных у субъектов с CF, гетерозиготных в отношении F508del и мутации с минимальной функцией CFTR (F508del/MF-HBE), и культивированных как описано ранее (Neuberger T, Burton B, Clark H, Van Goor F Methods Mol Biol 2011:741:39-54). Через четыре дня удаляли среду из верхней части культуры и выращивали клетки на границе раздела водной и воздушной сред в течение >14 дней перед применением. Это приводило к образованию монослоя из полностью дифференцированных цилиндрических клеток, на которых присутствовали реснички, что является характерным признаком бронхиального эпителия дыхательных путей человека.

[00935] Для выделения тока короткого замыкания, опосредованного CFTR (I_{SC}), помещали клетки F508del/MF-HBE, выращенные на вкладышах для культивирования клеток Costar® Snapwell™, в камеру Уссинга и измеряли трансэпителиальный I_{SC} в условиях регистрации с фиксацией потенциала ($V_{удерж.}$=0 мВ) при 37°C. Базолатеральный раствор содержал (в мМ) 145 NaCl, 0,83 K_2HPO_4, 3,3 KH_2PO_4, 1,2 $MgCl_2$, 1,2 $CaCl_2$, 10 глюкозу, 10 HEPES (pH доводили до 7,4 при помощи NaOH), а апикальный раствор содержал (в мМ) 145 глюконат Na, 1,2 $MgCl_2$, 1,2 $CaCl_2$, 10 глюкозу, 10 HEPES (pH доводили до 7,4 при помощи NaOH) и 30 мкМ амилорида для блокирования эпителиальных натриевых каналов. На апикальную поверхность добавляли форсколин (20 мкМ) для активации CFTR, затем в верхнюю часть добавляли коктейль ингибиторов CFTR, состоящий из BPO, GlyH-101 и ингибитора CFTR 172 (каждый в конечной концентрации в исследуемой смеси 20 мкМ) для специфического выделения токов CFTR. Определяли

опосредованный CFTR I_{SC} (мкА/см^2) для каждого условия на основании максимального ответа форсколина на стационарный ток после ингибирования.

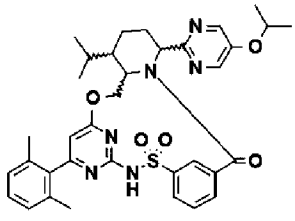
2. **Идентификация соединений-корректоров**

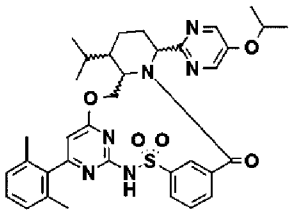
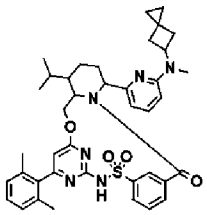
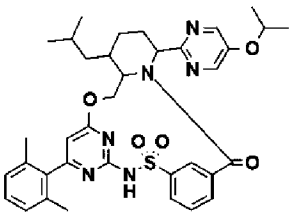
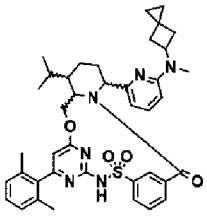
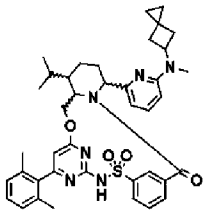
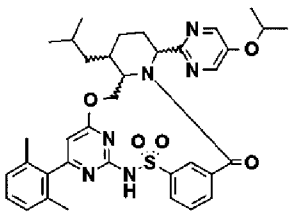
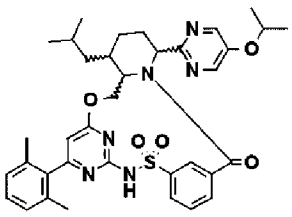
[00936] Определяли активность соединений-корректоров CFTR в отношении I_{SC}, опосредованного CFTR, в исследованиях в камере Уссинга, как описано выше. Клеточные культуры F508del/MF-HBE либо инкубировали с соединениями-корректорами в заданном диапазоне концентраций в комбинации с 44 нМ (6*R*,12*R*)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-олом, либо инкубировали с соединениями-корректорами в одной фиксированной концентрации 1 и 3 мкМ в комбинации с 44 нМ (6*R*,12*R*)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-олом в течение 18-24 часов при 37°C и в присутствии 20% человеческой сыворотки. Концентрацию соединений-корректоров, используемых в комбинации с 44 нМ (6*R*,12*R*)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторометил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-олом во время 18-24-часовой инкубации, поддерживали на постоянном уровне на протяжении измерения I_{SC}, опосредованного CFTR, в камере Уссинга для подтверждения наличия соединений на протяжении всего эксперимента. Эффективность и активность предполагаемых корректоров F508del сравнивали со значениями известного корректора Вертекс, (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2,0.2,1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ^6-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17,3.1,111,14,05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, в комбинации с 18 мкМ тезакафтором и 1 мкМ ивакафтором.

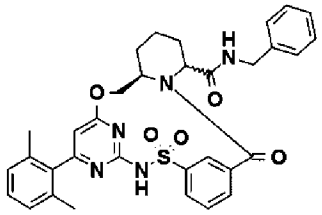
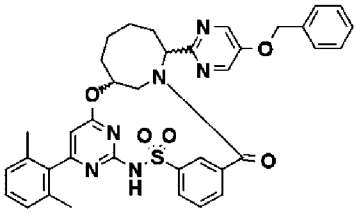
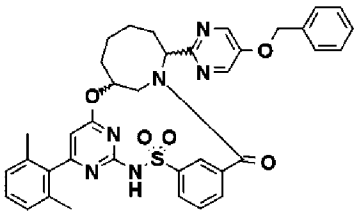
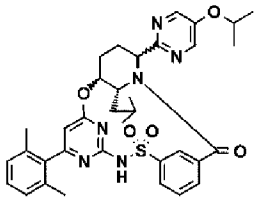
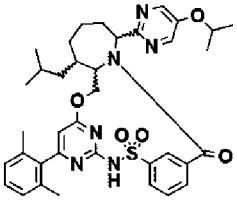
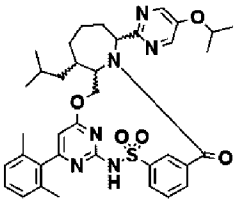
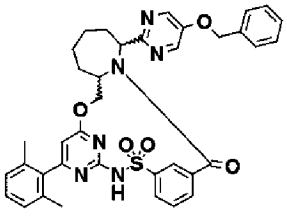
Таблица с данными биологической активности

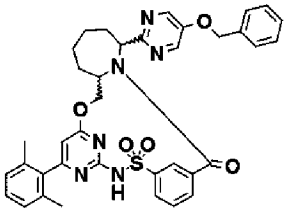
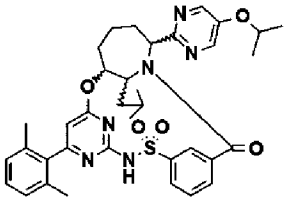
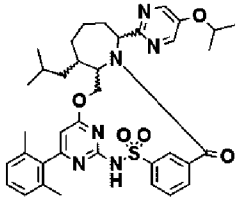
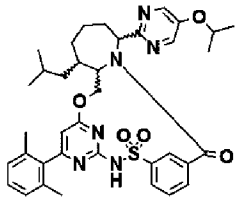
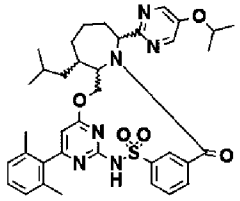
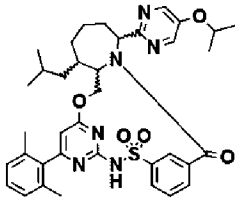
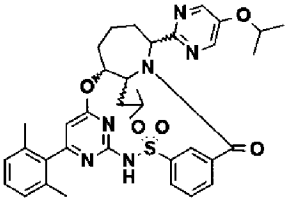
[00937] В **таблице 24** представлены значения активности модуляции CFTR для типовых соединений согласно изобретению, полученные в одном или более исследованиях, описанных в настоящем документе (EC_{50}: +++ соответствует <1 мкМ; ++ соответствует 1-<3 мкМ; + соответствует 3-<30 мкМ; и НО обозначает «не обнаружено в исследовании». Активность, %: +++ соответствует >60%; ++ соответствует 30-60%; + соответствует <30%).

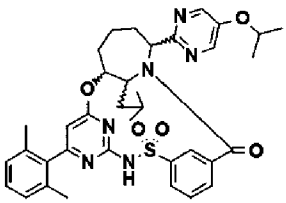
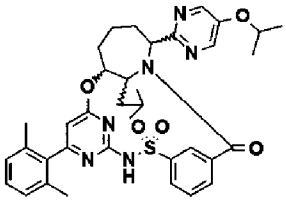
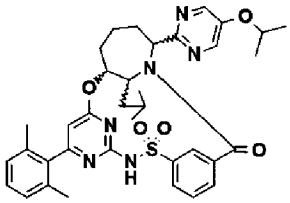
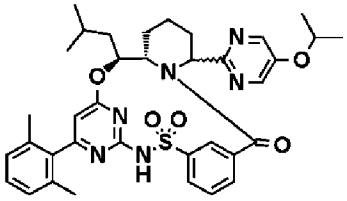
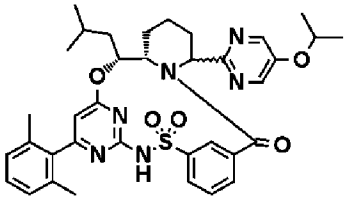
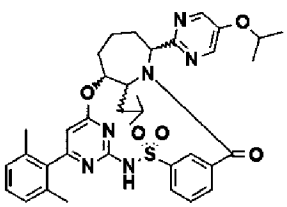
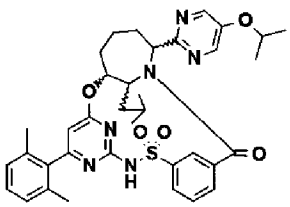
Таблица 24. Данные биологической активности соединений 386-426

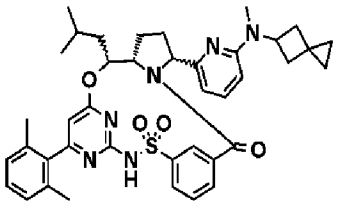
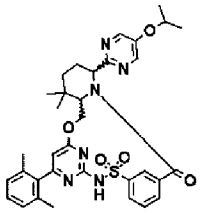
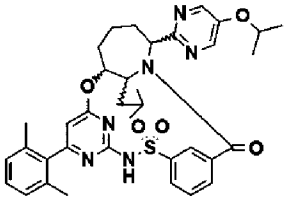
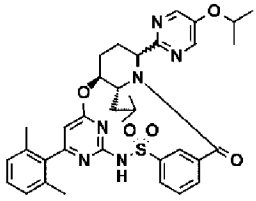
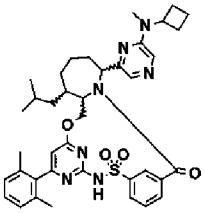
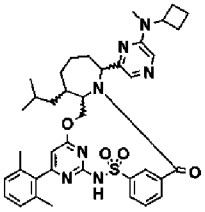
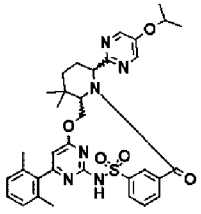
№ соединения	Структура	HBE, EC_{50} (мкМ)	HBE, max активность (%)	HBE, активность при 10 мкМ (%)	HBE2, активность при 3 мкМ (%)
388		+++	+++		

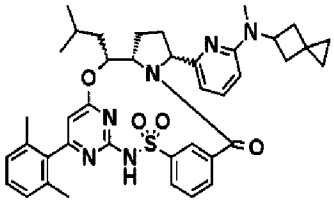
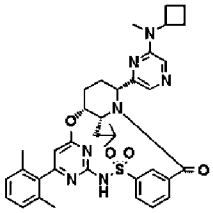
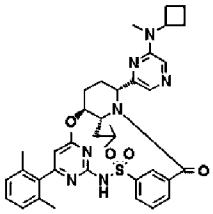
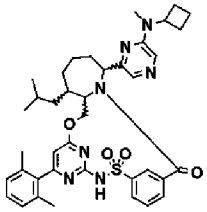
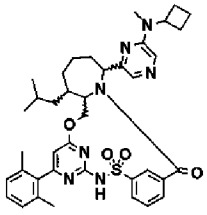
389		++	+		
413					
414				+++	
390				+++	
391				++	
392				++	
393				+++	+++

415					++
416					++
417					+
418					+
394					+++
395					++
419					++

420					+
404					++
398					+++
399					+
396					+
397					+++
406					+++

407					+
421					+++
422					+
423					++
424					++
408					+++
409					+

425					++
386					+
405					+++
426					++
400					+++
401					++
387					+++

412					++
410					+++
411					++
402					+++
403					

VIII. **Синтез (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола**

Общие способы

[00938] Если не утверждается иное, реагенты и исходные вещества получали из коммерческих источников и использовали без очистки.

[00939] Спектры протонного и углеродного ЯМР получали либо на спектрометре Bruker Biospin DRX 400 МГц FTЯМР, эксплуатируемом при резонансной частоте для ^{1}H и ^{13}C, составляющей 400 и 100 МГц, соответственно, либо на 300 МГц ЯМР-спектрометре. Одномерные протонные и углеродные спектры получали с использованием широкополосного зонда для наблюдения (BBFO) с вращением образца с частотой 20 Гц при цифровом разрешении 0,1834 и 0,9083 Гц/точка соответственно. Все протонные и углеродные спектры получали при контролируемой температуре 30°C с использованием

стандартных, ранее опубликованных последовательностей импульсов и традиционных параметров обработки.

[00940] ЯМР-спектры (1D и 2D) также получали на спектрометре Bruker AVNEO 400 МГц, эксплуатируемом при 400 МГц и 100 МГц, соответственно, оборудованном 5 мм мультиядерным зондом Iprobe.

[00941] ЯМР-спектры также получали на приборе ЯМР Varian Mercury при 300 МГц для ^{1}H с применением угла импульса 45 градусов, ширины спектра 4800 Гц и 28860 точек значений. FID заполняли нулями до 32 тыс. точек, а перед преобразованием Фурье применяли уширение линии в 0,3 Гц. ^{19}F ЯМР-спектр получали при 282 МГц с применением угла импульса 30 градусов, ширины спектра 100 кГц и 59202 точек значений. FID заполняли нулями до 64 тыс. точек, а перед преобразованием Фурье применяли уширение линии в 0,5 Гц.

[00942] ЯМР-спектры также получали на приборе ЯМР Bruker Avance III HD при 400 МГц для ^{1}H с применением угла импульса 30 градусов, ширины спектра 8000 Гц и 128 тыс. точек значений. FID заполняли нулями до 256 тыс. точек, а перед преобразованием Фурье применяли уширение линии в 0,3 Гц. ^{19}F ЯМР-спектр получали при 377 МГц с применением угла импульса 30 град., ширины спектра 89286 кГц и 128 тыс. точек значений. FID заполняли нулями до 256 тыс. точек, а перед преобразованием Фурье применяли уширение линии в 0,3 Гц.

[00943] Спектры ЯМР также получали на приборе Bruker AC 250МГц, оборудованном: 5 мм зондом QNP(H1/C13/F19/P31) (тип: 250-SB, сер.№: 23055/0020) или на приборе Varian 500МГц, оборудованном ID PFG, 5 мм зондом 50-202/500 МГц (модель/№ партии 99337300).

[00944] Если в последующих примерах не утверждается обратное, то конечную чистоту соединений определяли путем обращенно-фазовой СВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC BEH C_{18} (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350) и цикла с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы B в течение 3,0 минуты. Подвижная фаза A=H_2O (0,05% CF_3CO_2H). Подвижная фаза B=CH_3CN (0,035% CF_3CO_2H). Расход=1,2 мл/мин., объем вводимого образца=1,5 мкл, и температура колонки=60°C. Конечную чистоту вычисляли путем определения средней площади под кривой (ППК) для двух кривых, построенных в УФ-области (220 нм, 254 нм). На масс-спектрах низкого разрешения указывали [M+1]+ частиц, полученных с использованием одноквадрупольного масс-спектрометра, оборудованного источником ионизации электронным распылением (ИЭР), для которого может быть достигнута точность определения массы 0,1 Да при минимальном показателе разрешения 1000 (единицы разрешения не указаны) для всего диапазона обнаружения.

[00945] Спектры твердотельного ЯМР (ттЯМР) получали на 400 МГц широкополосном спектрометре Bruker-Biospin, оборудованном 4 мм зондом Bruker-Biospin HFX. Упаковывали образцы в 4 мм роторы ZrO_2 и вращали под магическим углом (MAS) со скоростью вращения, как правило, установленной на 12,5 кГц. Время релаксации

протонов измеряли в эксперименте с регистрацией релаксации ^{1}H MAS T_1 с использованием последовательности насыщения-восстановления для задания надлежащего времени ожидания восстановления в эксперименте с перекрестной поляризацией ^{13}C (CP) MAS. Время релаксации фтора измеряли в эксперименте с регистрацией релаксации ^{19}F MAS T_1 с использованием последовательности насыщения-восстановления для задания надлежащего времени ожидания восстановления в эксперименте 19F MAS. Устанавливали контактное время CP в эксперименте CPMAS на атомах углерода 2 мс. Использовали импульс протонов CP с линейным изменением амплитуды (от 50% до 100%). Выполнение условия Хартманна-Хана для атомов углерода оптимизировали при помощи внешнего стандартного образца (глицин). Спектры на атомах углерода и фтора записывали с развязкой от протонов при помощи последовательности развязки TPPM15 при напряженности поля примерно 100 кГц.

Способы синтеза промежуточных соединений

Промежуточное соединение 1: Получение метил-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-6-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата

Стадия 1: метил-3-(бензгидрилиденамино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат

[00946] Дегазировали смесь метил-3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (47,3 г, 197,43 ммоль), дифенилметанимина (47 г, 259,33 ммоль), Xantphos (9,07 г, 15,675 ммоль) и карбоната цезия (131 г, 402,06 ммоль) в диоксане (800 мл), барботируя азот в течение 30 минут. Добавляли $Pd(OAc)_2$ (3,52 г, 15,679 ммоль) и трижды продували систему азотом. Грели реакционную смесь при 100°C в течение 18 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и фильтровали через подложку с Целитом. Промывали осадок на фильтре EtOAc и выпаривали растворители при пониженном давлении с получением метил-3-(бензгидрилиденамино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (90 г, 84%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 384,10855, эксперимент 385,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,24 минуты. Способ ЖХМС: Kinetex C_{18} 4,6 X 50 мм, 2,6 мкм, 2,0 мл/мин, градиент от 95% H_2O (0,1% муравьиной кислоты) + 5% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты) до 95% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты) (2,0 минуты), затем выдерживали при 95% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты) в течение 1,0 минуты.

Стадия 2: метил-3-амино-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат

[00947] В суспензию метил-3-(бензгидрилиденамино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (65 г, 124,30 ммоль) в метаноле (200 мл) добавляли HCl (3 M в метаноле) (146 мл, 3 M, 438,00 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часа, затем удаляли растворитель при пониженном давлении. Помещали остаток в этилацетат (2 л) и дихлорметан (500 мл). Промывали органическую фазу 5% водным раствором бикарбоната натрия (3×500 мл) и солевым раствором (2×500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Растирали остаток с гептанами (2×50 мл) и отбрасывали надосадочную жидкость.

Растирали полученное твердое вещество со смесью дихлорметана и гептанов (1:1, 40 мл) и фильтровали с получением метил-3-амино-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (25,25 г, 91%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,24 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,98 (ушир.s, 2H), 4,00 (s, 3H) ppm. ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) δ -63,23 (s, 3F) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 220,046, эксперимент 221,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,62 минуты. Способ ЖХМС: Kinetex Polar C_{18} 3,0 X 50 мм, 2,6 мкм, 3 мин, 5-95% ацетонитрила в H_2O (0,1% муравьиной кислоты) 1,2 мл/мин.

Стадия 3: метил-3-амино-6-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат

[00948] В раствор метил-3-амино-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (18,75 г, 80,91 ммоль) в ацетонитриле (300 мл) при 0°C по частям добавляли N-бромсукцинимид (18,7 г, 105,3 ммоль). Перемешивали смесь в течение ночи при 25°C. Добавляли этилацетат (1000 мл). Промывали органический слой 10% раствором тиосульфата натрия (3×200 мл), после чего повторно экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Промывали объединенные органические экстракты насыщенным раствором бикарбоната натрия (3×200 мл), солевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением метил-3-амино-6-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (25,46 г, 98%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 3,93-4,03 (m, 3H), 6,01 (ушир.s, 2H), 7,37 (s, 1H) ppm. ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) ppm -64,2 (s, 3F). ИЭР-МС *m/z* расчет 297,9565, эксперимент 299,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,55 минуты. Способ ЖХМС: Kinetex C_{18} 4,6 X 50 мм, 2,6 мкм. темп.: 45°C, расход: 2,0 мл/мин, цикл: 6 минут. Подвижная фаза: Сначала 95% H_2O (0,1% муравьиной кислоты) и 5% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты), линейный градиент до 95% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты) в течение 4,0 минуты, затем выдерживали при 95% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты) в течение 2,0 минуты.

Стадия 4: метил-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-6-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат

[00949] Перемешивали смесь метил-3-амино-6-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (5 г, 15,549 ммоль), $(Boc)_2O$ (11 г, 11,579 мл, 50,402 ммоль), DMAP (310 мг, 2,5375 ммоль) и CH_2Cl_2 (150 мл) при комнатной температуре в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении, и очистка путем хроматографии на силикагеле (0-15% этилацетата в гептане) приводила к получению метил-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-6-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (6,73 г, 87%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,42 (s, 18H), 3,96 (s, 3H), 7,85 (s, 1H) ppm. ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) δ -63,9 (s, 3F) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 498,06134, время удерживания: 2,34 минуты. Способ ЖХМС: Kinetex C_{18} 4,6 X 50 мм, 2,6 мкм. темп.: 45°C, расход: 2,0 мл/мин, цикл: 3 минуты. Подвижная фаза: Сначала 95% H_2O (0,1% муравьиной кислоты) и 5% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты), линейный градиент до 95% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты) в течение 2,0 минуты, затем выдерживали при 95% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты) в течение 1,0 минуты.

Промежуточное соединение 2: Получение 6-бром-3-(*трет*-

бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты

Стадия 1: 6-бром-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота

[00950] В смесь метил-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-6-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (247 г, 494,7 ммоль) в ТГФ (1,0 л) добавляли раствор LiOH (47,2 г, 1,971 моль) в воде (500 мл). Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 18 часов с получением желтой взвеси. Охлаждали смесь на ледяной бане и медленно подкисляли HCl (1000 мл, 2 М, 2,000 моль), поддерживая температуру реакционной смеси < 15°C. Разбавляли смесь гептаном (1,5 л), перемешивали и отделяли органическую фазу. Экстрагировали водную фазу гептаном (500 мл). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Растворяли неочищенное маслянистое вещество в гептане (600 мл), вносили затравочные кристаллы и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов с получением густой взвеси. Разбавляли взвесь холодным гептаном (500 мл) и собирали осадок на фритте со средним размером пор. Промывали осадок на фильтре холодным гептаном и сушили на воздухе в течение 1 часа, затем в вакууме при 45°C в течение 48 часов с получением 6-бром-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (158,3 г, 83%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,38 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 1,50 (s, 9H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 383,99326, эксперимент 384,9 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,55 минуты. Описание способа ЖХМС: Конечную чистоту определяли путем обращенно-фазовой СВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC BEH C_{18} (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350) и цикла с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы B в течение 4,5 минуты. Подвижная фаза A=H_2O (0,05% CF_3CO_2H). Подвижная фаза B=ацетонитрил (0,035% CF_3CO_2H). Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

Промежуточное соединение 3: Получение 2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еновой кислоты

Стадия 1: этил-2-гидрокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноат

[00951] В раствор этил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноата (25,15 г, 147,87 ммоль) в Et_2O (270 мл) при -78°C по каплям добавляли бром(бут-3-енил)магний в ТГФ (190 мл, 0,817 М, 155,23 ммоль) в течение 1,5 часа (внутренняя температура от -72°C до -76°C). Перемешивали смесь при -78°C в течение 20 минут. Удаляли баню сухой лед-ацетон. Медленно нагревали смесь до 5°C в течение 1 часа, добавляли в смесь 1 н. водной HCl (170 мл) и колотого льда (150 г) (pH=4). Разделяли два слоя. Концентрировали органический слой и объединяли остаток с водной фазой и экстрагировали EtOAc (2×150 мл). Промывали объединенные органические фазы 5% водным $NaHCO_3$ (50 мл) и солевым раствором (20 мл), и сушили Na_2SO_4. Фильтровали смесь и концентрировали, и упаривали совместно с ТГФ (2×40 мл) с получением этил-2-гидрокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноата (37,44 г, 96%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 5,77 (ddt,

J=17,0, 10,4, 6,4 Гц, 1H), 5,15-4,93 (m, 2H), 4,49-4,28 (m, 2H), 3,88 (s, 1H), 2,35-2,19 (m, 1H), 2,17-1,89 (m, 3H), 1,34 (t, *J*=7,0 Гц, 3H) ppm. ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) δ -78,74 (s, 3F) ppm.

Стадия 2: этил-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноат

[00952] В раствор этил-2-гидрокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноата (24,29 г, чистота 87,6%, 94,070 ммоль) в ДМФА (120 мл) при 0°C по частям добавляли NaH (60% в минеральном масле, 5,64 г, 141,01 ммоль). Перемешивали смесь при 0°C в течение 10 минут. Добавляли бензилбромид (24,13 г, 141,08 ммоль) и TBAI (8,68 г, 23,500 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли NH4Cl (3 г, 0,6 экв.). Перемешивали смесь в течение 10 минут. Добавляли 30 мл EtOAc, затем добавляли смесь лед-вода (400 г). Экстрагировали смесь CH_2Cl_2 и концентрировали объединенные органические слои. Очистка путем хроматографии на силикагеле (0-20% CH2Cl2 в гептанах) приводила к получению этил-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноата (26,05 г, 88%) в виде розового маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,34 (t, *J* =7,2 Гц, 3H), 2,00-2,19 (m, 3H), 2,22-2,38 (m, 1H), 4,33 (q, *J* =7,2 Гц, 2H), 4,64 (d, *J* =10,6 Гц, 1H), 4,84 (d, *J* =10,9 Гц, 1H), 4,91-5,11 (m, 2H), 5,62-5,90 (m, 1H), 7,36 (s, 5H) ppm. ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) δ -70,5 (s, 3F) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 316,12863, эксперимент 317,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,47 минуты. Способ ЖХМС: Kinetex C_{18} 4,6 X 50 мм, 2,6 мкм. Темп.: 45°C, расход: 2,0 мл/мин, цикл: 3 минуты. Подвижная фаза: Сначала 95% H_2O (0,1% муравьиной кислоты) и 5% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты), линейный градиент до 95% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты) в течение 2,0 минуты, затем выдерживали при 95% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты) в течение 1,0 минуты.

Стадия 3: 2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еновая кислота

[00953] Добавляли раствор гидроксида натрия (7,86 г, 196,51 ммоль) в воде (60 мл) в раствор этил-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноата (24,86 г, 78,593 ммоль) в метаноле (210 мл). Грели реакционную смесь при 50°C в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь для удаления метанола, разбавляли водой (150 мл) и промывали карбоксилатную натриевую соль гептаном (1×100 мл). Подкисляли водный раствор до pH=2 при помощи 3н. раствора HCl. Экстрагировали карбоновую кислоту дихлорметаном (3×100 мл) и сушили над сульфатом натрия. Фильтровали раствор и концентрировали с получением 2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еновой кислоты (22,57 г, 97%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,31 (ушир.s, 1H), 7,55-7,20 (m, 5H), 5,93-5,70 (m, 1H), 5,17-4,91 (m, 2H), 4,85-4,68 (m, 1H), 4,67-4,55 (m, 1H), 2,32-1,94 (m, 4H) ppm. ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -70,29 (s, 3F) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 288,09732, эксперимент 287,1 (M-1); время удерживания: 3,1 минуты. Способ ЖХМС: Kinetex Polar C_{18} 3,0 X 50 мм, 2,6 мкм, 6 мин, 5-95% ацетонитрила в H_2O (0,1% муравьиной кислоты) 1,2 мл/мин.

Промежуточное соединение 4: Получение (2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еновой кислоты

Стадия-1: (2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еновая кислота; (*R*)-4-хинолил-[(2*S*,4*S*)-5-винилхинуклидин-2-ил]метанол

[00954] В продутый N_2 реактор с рубашкой с установленной температурой 20°C добавляли изопропилацетат (IPAC, 100 л, 0,173 M, 20 об.), затем предварительно расплавленную 2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еновую кислоту (5,00 кг, 17,345 моль) и цинхонидин (2,553 кг, 8,67 моль), переведенные во взвесь с использованием небольшого количества растворителя реакционной смеси. В реакторе задавали программу повышения внутренней температуры до 80°C за 1 час, твердые вещества переходили в раствор при нагревании до заданной температуры, затем выдерживали раствор при данной температуре в течение по меньшей мере 10 минут, после чего охлаждали до 70°C, выдерживали и вносили затравку хиральной соли (50 г, 1,0% по массе). Перемешивали смесь в течение 10 минут, затем охлаждали до внутренней температуры 20°C в течение 4 часов, после этого выдерживали в течение ночи при 20°C. Фильтровали смесь, промывали осадок изопропилацетатом (10,0 л, 2,0 об.) и сушили в вакууме. Затем сушили осадок в вакууме (50°C, вакуум) с получением 4,7 кг соли. Возвращали полученную твердую соль в реактор в виде взвеси в порции изопропилацетата (94 л, 20 об. относительно текущей массы соли), закачивали в реактор и перемешивали. Затем нагревали смесь до внутренней температуры 80°C, перемешивали горячую взвесь в течение по меньшей мере 10 минут, затем охлаждали до 20°C в течение 4-6 часов, после этого перемешивали в течение ночи при 20°C. Затем фильтровали вещество и промывали осадок изопропилацетатом (9,4 л, 2,0 об.), сушили, соскабливали осадок и сушили в вакууме (50°C, вакуум) с получением 3,1 кг твердого вещества. Получали взвесь твердого вещества (3,1 кг) и изопропилацетата (62 л, 20 об. относительно массы твердой соли) и добавляли в реактор, перемешивали, продувая N_2, и нагревали до 80°C и выдерживали при указанной температуре в течение по меньшей мере 10 минут, затем охлаждали до 20°C в течение 4-6 часов, после этого перемешивали в течение ночи. Фильтровали смесь, промывали осадок изопропилацетатом (6,2 л, 2 об.), сушили, соскабливали и сушили в вакууме (50°C, вакуум) с получением 2,25 кг твердой соли. Получали взвесь твердого вещества (2,25 кг) и изопропилацетата (45 л, 20 об. относительно массы твердой соли) и добавляли в реактор, перемешивали, продувая N_2, и нагревали до 80°C, выдерживали при указанной температуре в течение по меньшей мере 10 минут, затем охлаждали до 20°C в течение 4-6 часов, после этого перемешивали в течение ночи. Фильтровали смесь, промывали осадок изопропилацетатом (4,5 л, 2 об.), сушили, соскабливали и сушили в вакууме (50°C) с получением (2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еновой кислоты;(*R*)-4-хинолил-[(2*S*,4*S*)-5-винилхинуклидин-2-ил]метанола (1,886 кг, > 98,0% э.и.) в виде беловато-бежевого твердого вещества. Определяли хиральную чистоту на приборе ВЭЖХ Agilent 1200 на колонке Phenomenex Lux i-Amylose-3 (3 мкм, 150 X 4,6 мм) с двойным изократическим градиентом от 30% до 70% подвижной фазы B в течение 20,0 минуты. Подвижная фаза A=H_2O (0,1% CF_3CO_2H). Подвижная фаза B=MeOH (0,1% CF_3CO_2H). Расход=1,0 мл/мин, объем пробы=2 мкл, и температура колонки=30°C, концентрация образца: 1 мг/мл в смеси 60% ацетонитрила/40% воды.

Стадия 2: (2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еновая кислота

[00955] Обрабатывали суспензию (2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еновой кислоты; (*R*)-4-хинолил-[(2*S*,4*S*)-5-винилхинуклидин-2-ил]метанола (50 г, 87,931 ммоль) в этилацетате (500,00 мл) водным раствором хлороводородной кислоты (200 мл, 1 М, 200,00 ммоль). После перемешивания в течение 15 минут при комнатной температуре разделяли две фазы. Дважды экстрагировали водную фазу этилацетатом (200 мл). Промывали объединенные органические слои 1 н. HCl (100 мл). Сушили органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сушили вещество в глубоком вакууме в течение ночи с получением (2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еновой кислоты (26,18 г, 96%) в виде бледно-коричневого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,46-7,31 (m, 5H), 5,88-5,73 (m, 1H), 5,15-4,99 (m, 2H), 4,88 (d, *J*=10,3 Гц, 1H), 4,70 (d, *J*=10,3 Гц, 1H), 2,37-2,12 (m, 4H) ppm. ^{19}F ЯМР (377 МГц, $CDCl_3$) δ -71,63 (ушир.s, 3F) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 288,0973, эксперимент 287,0 $(M-1)^-$; время удерживания: 2,15 минуты. Способ ЖХМС: Kinetex Polar C_{18} 3,0 X 50 мм, 2,6 мкм, 3 мин, 5-95% ацетонитрила в H_2O (0,1% муравьиной кислоты) 1,2 мл/мин.

Промежуточное соединение 5: Получение (2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразида

Стадия 1: *трет*-бутил-*N*-[[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамат

[00956] В раствор (2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еновой кислоты (365 г, 1,266 моль) в ДМФА (2 л) добавляли HATU (612 г, 1,610 моль) и DIEA (450 мл, 2,584 моль) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 10 минут. В смесь добавляли *трет*-бутил-*N*-аминокарбамат (200 г, 1,513 моль) (выделение небольшого количества тепла при добавлении) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Выливали реакционную смесь в ледяную воду (5 л). Собирали полученный осадок фильтрованием и промывали водой. Растворяли твердое вещество в EtOAc (2 л) и промывали солевым раствором. Сушили органическую фазу над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Разбавляли маслянистое вещество EtOAc (500 мл), затем гептаном (3 л) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение нескольких часов с получением густой взвеси. Разбавляли взвесь дополнительным количеством гептана и фильтровали с получением рыхлого белого твердого вещества (343 г). Концентрировали фильтрат, и очистка путем хроматографии на силикагеле (0-40% EtOAc/гексаны) приводила к получению *трет*-бутил-*N*-[[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамата (464 г, 91%, совместно с продуктом кристаллизации). ИЭР-МС *m/z* расчет 402,17664, эксперимент 303,0 $(M+1\text{-Boc})^+$; время удерживания: 2,68 минуты. Конечную чистоту определяли путем обращенно-фазовой СВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC BEH C_{18} (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350) и цикла с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы B в течение 4,5 минуты. Подвижная фаза A=H_2O (0,05% CF_3CO_2H). Подвижная фаза B=CH_3CN (0,035% CF_3CO_2H). Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

Стадия 2: (2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразид

[00957] В раствор *трет*-бутил-*N*-[[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамата (464 г, 1,153 моль) в ДХМ (1,25 л) добавляли HCl (925 мл, 4 М, 3,700 моль) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 20 часов. Концентрировали смесь в вакууме для удаления основной части ДХМ. Разбавляли смесь изопропилацетатом (1 л) и подщелачивали до pH=6 при помощи NaOH (140 г, 50% (масс./масс.), 1,750 моль) в 1 л ледяной воды. Отделяли органическую фазу и промывали 1 л солевого раствора и экстрагировали объединенные водные фазы изопропилацетатом (1 л). Сушили объединенные органические фазы над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением, в виде темно-желтого маслянистого вещества, (2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразида (358 г, колич.). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 7,44-7,29 (m, 5H), 5,81 (ddt, *J*= 16,8, 10,1, 6,4 Гц, 1H), 5,13-4,93 (m, 2H), 4,75 (dd, *J*= 10,5, 1,5 Гц, 1H), 4,61 (d, *J*= 10,5 Гц, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,43 (ddd, *J*= 14,3, 11,0, 5,9 Гц, 1H), 2,26-1,95 (m, 3H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 302,1242, эксперимент 303,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,0 минуты. Конечную чистоту определяли путем обращенно-фазовой СВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC BEH C_{18} (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350) и цикла с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы B в течение 4,5 минуты. Подвижная фаза A=H_2O (0,05% CF_3CO_2H). Подвижная фаза B=CH_3CN (0,035% CF_3CO_2H). Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

Промежуточное соединение 6: Получение *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата

Стадия 1: *трет*-бутил-*N*-[2-[[[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамоил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат

[00958] В смесь 6-бром-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметилпиридин-2-карбоновой кислоты (304 г, 789,3 ммоль) и (2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразида (270 г, 893,2 ммоль) в EtOAc (2,25 л) при температуре окружающей среды добавляли DIEA (425 мл, 2,440 моль). В смесь медленно добавляли T3P (622 г, 50% (масс./масс.), 977,4 ммоль) на бане лед-вода, поддерживая температуру < 35°C (температура повышалась до 34°C) и перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Добавляли дополнительное количество DIEA (100 мл, 574,1 ммоль) и T3P (95 г, 298,6 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 дней. По-прежнему наблюдали исходное вещество, добавляли дополнительную порцию T3P (252 г, 792 ммоль) и перемешивали в течение 5 дней. Гасили реакцию, медленно добавляя воду (2,5 л), и перемешивали смесь в течение 30 минут. Отделяли органическую фазу и экстрагировали водную фазу EtOAc (2 л). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Растворяли неочищенный продукт в МТБЭ (300 мл) и разбавляли гептаном (3 л), перемешивали смесь при температуре окружающей среды в

течение 12 часов с получением светло-желтой взвеси. Фильтровали взвесь и сушили полученное твердое вещество на воздухе в течение 2 часов, затем в вакууме при 40°C в течение 48 часов. Концентрировали фильтрат в вакууме и очищали путем хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc/гексаны) и объединяли с веществом, полученным после кристаллизации, с получением *трет*-бутил-*N*-[2-[[[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамоил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (433 г, 82%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,07 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,45-7,28 (m, 3H), 5,87 (ddt, *J*= 17,0, 10,2, 5,1 Гц, 1H), 5,09 (dq, *J*= 17,1, 1,3 Гц, 1H), 5,02 (dd, *J*= 10,3, 1,9 Гц, 1H), 4,84 (q, *J*= 11,3 Гц, 2H), 2,37-2,13 (m, 4H), 1,49 (s, 9H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 668,1069, эксперимент 669,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,55 минуты. Конечную чистоту определяли путем обращенно-фазовой СВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC BEH C_{18} (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350) и цикла с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы B в течение 4,5 минуты. Подвижная фаза A=H_2O (0,05% CF_3CO_2H). Подвижная фаза B=CH_3CN (0,035% CF_3CO_2H). Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

Стадия 2: *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат

[00959] В раствор *трет*-бутил-*N*-[2-[[[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамоил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (240 г, 358,5 ммоль) в безводном ацетонитриле (1,5 л) в атмосфере азота добавляли DIEA (230 мл, 1,320 моль) и нагревали оранжевый раствор до 70°C. В смесь 3 равными порциями добавляли *п*-толуолсульфонилхлорид (80,5 г, 422,2 ммоль) за 1 час. Перемешивали смесь при 70°C в течение 9 часов, затем добавляли дополнительную порцию *п*-толуолсульфонилхлорида (6,5 г, 34,09 ммоль). Перемешивали смесь всего в течение 24 часов, затем оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды. Удаляли ацетонитрил в вакууме с получением темно-оранжевого маслянистого вещества, которое разбавляли EtOAc (1,5 л) и водой (1,5 л). Отделяли органическую фазу и промывали 500 мл 1M HCl, 500 мл солевого раствора, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc/гексаны) приводила к получению *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (200 г, 86%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,11 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,47-7,28 (m, 3H), 5,87 (ddt, *J*= 16,7, 10,2, 6,4 Гц, 1H), 5,11 (dt, *J*= 17,2, 1,7 Гц, 1H), 5,01 (dt, *J*= 10,2, 1,5 Гц, 1H), 4,74 (d, *J*= 10,6 Гц, 1H), 4,65 (d, *J*= 10,6 Гц, 1H), 2,55-2,42 (m, 2H), 2,30 (qd, *J*= 11,3, 10,3, 6,9 Гц, 2H), 1,52 (s, 9H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 650,0963, эксперимент 650,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,78 минуты. Конечную чистоту определяли путем обращенно-фазовой СВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC BEH C_{18} (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350) и цикла с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы B в течение 4,5 минуты.

Подвижная фаза A=H_2O (0,05% CF_3CO_2H). Подвижная фаза B=CH_3CN (0,035% CF_3CO_2H). Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

Промежуточное соединение 7: Получение *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата

Стадия 1: *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамат

[00960] В раствор *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (222 г, 340,8 ммоль) в МТБЭ (1,333 л) добавляли DIPEA (65,3 мл, 374,9 ммоль), затем DMAP (2,09 г, 17,11 ммоль). Добавляли раствор ди-*трет*-бутил-дикарбоната (111,6 г, 511,3 ммоль) в МТБЭ (250 мл) в течение примерно 8 минут и перемешивали полученную смесь еще 30 минут. Добавляли 1 л воды и разделяли слои. Промывали органический слой $KHSO_4$ (886 мл, 0,5 М, 443,0 ммоль), 300 мл солевого раствора, сушили $MgSO_4$ и выпаривали основную часть (>95%) МТБЭ на роторном испарителе при 45°C с получением густого маслянистого вещества. Добавляли 1,125 л гептана, перемешивали на бане роторного испарителя при 45°C до растворения, затем выпаривали 325 мл растворителя на роторном испарителе. Оставляли охлаждаться баню роторного испарителя до комнатной температуры, и во время выпаривания продукт начинал кристаллизоваться. Затем помещали колбу в морозильную камеру при -20°C на ночь. Отфильтровывали полученное твердое вещество и промывали холодным гептаном и сушили при комнатной температуре в течение 3 дней с получением *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата (240,8 г, 94%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,95 (s, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 1H), 5,83-5,67 (m, 1H), 5,08-5,00 (m, 1H), 5,00-4,94 (m, 1H), 4,79 (d, *J*= 10,4 Гц, 1H), 4,64 (d, *J*= 10,4 Гц, 1H), 2,57-2,26 (m, 3H), 2,26-2,12 (m, 1H), 1,41 (s, 18H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 750,14874, эксперимент 751,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,76 минуты. Конечную чистоту определяли путем обращенно-фазовой СВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC BEH C_{18} (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350) и цикла с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы B в течение 4,5 минуты. Подвижная фаза A=H_2O (0,05% CF_3CO_2H). Подвижная фаза B=CH_3CN (0,035% CF_3CO_2H). Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

Промежуточное соединение 8: Получение *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-гидрокси-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата

Стадия 1: *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-гидрокси-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамат

[00961] Растворяли *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамат (280 г, 372,6 ммоль) в ДМСО (1,82 л) (желтый раствор) и обрабатывали ацетатом цезия (215 г, 1,120 моль) при перемешивании при комнатной температуре. Грели желтую суспензию при 80°C в течение 5 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и добавляли в перемешиваемую холодную эмульсию воды (5,5 л) с 1 кг растворенного хлорида аммония и смеси 1:1 МТБЭ и гептана (2 л) (в 20 л). Разделяли фазы и промывали органическую фазу водой (3×3 л) и солевым раствором (1×2,5 л). Сушили органическую фазу $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Разбавляли полученный желтый раствор гептаном (~1 л) и вносили затравку *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-гидрокси-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата и перемешивали на роторном испарителе при давлении 100 мбар (10 кПа) при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Механически перемешивали твердую массу в течение 2 часов при комнатной температуре, фильтровали полученную густую мелкодисперсную суспензию, промывали охлажденным в сухом льду гептаном и сушили в вакууме при 45°C в токе азота в течение 16 часов с получением *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-гидрокси-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата (220 г, 85%) в виде беловатого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,28 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,58-7,26 (m, 5H), 5,85 (ddt, *J*= 16,8, 10,3, 6,5 Гц, 1H), 5,10 (dq, *J*= 17,2, 1,6 Гц, 1H), 5,01 (dq, *J*= 10,2, 1,3 Гц, 1H), 4,76 (d, *J*= 11,0 Гц, 1H), 4,65 (d, *J*= 11,0 Гц, 1H), 2,55 (dd, *J*= 9,6, 5,2 Гц, 2H), 2,23 (td, *J*= 13,2, 10,0, 5,7 Гц, 2H), 1,27 (d, *J*= 3,8 Гц, 18H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 688,23315, эксперимент 689,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,32 минуты. Конечную чистоту определяли путем обращенно-фазовой СВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC BEH C_{18} (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350) и цикла с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы B в течение 4,5 минуты. Подвижная фаза A=H_2O (0,05% CF_3CO_2H). Подвижная фаза B=CH_3CN (0,035% CF_3CO_2H). Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

Получение (6*R*,12*R*)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола

Стадия 1: *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-[(1*R*)-1-метилбут-3-енокси]-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамат

[00962] Растворяли *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-гидрокси-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамат (159,3 г, 231,3 ммоль) и трифенилфосфин (72,9 г, 277,9 ммоль) в толуоле (1 л), затем добавляли (2*S*)-пент-4-ен-2-ол (28,7 мл, 278,9 ммоль). Нагревали полученную смесь до 45°C, затем медленно добавляли DIAD (58,3 мл, 296,1 ммоль) (выделение тепла) в течение 40 минут. В течение следующих примерно 2 часов охлаждали

смесь до комнатной температуры. Во время периода охлаждения, по прошествии первых 10 минут, добавляли трифенилфосфин (6,07 г, 23,14 ммоль). Еще через 1 час добавляли дополнительную порцию трифенилфосфина (3,04 г, 11,59 ммоль). Еще через 23 минуты добавляли DIAD (2,24 мл, 11,57 ммоль). По прошествии ~2-часового периода охлаждения до комнатной температуры охлаждали смесь до 15°C и вносили затравочные кристаллы DIAD-трифенилфосфиноксида, в результате чего начиналось осаждение, затем добавляли 1000 мл гептана. Хранили смесь при -20°C в течение 3 дней. Отфильтровывали и отбрасывали осадок и концентрировали фильтрат с получением красного остатка/маслянистого вещества. Растворяли остаток в 613 мл гептана при 45°C, затем охлаждали до 0°C, вносили затравку комплекса DIAD-трифенилфосфиноксид, перемешивали при 0°C в течение 30 минут, затем фильтровали раствор. Концентрировали фильтрат до меньшего объема, затем наносили в 1,5 кг колонку с силикагелем (объем колонки=2400 мл, расход=600 мл/мин). Проводили цикл с градиентом от 1% до 6% смесей EtOAc в гексанах в течение 32 минут (8 объемов колонки), затем выдерживали при 6% EtOAc в гексанах до завершения элюирования продукта, с получением *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-[(1*R*)-1-метилбут-3-енокси]-5-(трифторметил)-3-пиридил]-N-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата (163,5 г, 93%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,82 (s, 1H), 7,43-7,27 (m, 5H), 5,88-5,69 (m, 2H), 5,35 (h, *J*=6,2 Гц, 1H), 5,16-4,94 (m, 4H), 4,81 (d, *J*=10,7 Гц, 1H), 4,63 (d, *J*=10,7 Гц, 1H), 2,58-2,15 (m, 6H), 1,42 (s, 18H), 1,36 (d, *J*=6,2 Гц, 3H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 756,2958, эксперимент 757,3 (M+1)+; время удерживания: 4,0 минуты. Конечную чистоту определяли путем обращенно-фазовой СВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC BEH C_{18} (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350) и цикла с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы B в течение 4,5 минуты. Подвижная фаза A=вода (0,05% CF_3CO_2H). Подвижная фаза B=ацетонитрил (0,035% CF_3CO_2H). Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

Стадия 2: *трет*-бутил-*N*-[(6*R*,12*R*)-6-бензилокси-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-17-ил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамат (*E*/*Z*-смесь)

[00963] Проводили последующее взаимодействие одновременно в двух одинаковых 12 л реакционных колбах. Использовали механическое перемешивание, продували реакционные смеси в постоянном токе азота с использованием крупнопористых газодисперсионных трубок. В каждую колбу добавляли *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-[(1*R*)-1-метилбут-3-енокси]-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамат (54 г, 71,36 ммоль в каждой колбе), растворенный в ДХЭ (8 л в каждой колбе) и интенсивно продували обе колбы азотом при комнатной температуре. Нагревали обе колбы до 62°C и в каждую реакционную смесь добавляли катализатор Граббса 1-го поколения (9 г, 10,94 ммоль в каждой колбе) и перемешивали при 400 об./мин, устанавливая средство контроля внутренней температуры на 75°C, интенсивно продувая азотом (в обеих реакционных

смесях температура достигала ~75 °C примерно через 20 минут). Через 5 часов 15 минут устанавливали средство контроля внутренней температуры на 45°C. Примерно через 2 часа в каждую колбу добавляли 2-сульфанилпиридин-3-карбоновую кислоту (11 г, 70,89 ммоль в каждой колбе), затем триэтиламин (10 мл, 71,75 ммоль в каждой колбе). После завершения добавления останавливали продувание азота и перемешивали обе реакционные колбы при 45°C на открытом воздухе в течение ночи. Затем удаляли реакционные смеси с источника нагрева и в каждую реакционную смесь добавляли 130 г силикагеля, и перемешивали каждую смесь при комнатной температуре. Примерно через 2 часа смешивали зеленые смеси и фильтровали через Целит, затем концентрировали на роторном испарителе при 43°C. Растворяли полученный остаток в смеси дихлорметан/гептан 1:1 (400 мл) и удаляли полученное оранжевое твердое вещество фильтрованием. Выпаривали зеленоватый надосадочный раствор с получением 115,5 г зеленой пены. Растворяли полученное вещество в 500 мл смеси 1:1 дихлорметан/гексаны, затем наносили в 3 кг колонку с силикагелем (объем колонки=4800 мл, расход=900 мл/мин). Проводили цикл с градиентом от 2% до 9% смесей EtOAc в гексанах в течение 43 минут (8 объемов колонки), затем при 9% EtOAc до завершения элюирования продукта, с получением 77,8 г продукта, содержащего примеси. Упаривали полученное вещество совместно с метанолом (~500 мл), затем разбавляли метанолом (200 мл) с получением 234,5 г раствора в метаноле, который разделяли на две половины и очищали каждую половину путем обращенно-фазовой хроматографии (3,8 кг колонка C_{18}, объем колонки=3300 мл, расход=375 мл/мин, наносили в виде раствора в метаноле). Элюировали колонку 55% ацетонитрила в течение ~5 минут (0,5 объема колонки), затем с градиентом от 55% до 100% ацетонитрила в воде в течение ~170 минут (19-20 объемов колонки), затем выдерживали при 100% ацетонитрила до завершения элюирования продукта и примесей. Объединяли чистые фракции, содержащие продукт, из обеих колонок и концентрировали на роторном испарителе, затем переносили в этаноле в 5 л колбу, упаривали и осторожно сушили (продукт превращался в пену) с получением смеси олефиновых изомеров *трет*-бутил-*N*-[(6*R*,12*R*)-6-бензилокси-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-17-ил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата (*E*/*Z*-смесь) (55,5 г, 53%). ИЭР-МС *m/z* расчет 728,26447, эксперимент 729,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,82 минуты. Конечную чистоту определяли путем обращенно-фазовой СВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC BEH C_{18} (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350) и цикла с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы B в течение 4,5 минуты. Подвижная фаза A=вода (0,05% CF_3CO_2H). Подвижная фаза B=ацетонитрил (0,035% CF_3CO_2H). Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

Стадия 3: *трет*-бутил-*N*-[(6*R*,12*R*)-6-бензилокси-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-17-ил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамат

[00964] Растворяли *трет*-бутил-*N*-[(6*R*,12*R*)-6-бензилокси-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-17-ил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамат (*E*/*Z*-смесь) (11,7 г, 16,06 ммоль) в перемешиваемом этаноле (230 мл) и проводили 3 цикла вакуумирования/продувания колбы азотом и обрабатывали 10% Pd/C (50% влажный, 2,2 г, 5% (масс./масс.), 1,034 ммоль). Проводили 3 цикла вакуумирования/продувания смеси азотом и 3 цикла вакуумирования/продувания водородом. Затем интенсивно перемешивали смесь в атмосфере водорода (баллон) в течение 7,5 часа. Удаляли катализатор фильтрованием, заменяли свежим 10% Pd/C (50% влажный, 2,2 г, 5% (масс./масс.), 1,034 ммоль) и интенсивно перемешивали в атмосфере водорода (баллон) в течение ночи. Затем снова удаляли катализатор фильтрованием, упаривали фильтрат и растворяли остаток (11,3 г, оставляли 1 г) в этаноле (230 мл), добавляли свежий 10% Pd/C (50% влажный, 2,2 г, 5% (масс./масс.), 1,034 ммоль) и интенсивно перемешивали в атмосфере водорода (баллон) в течение 6 часов, снова добавляли свежий 10% Pd/C (50% влажный, 2,2 г, 5% (масс./масс.), 1,034 ммоль) и интенсивно перемешивали в атмосфере водорода (баллон) в течение ночи. Удаляли катализатор фильтрованием и упаривали фильтрат (получали 10 г остатка). Очищали полученное неочищенное вещество (10 г+1 г вещества, оставленного выше) путем хроматографии на силикагеле (330 г колонка, наносили в жидком виде в дихлорметане) с линейным градиентом от 0% до 15% этилацетата в гексане до элюирования продукта, затем от 15% до 100% этилацетата в гексане с получением, в виде бесцветной пены, *трет*-бутил-*N*-[(6*R*,12*R*)-6-бензилокси-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-17-ил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата (9,1 г, 78%). ИЭР-МС *m/z* расчет 730,2801, эксперимент 731,0 $(M+1)^+$; время удерживания: 3,89 минуты. Конечную чистоту определяли путем обращенно-фазовой СВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC BEH C_{18} (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350) и цикла с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы B в течение 4,5 минуты. Подвижная фаза A=вода (0,05% CF_3CO_2H). Подвижная фаза B=ацетонитрил (0,035% CF_3CO_2H). Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

Стадия 4: (6*R*,12*R*)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол

[00965] Растворяли *трет*-бутил-*N*-[(6*R*,12*R*)-6-бензилокси-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-17-ил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамат (8,6 г, 11,77 ммоль) в этаноле (172 мл), затем проводили 3 цикла вакуумирования/продувания колбы азотом. Обрабатывали смесь 10% Pd/C (50% влажный, 1,8 г, 5% (масс./масс.), 0,8457 ммоль), затем проводили 3 цикла вакуумирования/продувания азотом и 3 цикла вакуумирования/продувания водородом, после чего интенсивно перемешивали в атмосфере водорода (баллон) при комнатной температуре в течение 18 часов. Проводили 3 цикла вакуумирования/продувания смеси азотом, фильтровали через Целит, промывали этанолом,

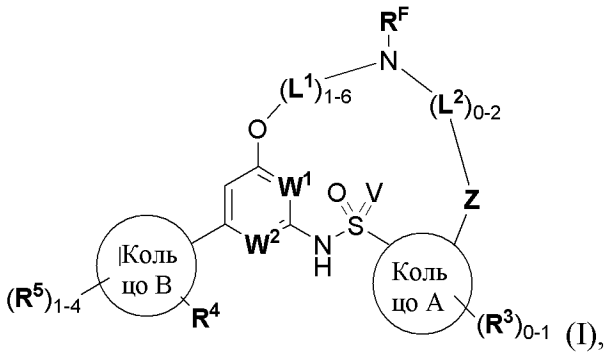
а затем упаривали фильтрат с получением 7,3 г *трет*-бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-[(6*R*,12*R*)-6-гидрокси-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-17-ил]карбамата в виде беловатого твердого вещества. Анализы ^{1}H ЯМР и МС подтверждали наличие ожидаемого продукта. Подтверждали модулирующую активность в отношении CFTR при помощи стандартного исследования активности усилителя CFTR в камере Уссинга.

Другие варианты реализации.

[00966] В вышеизложенном обсуждении раскрыты и описаны только примеры вариантов реализации настоящего изобретения. Специалисту в данной области техники из представленного обсуждения и из прилагаемых графических материалов и формулы изобретения будет понятно, что в них могут быть внесены разные изменения, модификации и вариации, не выходящие за рамки сущности и объема настоящего изобретения, определенного в последующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



(I),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где:

кольцо A выбрано из:

C_6-C_{10} арила,

C_3-C_{10} циклоалкила,

3-10-членного гетероциклила, и

5-10-членного гетероарила;

кольцо B выбрано из:

C_6-C_{10} арила,

C_3-C_{10} циклоалкила,

3-10-членного гетероциклила, и

5-10-членного гетероарила;

V выбран из O и NH;

$\mathbf{W^1}$ выбран из N и CH;

$\mathbf{W^2}$ выбран из N и CH; при условии, что по меньшей мере один из $\mathbf{W^1}$ и $\mathbf{W^2}$ представляет собой N;

Z выбран из O, $N\mathbf{R^{ZN}}$ и $C(\mathbf{R^{ZC}})_2$, при условии, что если $\mathbf{L^2}$ отсутствует, то **Z** представляет собой $C(\mathbf{R^{ZC}})_2$;

каждый $\mathbf{L^1}$ независимо выбран из $C(\mathbf{R^{L1}})_2$;

каждый $\mathbf{L^2}$ независимо выбран из $C(\mathbf{R^{L2}})_2$;

каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из:

галогена,

C_1-C_6 алкила,

C_1-C_6 алкокси,

C_3-C_{10} циклоалкила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

3-10-членного гетероциклила;

$\mathbf{R^4}$ выбран из водорода и C_1-C_6 алкила;

каждый $\mathbf{R^5}$ независимо выбран из:

водорода,

галогена,

гидроксила,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

-SO-Me,

$-CH=C(\mathbf{R^{LC}})_2$, где оба $\mathbf{R^{LC}}$ объединены с образованием C_3-C_{10} циклоалкила,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкокси и C_6-C_{10} арила,

C_3-C_{10} циклоалкила,

$-(O)_{0\text{-}1}$-(C_6-C_{10} арила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси,

3-10-членного гетероциклила, и

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,

C_6-C_{10} арила, и

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 фторалкила,

C_1-C_6 фторалкила,

C_3-C_{10} циклоалкила,

C_6-C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила;

$\mathbf{R^{ZN}}$ выбран из:

водорода,

C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

оксо,

циано,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 алкокси,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

SO_2Me,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} арила и $N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 фторалкила,

C_1-C_6 алкокси, и

COOH,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_6-C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C_1-C_6 алкила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,

гидроксила,

циано,

$SiMe_3$,

SO_2Me,

SF_5,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

$P(O)Me_2$,

$-(O)_{0-1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 фторалкила,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1-C_6 алкокси, 5-10-членного гетероарила, SO_2Me и $N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, $N(\mathbf{R^N})_2$ и C_6-C_{10} арила,

C_1-C_6 фторалкила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,

$-(O)_{0-1}$-(C_6-C_{10} арила), и

$-(O)_{0-1}$-(5-10-гетероарила), необязательно замещенного гидроксилом, оксо, $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 фторалкилом и C_3-C_{10} циклоалкилом,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

оксо,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранным из оксо и C_1-C_6 алкокси),

C_1-C_6 алкокси,

C_1-C_6 фторалкила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, и

5-10-членного гетероарила, и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

циано,

оксо,

галогена,

$B(OH)_2$,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1-C_6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 $-SiMe_3$) и $N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1-C_6 алкокси, $N(\mathbf{R^N})_2$ и C_3-C_{10} циклоалкила,

C_1-C_6 фторалкила,

$-(O)_{0-1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,

$-(O)_{0-1}$-(C_6-C_{10} арила),

$-(O)_{0-1}$-(3-10-членного гетероциклила), необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, галогена, циано, $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, $N(\mathbf{R^N})_2$ и C_1-C_6 алкокси), C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 фторалкила, 3-10-членного гетероциклила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 фторалкила), и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила и C_3-C_{10} циклоалкила,

C_1-C_6 фторалкила,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

оксо,

галогена,

циано,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

оксо,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, и

C_6-C_{10} арила,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, оксо, C_6-C_{10} арила и $N(\mathbf{R^N})_2$,

галогена,

C_3-C_{10} циклоалкила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

циано,

оксо,

галогена,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1-C_6 алкокси и $N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, C_1-C_6 алкокси, $N(\mathbf{R^N})_2$ и C_3-C_{10} циклоалкила,

C_1-C_6 фторалкила,

-$(O)_{0-1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,

C_6-C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,

C_6-C_{10} арила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

гидроксила,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_6-C_{10} арила, и

-$(O)_{0-1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила),

C_1-C_6 фторалкила,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, и

3-10-членного гетероциклила,

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси и $N(\mathbf{R^N})_2$, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси и C_6-C_{10} арила), и

$\mathbf{R^F}$;

каждый $\mathbf{R^{ZC}}$ независимо выбран из:

водорода,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила),

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

$\mathbf{R^F}$;

или два $\mathbf{R^{ZC}}$ объединены с образованием оксо-группы;

каждый $\mathbf{R^{L1}}$ независимо выбран из:

водорода,

$N(\mathbf{R^N})_2$, при условии, что два $N(\mathbf{R^N})_2$ не связаны с одним атомом углерода,

C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,

гидроксила,

оксо,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 фторалкила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила и оксо),

C_3-C_{10} циклоалкила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из:

галогена,

циано,

$SiMe_3$,

$POMe_2$,

C_1-C_7 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

оксо,

циано,

$SiMe_3$,

$N(\mathbf{R^N})_2$, и

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 фторалкила,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 фторалкила, и

C_1-C_6 алкокси,

C_1-C_6 фторалкила,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 фторалкила,

C_6-C_{10} арила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

5-10-членного гетероарила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо, и

C_1-C_6 алкокси,

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 фторалкила, и

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

$\mathbf{R^F}$;

или два $\mathbf{R^{L1}}$ при одном атоме углерода объединены с образованием оксо-группы;

каждый $\mathbf{R^{L2}}$ независимо выбран из водорода и $\mathbf{R^F}$; или два $\mathbf{R^{L2}}$ при одном атоме углерода объединены с образованием оксо-группы; при условии, что по меньшей мере один $\mathbf{R^{L1}}$ или $\mathbf{R^{L2}}$ представляет собой $\mathbf{R^F}$;

каждый $\mathbf{R^N}$ независимо выбран из:

водорода,

C_1-C_8 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

галогена,

гидроксила,

NH_2,

NHMe,

NMe_2,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила,

-$(O)_{0-1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила),

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 алкила,

3-14-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из оксо и C_1-C_6 алкила, и

5-14-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из оксо и C_1-C_6 алкила,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

NH_2, и

NHMe, и

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила,

C_6-C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила;

или два $\mathbf{R^N}$ при одном атоме азота объединены совместно с атомом азота, с которым они связаны, с образованием 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из:

гидроксила,

оксо,

циано,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, гидроксила, C_1-C_6 алкокси и $N(\mathbf{R^{N2}})_2$, при этом каждый $\mathbf{R^{N2}}$ независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила,

C_1-C_6 алкокси, и

C_1-C_6 фторалкила;

или один $\mathbf{R^4}$ и один $\mathbf{R^{L1}}$ объединены с образованием C_6-C_8 алкилена;

два $\mathbf{R^F}$ совместно с атомами, с которыми они связаны, образуют группу, выбранную из:

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из: галогена,

C_1-C_6 алкила,

$N(\mathbf{R^N})_2$, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила,

3-11-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из:

оксо,

галогена,

гидроксила,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

$-SO_2$-(C_1-C_6 алкила),

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, C_6-C_{10} арила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, галогена, циано, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C_1-C_6 алкокси), C_1-C_6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила), $-(O)_{0-1}$-(C_1-C_6 фторалкила) и C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкокси),

$-(O)_{0-1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила), необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из гидроксила, галогена, $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, гидроксила и C_1-C_6 алкокси), C_1-C_6 фторалкила и C_6-C_{10} арила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из атомов галогенов)), C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{10} циклоалкила и $\mathbf{R^N}$,

-O-(5-12-членного гетероарила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена) и C_1-C_6 алкила, и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из циано), C_1-C_6 алкокси, $-(O)_{0-1}-(C_1$-C_6 фторалкила), -O-(C_6-C_{10} арила) и C_3-C_{10} циклоалкила,

C_3-C_{12} циклоалкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 фторалкила,

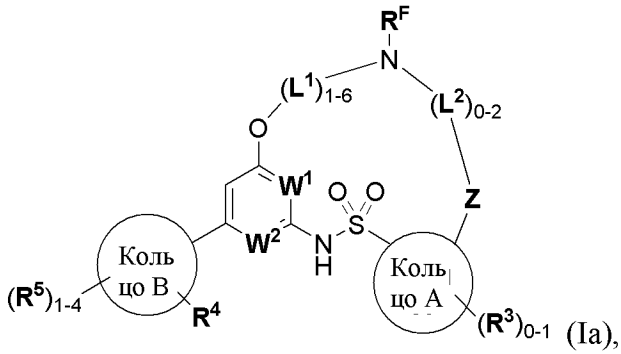
C_6-C_{10} арила,

3-10-членного гетероциклила, и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 фторалкила и $N(\mathbf{R^N})_2$, и

5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного C_6-C_{10} арилом) и C_1-C_6 фторалкила.

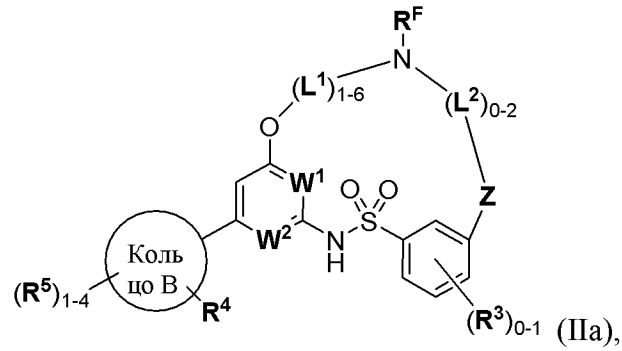
2. Соединение формулы Ia:



(Ia),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где **кольцо A**, **кольцо B**, $\mathbf{W^1}$, $\mathbf{W^2}$, **Z**, $\mathbf{L^1}$, $\mathbf{L^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$ и $\mathbf{R^F}$ определены согласно п. 1.

3. Соединение формулы IIa:

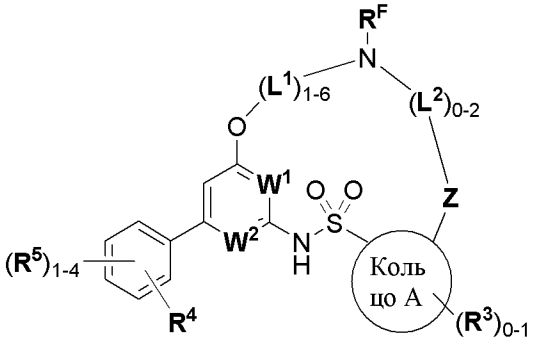


(IIa),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где **кольцо**

B, **W**^{1}, **W**^{2}, **Z**, **L**^{1}, **L**^{2}, **R**^{3}, **R**^{4}, **R**^{5} и **R**^{F} определены согласно п. 1.

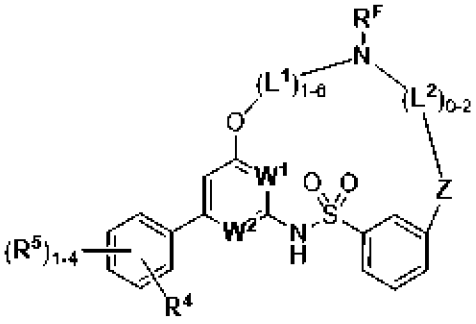
4. Соединение формулы IIb:



(IIb),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где **кольцо A**, **W**^{1}, **W**^{2}, **Z**, **L**^{1}, **L**^{2}, **R**^{3}, **R**^{4}, **R**^{5} и **R**^{F} определены согласно п. 1.

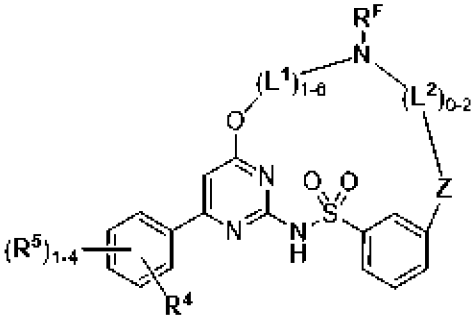
5. Соединение формулы III:



(III),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где **W**^{1}, **W**^{2}, **Z**, **L**^{1}, **L**^{2}, **R**^{4}, **R**^{5} и **R**^{F} определены согласно п. 1.

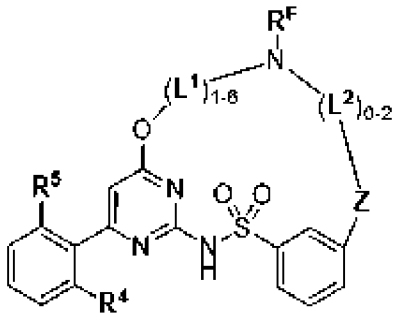
6. Соединение формулы IV:



(IV),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где **Z**, **L**^{1}, **L**^{2}, **R**^{4}, **R**^{5} и **R**^{F} определены согласно п. 1.

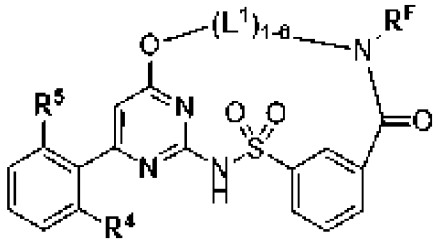
7. Соединение формулы V:



(V),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где **Z**, $\mathbf{L^1}$, $\mathbf{L^2}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$ и $\mathbf{R^F}$ определены согласно п. 1.

8. Соединение формулы VI:



(VI),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где $\mathbf{L^1}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$ и $\mathbf{R^F}$ определены согласно п. 1.

9. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-8, выбранное из соединений любой из формул I, Ia, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb и VI, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

10. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-9, выбранное из соединений 1- 371 (таблицы 13, 14 и 15), соединений 372-385 (таблица 12), соединений 386-426 (таблица 24), их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-10 и фармацевтически приемлемый носитель.

12. Фармацевтическая композиция по п. 11, дополнительно содержащая один или более дополнительных терапевтических агентов.

13. Фармацевтическая композиция по п. 12, отличающаяся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из модуляторов CFTR.

14. Фармацевтическая композиция по п. 13, отличающаяся тем, что указанные модуляторы CFTR выбраны из тезакафтора, лумакафтора, ивакафтора, дейтивакафтора, (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-

триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

15. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-10 или фармацевтической композиции по любому из пп. 11-14.

16. Способ по п. 15, дополнительно включающий введение пациенту одного или более дополнительных терапевтических агентов до, одновременно с или после соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-10 или фармацевтической композиции по п. 11.

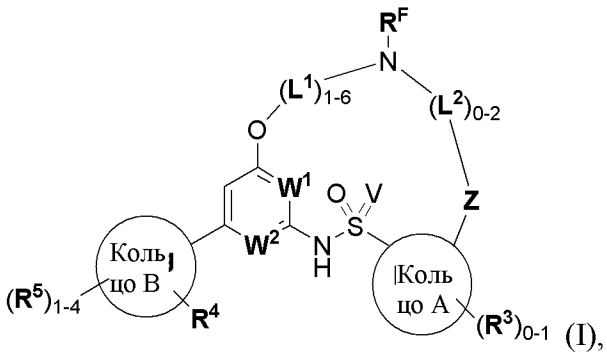
17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из модуляторов CFTR.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что указанные один или более дополнительных модуляторов CFTR выбраны из тезакафтора, ивакафтора, дейтивакафтора, лумакафтора, (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12,3.1,12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

19. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-10 или фармацевтическая композиция по любому из пп. 11-14 для применения для лечения муковисцидоза.

20. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-10 или фармацевтическая композиция по любому из пп. 11-14 для применения для получения лекарственного средства для лечения муковисцидоза.

21. Соединение формулы I:



(I),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где:

кольцо А выбрано из:

C_6-C_{10} арила,

C_3-C_{10} циклоалкила,

3-10-членного гетероциклила, и

5-10-членного гетероарила;

кольцо B выбрано из:

C_6-C_{10} арила,

C_3-C_{10} циклоалкила,

3-10-членного гетероциклила, и

5-10-членного гетероарила;

V выбран из O и NH;

$\mathbf{W^1}$ выбран из N и CH;

$\mathbf{W^2}$ выбран из N и CH; при условии, что по меньшей мере один из $\mathbf{W^1}$ и $\mathbf{W^2}$ представляет собой N;

Z выбран из O, $N\mathbf{R^{ZN}}$ и $C(\mathbf{R^{ZC}})_2$, при условии, что если $\mathbf{L^2}$ отсутствует, то **Z** представляет собой $C(\mathbf{R^{ZC}})_2$;

каждый $\mathbf{L^1}$ независимо выбран из $C(\mathbf{R^{L1}})_2$;

каждый $\mathbf{L^2}$ независимо выбран из $C(\mathbf{R^{L2}})_2$;

каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из:

галогена,

C_1-C_6 алкила,

C_1-C_6 алкокси,

C_3-C_{10} циклоалкила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

3-10-членного гетероциклила;

$\mathbf{R^4}$ выбран из водорода и C_1-C_6 алкила;

каждый $\mathbf{R^5}$ независимо выбран из:

водорода,

галогена,

гидроксила,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

-SO-Me,

$-CH=C(\mathbf{R^{LC}})_2$, где оба $\mathbf{R^{LC}}$ объединены с образованием C_3-C_{10} циклоалкила,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкокси и C_6-C_{10} арила,

C_3-C_{10} циклоалкила,

$-(O)_{0\text{-}1}$-(C_6-C_{10} арила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси,

3-10-членного гетероциклила, и

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,

C_6-C_{10} арила, и

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 фторалкила,

C_1-C_6 фторалкила,

C_3-C_{10} циклоалкила,

C_6-C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила;

$\mathbf{R^{ZN}}$ выбран из:

водорода,

C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

оксо,

циано,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 алкокси,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

SO_2Me,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} арила и $N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 фторалкила,

C_1-C_6 алкокси, и

COOH,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_6-C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C_1-C_6 алкила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,

гидроксила,

циано,

$SiMe_3$,

SO_2Me,

SF_5,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

$P(O)Me_2$,

$-(O)_{0-1}-(C_3-C_{10}$ циклоалкила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 фторалкила,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1-C_6 алкокси, 5-10-членного гетероарила, SO_2Me и $N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, $N(\mathbf{R^N})_2$ и C_6-C_{10} арила,

C_1-C_6 фторалкила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,

$-(O)_{0-1}-(C_6-C_{10}$ арила), и

$-(O)_{0-1}-$(5-10-гетероарила), необязательно замещенного гидроксилом, оксо, $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 фторалкилом и C_3-C_{10} циклоалкилом,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

оксо,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранным из оксо и C_1-C_6 алкокси),

C_1-C_6 алкокси,

C_1-C_6 фторалкила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, и

5-10-членного гетероарила, и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

циано,

оксо,

галогена,

$B(OH)_2$,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1-C_6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 $-SiMe_3$) и $N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1-C_6 алкокси, $N(\mathbf{R^N})_2$ и C_3-C_{10} циклоалкила,

C_1-C_6 фторалкила,

-$(O)_{0-1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,

-$(O)_{0-1}$-(C_6-C_{10} арила),

-$(O)_{0-1}$-(3-10-членного гетероциклила), необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, галогена, циано, $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, $N(\mathbf{R^N})_2$ и C_1-C_6 алкокси), C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 фторалкила, 3-10-членного гетероциклила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 фторалкила), и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила и C_3-C_{10} циклоалкила,

C_1-C_6 фторалкила,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

оксо,

галогена,

циано,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

оксо,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, и

C_6-C_{10} арила,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, оксо, C_6-C_{10} арила и $N(\mathbf{R^N})_2$,

галогена,

C_3-C_{10} циклоалкила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

циано,

оксо,

галогена,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1-C_6 алкокси и $N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, C_1-C_6 алкокси, $N(\mathbf{R^N})_2$ и C_3-C_{10} циклоалкила,

C_1-C_6 фторалкила,

$-(O)_{0-1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,

C_6-C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,

C_6-C_{10} арила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

гидроксила,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_6-C_{10} арила, и

$-(O)_{0-1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила),

C_1-C_6 фторалкила,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, и

3-10-членного гетероциклила,

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси и $N(\mathbf{R^N})_2$, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси и C_6-C_{10} арила), и

$\mathbf{R^F}$;

каждый $\mathbf{R^{ZC}}$ независимо выбран из:

водорода,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила),

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

$\mathbf{R^F}$;

или два $\mathbf{R^{ZC}}$ объединены с образованием оксо-группы;

каждый $\mathbf{R^{L1}}$ независимо выбран из:

водорода,

$N(\mathbf{R^N})_2$, при условии, что два $N(\mathbf{R^N})_2$ не связаны с одним атомом углерода,

C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,

гидроксила,

оксо,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 фторалкила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила и оксо),

C_3-C_{10} циклоалкила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из:

галогена,

циано,

$SiMe_3$,

$POMe_2$,

C_1-C_7 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

оксо,

циано,

$SiMe_3$,

$N(\mathbf{R^N})_2$, и

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 фторалкила,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо

выбранными из C_1-C_6 фторалкила, и

C_1-C_6 алкокси,

C_1-C_6 фторалкила,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 фторалкила,

C_6-C_{10} арила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

5-10-членного гетероарила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо, и

C_1-C_6 алкокси,

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 фторалкила, и

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

$\mathbf{R^F}$;

или два $\mathbf{R^{L1}}$ при одном атоме углерода объединены с образованием оксо-группы;

каждый $\mathbf{R^{L2}}$ независимо выбран из водорода и $\mathbf{R^F}$; или два $\mathbf{R^{L2}}$ при одном атоме углерода объединены с образованием оксо-группы; при условии, что по меньшей мере один $\mathbf{R^{L1}}$ или $\mathbf{R^{L2}}$ представляет собой $\mathbf{R^F}$;

каждый $\mathbf{R^N}$ независимо выбран из:

водорода,

C_1-C_8 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

галогена,

гидроксила,

NH_2,

NHMe,

NMe_2,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила,

-$(O)_{0-1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила),

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 алкила,

3-14-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из оксо и C_1-C_6 алкила, и

5-14-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из оксо и C_1-C_6 алкила,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

NH_2, и

NHMe, и

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила,

C_6-C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила;

или два $\mathbf{R^N}$ при одном атоме азота объединены совместно с атомом азота, с которым они связаны, с образованием 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из:

гидроксила,

оксо,

циано,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, гидроксила, C_1-C_6 алкокси и $N(\mathbf{R^{N2}})_2$, при этом каждый $\mathbf{R^{N2}}$ независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила,

C_1-C_6 алкокси, и

C_1-C_6 фторалкила;

или один $\mathbf{R^4}$ и один $\mathbf{R^{L1}}$ объединены с образованием C_6-C_8 алкилена;

два $\mathbf{R^F}$ совместно с атомами, с которыми они связаны, образуют группу, выбранную из:

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,

C_1-C_6 алкила,

$N(\mathbf{R^N})_2$, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила,

3-11-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из:

оксо,

галогена,

гидроксила,

$N(\mathbf{R^N})_2$,

$-SO_2$-(C_1-C_6 алкила),

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, C_6-C_{10} арила,

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, галогена, циано, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C_1-C_6 алкокси), C_1-C_6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила), $-(O)_{0-1}$-(C_1-C_6 фторалкила) и C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкокси),

$-(O)_{0-1}$-(C_3-C_{10} циклоалкила), необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из гидроксила, галогена, $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, гидроксила и C_1-C_6 алкокси), C_1-C_6 фторалкила и C_6-C_{10} арила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из атомов галогенов)), C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{10} циклоалкила и $\mathbf{R^N}$,

-O-(5-12-членного гетероарила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена) и C_1-C_6 алкила, и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, $N(\mathbf{R^N})_2$, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из циано), C_1-C_6 алкокси, $-(O)_{0-1}$-(C_1-C_6 фторалкила), -O-(C_6-C_{10} арила) и C_3-C_{10} циклоалкила,

C_3-C_{12} циклоалкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 фторалкила,

C_6-C_{10} арила,

3-10-членного гетероциклила, и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкокси (необязательно замещенного C_6-C_{10} арила), C_1-C_6 фторалкила и $N(\mathbf{R^N})_2$, и

5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо

выбранными из C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного C_6-C_{10} арилом) и C_1-C_6 фторалкила.

По доверенности