

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

- Дата публикации заявки (43)2023.11.22
- (22) Дата подачи заявки 2022.01.24

(51) Int. Cl. *C07D* 519/00 (2006.01)

(54) АНАЛОГИ РАПАМИЦИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

- (31) 63/140,523; 63/202,524
- (32)2021.01.22; 2021.06.15
- (33)US
- (86)PCT/US2022/070308
- (87)WO 2022/159976 2022.07.28
- (71) Заявитель: ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (ВЕ)
- (72) Изобретатель: О'Нилл Дэвид Джон, Сайях Эддин, Кан Сону Энтони (US)
- (74) Представитель: Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)
- В настоящем изобретении предложены соединения, их композиции и способы их применения. (57)

АНАЛОГИ РАПАМИЦИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ

5

10

15

20

25

30

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество согласно § 119(e) раздела 35 Свода законов США по предварительной заявке на патент США № 63/140,523, поданной 22 января 2021 г. и предварительной заявке на патент США № 63/202,524, поданной 15 июня 2021 г., описание каждой из которых полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к соединениям и способам, используемым для модуляции активности mTORC1. В изобретении также предложены фармацевтически приемлемые композиции, содержащие предложенные соединения по настоящему изобретению и способы применения таких композиций при лечении различных расстройств.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Комплекс mTOR 1 (mTORC1) положительно регулирует [0003] пролиферацию клеток путем активации многих анаболических процессов, включая биосинтез белков, липидов и органелл, и путем ограничения катаболических процессов, таких как аутофагия. Большая часть знаний о функции mTORC1 получена благодаря использованию бактериального макролида рапамицина. После входа в клетку рапамицин связывается с FK506-связывающим белком весом 12 кДа (FKBP12) и взаимодействует с FKBP12-рапамицинсвязывающим доменом (FRB) ингибируя, таким образом, функции mTORC1 (Guertin, D.A. & Sabatini, D.M. Cancer Cell 12(1): 9-22 (2007)). В отличие от своего влияния на mTORC1, FKBP12-рапамицин не может физически взаимодействовать с комплексом 2 mTOR (mTORC2) или резко ингибировать его (Janinto, E. et al., Nat. Cell Bio., 6(11): 1122-8 (2004); Sarbassov, D.D. et al., Curr. Biol. 14(14): 1296-302 (2004)). На основании этих наблюдений mTORC1 и mTORC2 были охарактеризованы как комплексы, чувствительные и нечувствительные к рапамицину, соответственно Однако эта парадигма может быть не совсем точной, поскольку длительное лечение рапамицином может в некоторых случаях ингибировать

активность mTORC2, блокируя его сборку (Sarbassov, D.D. et al., Mol. Cell, 22(2): 159-68 (2006)). Кроме того, в недавних отчетах предполагается, что важные функции mTORC1 являются устойчивыми к ингибированию рапамицином (Choo, a.Y. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 105(45): 17414-9 (2008); Feldman, M.E. et al., PLoS Biol., 7(2):e38 (2009); Garcia-Martinez, J.M. et al., Biochem J., 421(1): 29-42 (2009); Thoreen, C.C. et al., J. Biol. Chem., 284(12): 8023-32 (2009)). Следовательно, селективное ингибирование mTORC1 позволит лечить заболевания, связанные с нарушением регуляции синтеза белка и клеточного метаболизма. Кроме того, это детальное понимание регуляции активации mTORC1 позволит открыть новые стратегии патологических процессов путем модулирования активности mTORC1 по всему спектру его функций.

5

10

15

20

25

30

[0004] Многие заболевания связаны с аномальными клеточными реакциями, вызванными описанными выше явлениями. Эти заболевания включают, без ограничений, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, заболевания костей, метаболические заболевания, неврологические и нейродегенеративные заболевания, рак, сердечно-сосудистые заболевания, аллергии и астму, болезнь Альцгеймера и заболевания, связанные с гормонами.

[0005]Механистическая мишень рапамицина комплекс 1 (mTORC1) представляет собой главный регулятор роста, который определяет различные экологические характеристики, такие как факторы роста, клеточные стрессы и уровни питательных веществ и энергии. При активации, mTORC1 фосфорилирует субстраты, которые усиливают анаболические процессы, такие как трансляция мРНК и синтез липидов, и ограничивают катаболические процессы, такие как аутофагия. Нарушение регуляции mTORC1 происходит при широком спектре заболеваний, включая диабет, эпилепсию, нейродегенерацию, иммунный ответ, подавление роста скелетных мышц и рак, среди прочего (Howell, J.J. et al., Biochem. Soc. Trans., 41: 906-12 (2013); Kim, S.G. et al., Molecular and cells, 35(6): 463-73 (2013); Laplante, M. & Sabatini, D.M., Cell, 149(2): 274-93 (2012)).

[0006] Первоначально рапамицин был обнаружен как противогрибковый метаболит, продуцируемый *Streptomyces hygroscopicus* из образца почвы острова Пасхи. Впоследствии было обнаружено, что рапамицин обладает иммунодепрессивными и антипролиферативными свойствами в клетках млекопитающих, что вызвало интерес к определению механизма действия рапамицина. Обнаружено, что рапамицин является мощным ингибитором фосфорилирования S6K1. Параллельно в клетках дрожжей и

животных идентифицирована мишень рапамицина (TOR). Рапамицин образует комплекс приобретения функции с FK506-связывающим белком (FKBP12) с массой 12 кДа, при этом данный комплекс связывается и специфически действует как аллостерический ингибитор TOR млекопитающего (mTOR, также известного как механистический TOR) — комплекс 1 (mTORC1).

5

10

15

20

25

30

[0007] Биохимический и генетический анализ mTOR показал, что он присутствует в виде двух функционально различных комплексов. Компоненты ядра mTORC1 состоят из mTOR, летального белка млекопитающих с белком sec-13 8 (mLST8) и регуляторно-ассоциированного белка TOR (Raptor). Дополнительные компоненты включают DEP-домен-содержащий mTOR-взаимодействующий белок (DEPTOR) и богатый пролином субстрат Akt 40 кДа (PRAS40).

[0008] Ядро комплекса mTOR 2 (mTORC2) состоит из mTOR, нечувствительного к рапамицину компаньона mTOR (Rictor), активируемого стрессом белка 1, взаимодействующего с протеинкиназой (mSIN1), и mLST8. Белок, наблюдаемый с rictor 1/2 (protor 1/2), и DEPTOR являются дополнительными регуляторными компонентами. Киназа 1 S6 (S6K1) и эукариотический фактор ингибирования eIF4E, связывающий белок 1 (4E-BP1), являются двумя хорошо охарактеризованными субстратами mTORC1, в то время как АКТ является хорошо охарактеризованным субстратом mTORC2 (Li, J. et al., Cell Met., 19). (3):373-9 (2014)).

[0009] Поскольку FKBP12-рапамицин не связывается с mTORC2, изначально предполагалось, что рапамицин ингибирует только mTORC1 (Sarbassov, D.D. et al., Curr. Biol., 14(14): 1296-302 (2004)). Однако в 2006 году было показано, что рапамицин подавляет сборку и функцию mTORC2 и ингибирует pAkt (Sarbassov, D.D. et al., Molecular Cell, 22(2): 159-68 (2006)). Влияние рапамицина на фосфорилирование S473 Akt (субстрат mTORC2) и Т389 S6K1 (субстрат mTORC1) сравнивали в нескольких клеточных линиях. В клетках РС3, НЕК-293T, HeLa и H460 обработка рапамицином в течение 1 или 24 часов ингибировала фосфорилирование S6K1, что согласуется с ингибированием mTORC1. Селективное ингибирование S6K1 рапамицином должно приводить к увеличению фосфорилирования Akt, и это действительно то, что описано в клетках HeLa. Однако в клетках PC3 лекарственное средство сильно снижало фосфорилирование Akt, что указывает на неселективность рапамицина в этой клеточной линии. Частичное ингибирование рАКТ наблюдается в клетках НЕК-293Т. Примерно в одной трети клеточных линий рапамицин вызывал сильное или частичное ингибирование фосфорилирования Akt, в то время как в остальных лекарственное средство либо не влияло, либо усиливало фосфорилирование Akt. Ингибирование рАКТ через 24 часа также наблюдается в первичных и нетрансформированных клеточных линиях, включая эндотелиальные и мышечные клетки. Также было показано, что рапамицин ингибирует активность рАкt *in vivo*, поскольку у мышей, получавших препарат ежедневно в течение 1 недели, фосфорилирование Akt в тимусе, жировой ткани, сердце и легких снижалось. Эти данные показали, что ингибирование фосфорилирования Akt рапамицином является обычным явлением и происходит в нормальных клеточных линиях, раковых клеточных линиях, а также в условиях *in vivo*.

5

10

15

20

25

30

[0010] Sarbassov и соавт. пришли к выводу, что рапамицин и его аналоги (ССІ 779, RAD001, также известный как эверолимус, AP23573) могут ингибировать функцию mTORC2 в определенных клеточных линиях и тканях. Опосредованное рапамицином ингибирование Akt может помочь объяснить побочные эффекты лекарственного средства. Например, рапамицин сильно ингибирует фосфорилирование Akt в жировой ткани, типе ткани, в котором стимулированная инсулином активность Akt играет важную роль в подавлении липолиза. Ингибирование Akt рапамицином в адипоцитах может позволить липолизу оставаться высоким даже в присутствии инсулина, что приводит к накоплению свободных жирных кислот в плазме, которые могут быть использованы печенью для образования триглицеридов, обеспечивая молекулярный механизм гиперлипидемии, который как правило, наблюдается у пациентов, получавших рапамицин.

[0011] Регеіга с соавт. (Mol Cell Endocrinol., 355(1): 96-105 (2012)) исследовали влияние рапамицина на поглощение глюкозы и сигнальные белки инсулина в адипоцитах, полученных посредством биопсии жира у донора-человека. В терапевтической концентрации (0,01 мкМ) рапамицин снижал фосфорилирование АКТ (РКВ) Ser473 и снижал поглощение глюкозы адипоцитами человека за счет нарушения передачи сигналов инсулина.

[0012] Lamming с соавт. (Science., 335(6076): 1638–1643 (2012)) продемонстрировали, что рапамицин разрушает mTORC2 *in vivo* и что mTORC2 необходим для опосредованного инсулином подавления печеночного глюконеогенеза.

[0013] Аналогичные результаты были продемонстрированы у человека. Di Paolo с соавт. опубликовали аналогичные результаты исследований у человека (JASN, 17(8): 2236-2244 (2006)). Основная цель их исследования состояла в том, чтобы установить влияние хронического воздействия рапамицина на активацию АКТ, учитывая его решающую роль в регуляции роста и выживания клеток, а также в ответе клеток на

питательные вещества и факторы роста. Они обнаружили, что ингибирование mTOR было связано с выраженным подавлением базального и индуцированного инсулином фосфорилирования АКТ. АКТ отвечает в первую очередь за многие метаболические действия инсулина, и поэтому они пришли к выводу, что подавление активации АКТ значительно коррелирует с увеличением резистентности к инсулину у реципиентов почечного трансплантата.

5

10

15

20

25

[0014] Kennedy с соавт. недавно рассмотрели роль mTORC1 и mTORC2 в метаболизме и старении (Cell Metab., 23(6): 990–1003 (2016)).

[0015] Таким образом, остается потребность в обеспечении эффективных и mTORC1 специфических ингибиторов с улучшенной безопасностью и переносимостью по причине отсутствия прямого ингибирования mTORC2.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0016] В настоящее время обнаружено, что соединения по данному изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции эффективны в качестве ингибиторов mTORC1. Такие соединения имеют общую формулу I:

$$R^{2}$$

$$X^{3}$$

$$X^{2}$$

$$X^{1}$$

$$X^{2}$$

$$X^{1}$$

$$X^{2}$$

$$X^{1}$$

$$X^{2}$$

$$X^{3}$$

$$X^{4}$$

$$X^{5}$$

$$X^{5}$$

$$X^{5}$$

$$X^{1}$$

$$X^{1}$$

$$X^{2}$$

$$X^{3}$$

$$X^{4}$$

$$X^{1}$$

$$X^{2}$$

$$X^{1}$$

$$X^{2}$$

$$X^{1}$$

$$X^{2}$$

$$X^{3}$$

$$X^{4}$$

$$X^{5}$$

$$X^{2}$$

$$X^{4}$$

$$X^{5}$$

$$X^{1}$$

$$X^{2}$$

$$X^{3}$$

$$X^{4}$$

$$X^{5}$$

$$X^{5}$$

$$X^{5}$$

$$X^{5}$$

$$X^{1}$$

$$X^{2}$$

$$X^{3}$$

$$X^{4}$$

$$X^{5}$$

$$X^{5$$

или ее фармацевтически приемлемой соли, где каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^3 , R^4 , R^5 , R^5 , R^6 , L^1 , L^2 , X, X^1 , X^2 и X^3 имеет значения, определенные и описанные в настоящем документе.

[0017] Соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции используют для лечения различных заболеваний, нарушений или состояний, связанных с **mTORC1**. Такие заболевания, расстройства или состояния включают описанные в настоящем документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

- **[0018]** На ФИГ. 1 показано сравнение вестерн-блотов, предварительно полученных после обработки клеток РС3 рапамицином, **I-59**, **I-57** и **I-55** в течение 24 часов.
- **[0019]** На ФИГ. 2 показано сравнение вестерн-блотов, предварительно полученных после обработки клеток РС3 рапамицином, **I-69**, **I-66**, **I-64** и **I-62** в течение 24 часов.

5

15

20

25

30

- **[0020]** На ФИГ. 3 показано сравнение вестерн-блотов, предварительно полученных после обработки клеток РС3 рапамицином, **I-85**, **I-97** и **I-83** в течение 24 часов.
- **[0021]** На ФИГ. 4 показано сравнение вестерн-блотов, предварительно полученных после обработки клеток РС3 рапамицином, **I-34**, **I-49** и **I-31** в течение 24 часов.
- 10 **[0022]** На ФИГ. 5 показано сравнение вестерн-блотов, предварительно полученных после обработки клеток РС3 рапамицином, **I-37**, **I-43** и **I-40** в течение 24 часов.
 - **[0023]** На ФИГ. 6 показано сравнение вестерн-блотов, предварительно полученных после обработки клеток РС3 рапамицином и **I-14** в течение 24 часов.
 - **[0024]** На ФИГ. 7 показано сравнение вестерн-блотов, предварительно полученных после обработки клеток РС3 рапамицином, **I-4**, **I-27** и **I-47** в течение 24 часов.
 - [0025] На ФИГ. 8 показано сравнение вестерн-блотов, предварительно полученных после обработки клеток РС3 рапамицином, **I-9** и **I-21** в течение 24 часов.
 - **[0026]** На ФИГ. 9 показано сравнение вестерн-блотов, предварительно полученных после обработки клеток РС3 рапамицином, **I-18** и **I-45** в течение 24 часов.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ОПРЕДЕЛЕННЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. Общее описание некоторых вариантов осуществления изобретения:

обнаружено, [0027] Неожиданно было что предоставленные соединения ингибируют mTORC1, но не влияют на mTORC2 (что измеряется их воздействием на рАКТ) в течение длительных периодов времени (например, 8 часов, 24 часа, 30 часов и 48 часов). Эта новая активность основана на присутствии достаточно большой группы в положении С-7 рапамицина и его аналогов. Незначительные замены в этом положении, такие как OMe, наблюдаемые в рапамицине, OEt, OBn, не обеспечивают селективности по сравнению с mTORC2 через 24 часа. Группы средней длины, такие как ОСН₂СН₂ОН или ОСН₂СН₂ОН, проявляют частичную селективность по сравнению с mTORC2 через 24 часа, но все же демонстрируют некоторый уровень ингибирования. Для сравнения, более крупные группы, такие как группы по настоящему изобретению, обеспечивают заметную селективность по сравнению с mTORC2, измеренную по влиянию рАКТ.

[0028] Местоположение этой замены также имеет решающее значение для наблюдаемой селективности. Введение более крупных замен в положении С-43, например, не приводит к этому уникальному профилю селективности, заявленному в настоящей заявке.

[0029] Для ясности структура рапамицина воспроизводится ниже с отмеченными положениями С-7 и С-43.

10 Рапамицин

5

15

20

[0030] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены новые аналоги рапамицина, которые представляют собой сильные ингибиторы mTORC1, измеренные с помощью pS6K. В отличие от рапамицина и эверолимуса эти соединения не ингибируют pAKT в более длительные моменты времени (например, 24 часа и 48 часов). Эти соединения также демонстрируют улучшенную растворимость и улучшенную фармакокинетику по сравнению с рапамицином.

[0031] Активность соединения, используемого в данном изобретении в качестве ингибитора mTORC1, можно анализировать *in vitro*, *in vivo* или в клеточной линии. Анализы *in vitro* включают анализы, определяющие ингибирование mTORC1. Подробные условия анализа соединения, используемого в данном изобретении в качестве ингибитора mTORC1, хорошо известны специалистам в данной области. Такие методы подробно описаны Liu c соавт., Cancer Research, 73(8): 2574-86 (2013) и Liu c соавт., J. Biological Chemistry 287(13): 9742-52 (2012).

[0032] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы I:

$$R^{2}$$
 X^{3}
 X^{2}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{3}
 X^{4}
 X^{2}
 X^{4}
 X^{5}
 X^{5}
 X^{5}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{3}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{3}
 X^{4}
 X^{2}
 X^{4}
 X^{5}
 X^{5}
 X^{5}
 X^{7}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{3}
 X^{4}
 X^{5}
 X^{5

5 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

10

15

- X и X^3 независимо представляют собой ковалентную связь, -CR2-, -NR-, -NRCO-, -NRCO2-, -NRCONR-, -NRSO2-, -O-, -S- или -SO2NR-;
- L^1 представляет собой ковалентную связь или двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь C_{1-30} , в которой 1-10 метиленовых звеньев цепи независимо и необязательно заменены на $-Cy_1$ -, -O-, -S-, $-S(O)_2$ -, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2$ -, -CH(R)-, $-CF_2$ -, -P(O)(R)-, $-Si(R)_2$ -, -Si(OR)(R)- или -NR-;
- каждый $-Cy_1$ независимо представляет собой необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из фенилена, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклилена, имеющего 1–2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарилена, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;
- каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную 20 группу, выбранную из С₁₋₆ алифатического, 3-8-членного насыщенного или карбоциклического частично ненасыщенного моноциклического фенила, 4-7-членного насыщенного частично или ненасыщенного кольца, 1-2 гетероатома, гетероциклического содержащего независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, 25 содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы R на одном и том же атоме вместе с промежуточными атомами образуют 4–7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–3 гетероатома в дополнение к тому же атому, к которому они присоединены, независимо выбранные из азота, кислорода и серы;

 L^2 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, в которой 1-2 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на - Cy_1 -;

 R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, галоген, -OR, -CN, -NO₂, -NR₂, -10 NR(C₁₋₆ галогеналкил), -NRCOR, -NRCO₂R, -NRCONR₂, -NRSO₂R, -SR, -SO₂NR₂ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатического, 3-8членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического фенила, 8-10-членного бициклического кольца, ароматического карбоциклического кольца, 4-8-членного насыщенного или 15 ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 7–10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, 20 независимо выбранных из азота, кислорода И серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы,

5

30

 R^4 и R^6 независимо представляют собой водород, -OR, -NR $_2$, -NRCOR, -NRCO $_2$ R, -NRCONR $_2$, -NRSO $_2$ R, -SR, -SO $_2$ NR $_2$ или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу;

каждый из R^5 и $R^{5'}$ представляет собой водород или вместе образуют =O или =NOR; каждый из X^1 и X^2 независимо представляет собой -CR2-, -S- или -S(O)-, где по меньшей мере один из X^1 и X^2 представляет собой -CR2-.

2. Соединения и определения:

5

10

15

20

25

30

[0033] Соединения по настоящему изобретению включают соединения, описанные по существу, и дополнительно проиллюстрированы классами, подклассами и видами в настоящем документе. Используемые в настоящем документе следующие определения должны применяться, если не указано иное. Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицируют в соответствии с периодической таблицей элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в «Organic Chemistry», Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и «March's Advanced Organic Chemistry», 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, содержание которых полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

Термин «алифатическая» или «алифатическая группа», используемый здесь, означает линейную (т. е. неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной или содержит одну или более единиц ненасыщенности, или моноциклический углеводород или бициклический углеводород, который полностью насыщен или содержит одну или больше звеньев ненасыщенности, но который не является ароматическим (также называемым здесь «карбоциклом», «циклоалифатическим» или «циклоалкилом») и имеет единственную точку присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В вариантах осуществления алифатические некоторых группы содержат 5 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-4 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-3 алифатических атомов углерода, а в других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-2 алифатических атома углерода. В некоторых вариантах осуществления «циклоалифатический» (или «карбоцикл» или «циклоалкил») относится к моноциклическому С₃-С₆ углеводороду, который является полностью насыщенным или который содержит одну или несколько единиц ненасыщенности, но который не является ароматическим и имеет единственную точку связи с остальной частью молекулы. Подходящие алифатические группы включают, но не ограничиваются ими, линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные, алкинильные группы и их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

[0035] Термин «гетероатом» означает один или несколько атомов кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния; кватернизированную форму любого основного азота; замещенный азот гетероциклического кольца, например N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR^+ (как в N-замещенном пирролидиниле)).

[0036] Используемый в настоящем документе термин «ненасыщенный» означает, что фрагмент имеет одну или более единиц ненасыщенности.

[0037] Используемый здесь термин «двухвалентная C_{1-8} (или C_{1-6}) насыщенная или ненасыщенная, прямая или разветвленная углеводородная цепь» относится к двухвалентным алкиленовым, алкениленовым и алкиниленовым цепям, которые являются прямыми или разветвленными, как определено в настоящем документе.

[0038] Термин «алкилен» относится к двухвалентной алкильной группе. «Алкиленовая цепь» представляет собой полиметиленовую группу, т. е. –(CH₂)_п–, где п представляет собой положительное целое число, предпочтительно от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, в которой один или более атомов водорода метилена заменены заместителем. Подходящие заместители включают те, которые описаны ниже для замещенной алифатической группы.

[0039] Термин «алкенилен» относится к бивалентной алкенильной группе. Замещенная алкениленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь, в которой один или более атомов водорода заменены заместителем. Подходящие заместители включают те, которые описаны ниже для замещенной алифатической группы.

[0040] Термин «галоген» означает F, Cl, Br, или I.

5

10

15

20

25

30

[0041] Термин «арил», используемый отдельно или как часть большего фрагмента, «аралкил», «аралкокси» или «арилоксиалкил», относится такого как моноциклическим или бициклическим кольцевым системам, имеющим в общей сложности от пяти до четырнадцати членов в кольце, где, по меньшей мере, одно кольцо в системе является ароматическим и при этом каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 членов кольца. Термин «арил» может использоваться взаимозаменяемо с термином «арильное кольцо» В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения термин «арил» относится к ароматической кольцевой системе, которая включает, без ограничений, фенил, бифенил, нафтил, антрацил и т. п., который может содержать один или более заместителей. Также в значение термина «арил», как он используется в настоящем документе, входит группа, в которой ароматическое кольцо конденсировано с одним или более неароматическими кольцами, например, инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил, и т. п.

5

10

15

20

25

30

Термины «гетероарил» и «гетероар-», используемые отдельно или как часть [0042] более крупного фрагмента, например, в форме, «гетероаралкил» или «гетероаралкокси» относятся к группам, имеющим от 5 до 10 атомов кольца, предпочтительно 5, 6 или 9 атомов кольца; имеющим 6, 10 или 14 π электронов, общих в циклическом массиве; и имеющих помимо атомов углерода от одного до пяти гетероатомов. Термин «гетероатом» относится к азоту, кислороду или сере и включает любую окисленную форму азота или серы и любую кватернизированную форму основного азота. Гетероарильные группы включают, без ограничений, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил и птеридинил. Термины «гетероарил» и «гетероар», используемые в данном документе, также включают группы, в которых гетероароматическое c более кольцо слито одним или арильными, циклоалифатическими или гетероциклильными кольцами, где радикал или точка присоединения находятся В гетероароматическом He кольце. имеющие ограничительного характера примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4Н-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3b]-1,4-оксазин-3(4H)-он. Гетероарильная группа может быть моно- или бициклической. Термин «гетероарил» может использоваться взаимозаменяемо с терминами «гетероарильное кольцо», «гетероарильная группа» или «гетероароматический», любой из которых включает кольца, которые необязательно замещены. Термин «гетероаралкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероарилом, причем алкильные и гетероарильные части независимо необязательно замещены.

[0043] Используемые здесь термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклический радикал» и «гетероциклическое кольцо» используются взаимозаменяемо и относятся к стабильному 5–7-членному моноциклическому или 7–10-членному бициклическому гетероциклическому фрагменту, который представляет

5

10

15

20

25

30

собой либо насыщенный, либо частично ненасыщенный, и содержащий, помимо атомов углерода, один или более, предпочтительно от одного до четырех, гетероатомов, как определено выше. При использовании в отношении кольцевого атома гетероцикла термин «азот» включает замещенный азот. Например, в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, имеющем 0-3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, азот может быть N (как в 3,4-дигидро-2*H*пирролиле), NH (как в пирролидиниле), или ${}^{+}$ NR (как в N-замещенном пирролидиниле). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к боковой группе у [0044] любого гетероатома или атома углерода, что приводит к получению стабильной структуры, и любой из атомов кольца может быть необязательно замещен. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, без ограничений, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенилпирролидинил, пиперидинил, пирролил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксадидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклильное кольцо», «гетероциклическая группа», «гетероциклический фрагмент» и «гетероциклический радикал» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и также включают группы, в которых конденсировано с одним гетероциклильное кольцо или более арильными, гетероарильными или циклоалифатическими кольцами, например, индолинил, 3*H*индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил. Гетероциклильная группа может быть моноциклической или бициклической (например, мостиковой бициклической или спироциклической). Термин «гетероциклилалкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероциклилом, где алкильная и гетероциклильная части независимо необязательно замещены.

[0045] Используемый здесь термин «частично ненасыщенный» относится к кольцевой части, которая включает, по меньшей мере, одну двойную или тройную связь. Термин «частично ненасыщенный» означает охват колец, имеющих множество участков ненасыщенности, но не относится к включению арильных или гетероарильных фрагментов, как определено в настоящем документе.

[0046] Как описано в данном документе, соединения согласно настоящему изобретению могут содержать «необязательно замещенные» фрагменты. По существу, термин «замещенный» означает, что один или более атомов водорода указанного фрагмента заменены подходящим заместителем. Если не указано иное, «необязательно

замещенная» группа может иметь подходящий заместитель в каждом замещаемом положении группы, и когда более чем одно положение в любой данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместитель может быть либо одинаковым, либо разным в каждой позиции. Комбинации заместителей, предусмотренные данным изобретением, предпочтительно являются такими, которые приводят к образованию стабильных или химически приемлемых соединений. Используемый в настоящем документе термин «стабильный» относится к соединениям, которые по существу не изменяются при воздействии условий для их производства, обнаружения и, в определенных вариантах осуществления, их извлечения, очистки и применения для одной или более целей, описанных в настоящем документе.

5

10

15

20

25

30

[0047] Подходящие одновалентные заместители у замещаемого атома углерода «необязательно замещенной» группы независимо представляют собой галоген; –(CH₂)₀_ ${}_4R^\circ; \quad -(CH_2)_{0-4}OR^\circ; \quad -O(CH_2)_{0-4}R^0, \quad -O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ; \quad -(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2; \quad -(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ$ $_4$ SR $^{\circ}$; $_{-}$ (CH $_2$) $_{0-4}$ Ph, который может быть замещен R $^{\circ}$; $_{-}$ (CH $_2$) $_{0-4}$ O(CH $_2$) $_{0-1}$ Ph который может быть замещен R° ; –CH=CHPh, который может быть замещен R° ; –(CH₂)₀₋ $_4$ O(CH₂)₀₋₁-пиридил, который может быть замещен R°; $_2$ -NO₂; $_2$ -CN; $_2$ -N3; $_3$ -(CH₂)₀₋₄N(R°)₂; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}; -N(R^{\circ})C(S)R^{\circ}; -(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2; -N(R^{\circ})C(S)NR^{\circ}_2; -N$ $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)R^{\circ};$ $(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ};$ $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_{2};$ $N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^{\circ}$; $-(CS)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^{\circ}$; -(C $(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^{\circ}_{3};$ $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^{\circ};$ $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-,$ $SC(S)SR^{\circ};$ $-(CH_2)_{0-4}SR-,$ $_{4}SC(O)R^{\circ}$; $-(CH_{2})_{0-4}C(O)NR^{\circ}_{2}$; $-C(S)NR^{\circ}_{2}$; $-C(S)SR^{\circ}$; $-SC(S)SR^{\circ}$, $-(CH_{2})_{0-4}OC(O)NR^{\circ}_{2}$; $-(CH_{2})_{0-4}OC(O)NR^{\circ}_{2}$ $C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(O)C(O)R^{\circ}$; $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$; $-C(NOR^{\circ})R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-1}$ $_{4}S(O)_{2}R^{\circ};$ $-(CH_{2})_{0-4}S(O)_{2}OR^{\circ};$ $-(CH_{2})_{0-4}OS(O)_{2}R^{\circ};$ $-S(O)_{2}NR^{\circ}_{2};$ $-(CH_{2})_{0-4}S(O)R^{\circ};$ - $N(R^{\circ})S(O)_{2}NR^{\circ}_{2}; -N(R^{\circ})S(O)_{2}R^{\circ}; -N(OR^{\circ})R^{\circ}; -C(NH)NR^{\circ}_{2}; -P(O)_{2}R^{\circ}; -P(O)R^{\circ}_{2}; -P(O)$ $OP(O)R^{\circ}_{2}$; $-OP(O)(OR^{\circ})_{2}$; SiR°_{3} ; $-(C_{1-4}$ алкилен с прямой или разветвленной цепью)O- $N(R^{\circ})_2$; или $-(C_{1-4}$ алкилен с прямой или разветвленной цепью) $C(O)O-N(R^{\circ})_2$, где каждый R может быть замещен, как определено ниже, и независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(5-6-членное гетероарильное кольцо) или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, несмотря на определение выше, два независимых появления R° вместе с промежуточным атомом(-ами) образуют 3–12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода, или серы, которая может быть замещена, как определено ниже.

[0048] Подходящие одновалентные заместители в R° (или кольцо, образованное двумя независимыми появлениями R° вместе с их промежуточными атомами) независимо представляют собой галоген, $-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$, $-(raлогенR^{\bullet})$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$; $-O(raлогенR^{\bullet})$, -CN, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$, $-NO_2$, $-SiR^{\bullet}_3$, $-OSiR^{\bullet}_3$, $-C(O)SR^{\bullet}$, $-(C_{1-4}$ алкилен с прямой или разветвленной цепью) $C(O)OR^{\bullet}$ или $-SSR^{\bullet}$, где каждый R^{\bullet} незамещен, или, если ему предшествует «галоген», замещен только одним или более галогенами и независимо выбран из C_{1-4} алифатического, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители у насыщенного атома углерода R° включают =O и =S.

[0049] Подходящие двухвалентные заместители у насыщенного атома углерода «необязательно замещенной» группы включают следующее: =O, =S, =NNR * 2, =NNHC(O)R * , =NNHC(O)OR * , =NNHS(O)2R * , =NR * , =NOR * , -O(C(R * 2))2-3O-, ог -S(C(R * 2))2-3S-, где каждое независимое появление R * выбрано из водорода, C_{1-6} алифатической группы, которая может быть замещена, как определено ниже, или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители, которые связаны с соседними замещаемыми атомами углерода «необязательно замещенной» группы, включают: -O(CR * 2)2-3O-, где R * 8 каждом независимом случае выбран из водорода, алифатической группы C_{1-6} , которая может быть замещена, как определено ниже, или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0050] Подходящие заместители в алифатической группе R^* включают в себя галоген, $-R^{\bullet}$, -(галоген R^{\bullet}), -OH, $-OR^{\bullet}$, -O(галоген R^{\bullet}), -CN, -C(O)OH, $-C(O)OR^{\bullet}$, $-NH_2$, $-NHR^{\bullet}$, $-NR^{\bullet}_2$ или $-NO_2$, где каждый R^{\bullet} незамещен или, если ему предшествует «галоген», замещен только одним или более галогенами и независимо является алифатическим C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членным насыщенным, частично

ненасыщенным или арильным кольцом, содержащим 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0051] Подходящие заместители замещаемого атома азота «необязательно замещенной» группы включают в себя $-R^{\dagger}$, $-NR^{\dagger}_2$, $-C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)OR^{\dagger}$, $-C(O)C(O)R^{\dagger}$, -C(O)C(O)C(O), -C(O)C(O)C(O), -C(O)C(O)C(O), -C(O)C(O)C(O), -C(O)C(O)C(O), -C(O)C(O)C(O), -

5

10

15

20

25

30

[0052] Подходящие заместители в алифатической группе R^{\dagger} независимо представляют собой галоген, $-R^{\bullet}$, -(галоген R^{\bullet}), -OH, -OR $^{\bullet}$, -O(галоген R^{\bullet}), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR $^{\bullet}$, -NH $_2$, -NHR $^{\bullet}$, -NR $^{\bullet}_2$ или -NO $_2$, где каждый R^{\bullet} незамещен или, если ему предшествует «галоген», замещен только одним или более галогенами и независимо является алифатическим C_{1-4} , -CH $_2$ Ph, -O(CH $_2$) $_{0-1}$ Ph или 5-6-членным насыщенным, частично ненасыщенным или арильным кольцом, содержащим 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0053] Используемый в настоящем термин документе «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые с медицинской точки зрения подходят для контактного использования с тканями человека и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п., и соизмеримы с приемлемым соотношением пользы и риска. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, S. M. Berge с соавт. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенной в настоящий документ посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений по данному изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных кислотно-аддитивных солей являются соли аминогруппы, образованные c неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная

кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других методов, используемых в данной области, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бутират, камфорат, бензоат, бисульфат, борат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, толуолсульфонат, ундеканоат, валератные соли и т. п.

5

10

15

20

25

30

[0054] Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}$ алкил) $_4$. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т. п. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, при необходимости, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

[0055] Если не указано иное, соединения, имеющие структуры, изображенные в настоящем документе, также подразумевают включение любых их фармацевтически приемлемых солей, стереоизомеров, таутомеров, сольватов, гидратов и полиморфов.

Если не указано иное, соединения, имеющие структуры, изображенные в настоящем документе, также подразумевают включение всех изомерных (например, в примера, энантиомерных, диастереомерных и геометрических (или конформационных) форм структуры; например, конфигурации R и S для каждого асимметричного центра, изомеры двойной связи Z и E и конформационные изомеры Z Таким образом, в объем настоящего изобретения входят отдельные стереохимические изомеры, a также энантиомерные, диастереомерные геометрические (или конформационные) смеси настоящих соединений. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений согласно настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, если не указано иное, структуры, изображенные в данном документе, также подразумевают включение соединений, которые отличаются только наличием одного или более атомов, обогащенных изотопами. Например, соединения, имеющие настоящие структуры, включая замену водорода на дейтерий или тритий или замену углерода на ¹³С- или ¹⁴С-обогащенный углерод, входят в объем настоящего изобретения. Такие соединения используют, например, в качестве аналитических инструментов, таких как зонды в биологических анализах или в качестве терапевтических агентов в соответствии с настоящим изобретением.

[0057] Термины «измеримая аффинность» и «измеримое ингибирование», используемые в настоящем документе, означают измеримое изменение активности mTORC1 между образцом, содержащим соединение по настоящему изобретению или его композицию, и mTORC1, и эквивалентным образцом, содержащим mTORC1, в отсутствие указанного соединения или его композиции.

3. Описание примеров осуществления:

5

10

25

15 **[0058]** Как описано выше, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы I:

$$R^{2}$$
 X^{3}
 X^{2}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{3}
 X^{4}
 X^{5}
 X^{5}
 X^{5}
 X^{1}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{3}
 X^{4}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{4}
 X^{5}
 X^{5}
 X^{5}
 X^{5}
 X^{5}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{3}
 X^{4}
 X^{5}
 X^{5

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

- X и X^3 независимо представляют собой ковалентную связь, -CR₂-, -NR-, -NRCO-, -NRCO₂-, -NRCONR-, -NRSO₂-, -O-, -S- или -SO₂NR-;
 - L^1 представляет собой ковалентную связь или двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь C_{1-30} , в которой 1-10 метиленовых звеньев цепи независимо и необязательно заменены на - Cy_1 -, -O-, -S-, - SO_2 -, -C(O)-, -C(S)-, - CR_2 -, - CF_2 -, -P(O)(R)-, - SiR_2 -, -Si(OR)(R)- или -NR-;

представляет собой необязательно каждый $-Cy_1$ независимо замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из фенилена, 4-7-членного насыщенного или ненасыщенного гетероциклилена, имеющего 1–2 гетероатома, частично независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарилена, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

5

10

15

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из С₁₋₆ алифатического, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического фенила, 4-7-членного насыщенного частично или ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы R на одном и том же атоме вместе с промежуточными атомами образуют 4–7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–3 гетероатома в дополнение к тому же атому, к которому они присоединены, независимо выбранные из азота, кислорода и серы;

- L^2 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, в которой 1-2 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на Cy_1 -;
- ${
 m R}^1$ и ${
 m R}^2$ независимо представляют собой водород, галоген, -OR, -CN, -NO2, -NR2, -25 NR(C₁₋₆ галогеналкил), -NRCOR, -NRCO₂R, -NRCONR₂, -NRSO₂R, -SR, -SO₂NR₂ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатического, 3-8членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 4-8-членного насыщенного или 30 частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 7-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного

моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8–10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1–5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы,

5 R^3 представляет собой водород, галоген; -OR, или -OSiR₃;

10

15

20

25

 $R^{3'}$ представляет собой водород, галоген; -OR или -OSiR3, или R^3 и $R^{3'}$ взяты вместе с образованием =O или =S;

 R^4 и R^6 независимо представляют собой водород, -OR, -NR $_2$, -NRCOR, -NRCO $_2$ R, -NRCONR $_2$, -NRSO $_2$ R, -SR, -SO $_2$ NR $_2$ или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу;

каждый из R^5 и $R^{5'}$ представляет собой водород или вместе образуют =O или =NOR; каждый из X^1 и X^2 независимо представляет собой -CR₂-, -S- или -S(O)-, где по меньшей мере один из X^1 и X^2 представляет собой -CR₂-.

[0059] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы I':

$$R^{6}$$
 R^{2}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{3}
 X^{4}
 X^{5}
 X^{5}
 X^{5}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{3}
 X^{4}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{4}
 X^{5}
 X^{5}
 X^{5}
 X^{5}
 X^{5}
 X^{5}
 X^{7}
 X^{1}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{3}
 X^{4}
 X^{5}
 X^{5

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X и X^3 независимо представляют собой ковалентную связь, -CR2-, -NR-, -NRCO-, -NRCO2-, -NRCONR-, -NRSO2-, -O-, -S- или -SO2NR-;

 L^1 представляет собой ковалентную связь или двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь C_{1-30} , в которой 1-10 метиленовых звеньев цепи независимо и необязательно заменены на $-Cy_1$ -, -O-, -S-, $-SO_2$ -, -C(O)-, -C(S)-, $-CR_2$ -, $-CF_2$ -, -P(O)(R)-, $-SiR_2$ -, -Si(OR)(R)- или -NR-;

каждый -Cy₁- независимо представляет собой необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из фенилена, 4–7-членного насыщенного или

частично ненасыщенного гетероциклилена, имеющего 1–2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и 5–6-членного гетероарилена, имеющего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатического, 3-8-членного насыщенного или моноциклического карбоциклического частично ненасыщенного фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

5

10

15

20

25

30

две группы R на одном и том же атоме вместе с промежуточными атомами образуют 4–7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–3 гетероатома в дополнение к тому же атому, к которому они присоединены, независимо выбранные из азота, кислорода и серы;

 L^2 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, в которой 1-2 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на - Cy_1 -;

 ${
m R}^1$ и ${
m R}^2$ независимо представляет собой водород, галоген, -OR, -CN, -(CR $_2$) $_{1-4}$ NR $_2$, -COR, $-CONR_2$, $-CONR(CR_2)_{1-4}NR_2$, $-NO_2$, $-NR_2$, $-NR(C_{1-6}$ галогеналкил), -NRCOR, - $NRCO_2R$, $-NRCONR_2$, $-NRSO_2R$, -SR, $-SO_2NR_2$, $-P(O)R_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из С1-6 алифатического, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 4-8-членного насыщенного или ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и 7-10-членного серы, насыщенного или частично ненасышенного бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода И серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8–10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1–5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

 R^3 представляет собой водород, галоген; -OR, или -OSiR₃;

5 $R^{3'}$ представляет собой водород, галоген; -OR или -OSiR₃, или R^{3} и $R^{3'}$ взяты вместе с образованием =O или =S;

15

20

25

- R^4 и R^6 независимо представляют собой водород, -OR, -NR $_2$, -NRCOR, -NRCO $_2$ R, -NRCONR $_2$, -NRSO $_2$ R, -SR, -SO $_2$ NR $_2$ или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу;
- 10 каждый из R^5 и $R^{5'}$ представляет собой водород или вместе образуют =O или =NOR; каждый из X^1 и X^2 независимо представляет собой -CR₂-, -S- или -S(O)-, где по меньшей мере один из X^1 и X^2 представляет собой -CR₂-.
 - [0060] Следует понимать, что термин «рапамицин» и его структура, упоминаемые в описании, охватывают рапамицин и его аналоги.
 - [0061] Перечисленные в настоящем документе аналоги рапамицина (т. е. рапалоги) приведены для примера и не предназначены для ограничения настоящего изобретения.
 - [0062] Как определено выше и описано в настоящем документе, X и X^3 независимо представляют собой ковалентную связь, -CR₂-, -NR-, -NRCO-, -NRCO₂-, -NRCONR-, -NRSO₂-, -O-, -S- или-SO₂NR-.
 - [0063] В некоторых вариантах осуществления X представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой -CR₂-. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой -NR-. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой -NRCO-. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой -NRCO₂-. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой -NRCONR-. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой -NRSO₂-. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой -O-. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой -S-. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой -S-. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой -S-. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой -SO₂NR-.
- 30 **[0064]** В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой -CR₂-. В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой -NR-. В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой -NRCO-. В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой -NRCO₂-. В некоторых вариантах осуществления

 X^3 представляет собой -NRCONR-. В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой -NRSO₂-. В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой -O-. В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой -S-. В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой -SO₂NR-.

[0065] В некоторых вариантах осуществления, в которых X представляет собой несимметричную группу, такую как -NRCO-, -NRCO₂-, -NRSO₂- или -SO₂NR-, X связывается с L^1 как -NRCO L^1 -, -NRCO₂ L^1 -, -NRSO₂ L^1 - и -SO₂NR L^1 -.

[0066] В некоторых вариантах осуществления, в которых X^3 представляет собой несимметричную группу, такую как -NRCO-, -NRCO₂-, -NRSO₂- или -SO₂NR-, X^3 связывается с R^2 как -NRCO R^2 , -NRCO₂ R^2 , -NRSO₂ R^2 и -SO₂NR R^2 .

10

15

20

25

30

[0067] В некоторых вариантах осуществления X и X^3 выбраны из соединений, представленных в **таблице 1**.

[0068] Как определено выше и описано в настоящем документе, L^1 представляет собой ковалентную связь или двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь C_{1-30} , в которой 1-10 метиленовых звеньев цепи независимо и необязательно заменены на -Cy₁-, -O-, -S-, -SO₂-, -C(O)-, -C(S)-, -CR₂-, -CF₂-, -P(O)(R)-, -SiR₂-, -Si(OR)(R)- или -NR-.

[0069] В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой ковалентную связь или двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь C_{1-30} , в которой 1-10 метиленовых звеньев цепи независимо и необязательно заменены на $-Cy_1$ -, -O-, -S-, $-SO_2$ -, -C(O)-, -C(S)-, $-CR_2$ -, $-CF_2$ -, -P(O)(R)-, $-SiR_2$ -, -Si(OR)(R)- или -NR-.

[0070] В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой - CH_2 -. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой - CH_2 CH₂-. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой - CH_2 03-. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой - CH_2 04-. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой - CH_2 04-. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой - CH_2 CH₂O-. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой - CH_2 CH₂O)₂-. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой - CH_2 CH₂O)₃-. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой - CH_2 CH₂OCH₂CH₂-. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой - CH_2 CH₂OCH₂CH₂-. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой - CH_2 CH₂SO₂CH₂CH₂O-. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой - CH_2 CH₂CH₂O-. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой - CH_2 CH₂CH₂O-. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой - CH_2 CH₂CH₂O-. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой - CH_2 CH₂CH₂O-. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой - CH_2 CH₂CH₂O-.

 $CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой - $CH_2CH_2OCH_2CH_2-$.

[0071] В некоторых вариантах осуществления L^1 выбран из соединений, представленных в **таблице** 1.

5

10

15

20

25

30

[0072] Как определено выше и описано в настоящем документе, каждый -Су₁- независимо представляет собой необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из фенилена, 4–7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклилена, имеющего 1–2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и 5–6-членного гетероарилена, имеющего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[0073] В некоторых вариантах осуществления -Су₁- представляет собой необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из фенилена. В некоторых вариантах осуществления -Су₁- представляет собой необязательно замещенный 4–7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклилен, содержащий 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления -Су₁- представляет собой необязательно замещенный 5–6-членный гетероарилен, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[0074] В некоторых вариантах осуществления -Cy₁- представляет собой

[0075] В некоторых вариантах осуществления - Cy_1 - выбран из соединений, представленных в **таблице 1**.

[0076] Как определено выше и описано в настоящем документе, каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из С₁₋₆алифатической группы, 3-8-членного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или двух групп R на одном атоме, вместе с их промежуточными атомами образующих 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, в дополнение к тому же атому, к которому они присоединены, независимо выбранному из азота, кислорода и серы.

[0077] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой С₁₋₆ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5-6членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления две группы R на одном и том же атоме вместе с их промежуточными атомами образуют необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома в дополнение к тому же атому, к которому они присоединены, независимо выбранные из азота, кислорода и серы.

5

10

15

25

30

[0078] В некоторых вариантах осуществления R выбран из соединений, представленных в таблице 1.

[0079] Как определено выше и описано в настоящем документе, L^2 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, в которой 1-2 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на $-Cy_1-$.

[0080] В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, в которой 1-2 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на $-Cy_1-$.

[0081] В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой

[0082] В некоторых вариантах осуществления L^2 выбран из соединений, представленных в **таблице 1**.

[0083] Как определено выше и описано в настоящем документе, R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, галоген, -OR, -CN, -(CR₂)₁₋₄NR₂, -COR, -CONR₂, -

 $CONR(CR_2)_{1-4}NR_2$, -NO₂, -NR₂, -NR(C₁₋₆ галогеналкил), -NRCOR, -NRCO₂R, - $NRCONR_2$, $-NRSO_2R$, -SR, $-SO_2NR_2$, $-P(O)R_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатического, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 4-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 7-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой водород. В [0084] некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой -OR. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -CN. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -NO2. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -NR(C_{1-6} галогеналкил). В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой -NRCOR. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой -NRCO₂R. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой -NRCONR₂. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -NRSO $_2R$. В некоторых осуществления R¹ представляет собой -SR. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой - SO_2NR_2 . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый R¹ представляет собой необязательно замещенное 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой необязательно замещенное 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенное 7–10-членное насыщенное или частично ненасыщенное бициклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1–3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенное 5–6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, имеющее 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенное 8–10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, имеющее 1–5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

5

10

15

20

25

[0085] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -NH₂. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -NHMe. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -NMe₂. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -CH₂CF₃. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -SO₂-NH₂. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -CONH₂. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -CONMe₂. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -OCONHMe. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -CO2H. В некоторых

вариантах осуществления R^1 представляет собой R^1 представляет

собой $^{\circ}$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой

$$\stackrel{\ }{\triangleright}$$
 В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой вариантах осуществления R¹ представляет собой вариантах осуществления R¹ представляет собой . В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой . В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой . В некоторых вариантах В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой

некоторых

вариантах

В

5

10

осуществления R¹ представляет собой

осуществления R^1 представляет собой

В некоторых вариантах

осуществления R¹ представляет собой

В некоторых вариантах

осуществления R^1 представляет собой

В некоторых вариантах

осуществления R¹ представляет собой

N . В некоторых вариантах осуществления

R¹ представляет собой 5

. В некоторых вариантах осуществления R¹

представляет собой

В некоторых вариантах осуществления R1

представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления R^1

представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления R^1

представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления R^1

. В некоторых вариантах осуществления R^1

представляет собой

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R¹² представляет собой -OR. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -CN. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-(CR_2)_{1-4}NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -COR. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -CONR₂. В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой - $CONR(CR_2)_{1-4}NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой - NO_2 . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -NR(C_{1-6} галогеналкил). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -NRCOR. В некоторых вариантах R^2 представляет собой осуществления $-NRCO_2R$. В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой -NRCONR₂. В некоторых вариантах R^2 представляет собой -NRSO₂R. осуществления В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -SR. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -SO₂NR₂. В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой $-P(O)R_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый R² представляет собой необязательно замещенное 3-8-членное насыщенную или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой 8-10-членное бициклическое необязательно замещенное ароматическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления изобретения R² представляет собой необязательно замещенное 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой необязательно замещенное 7–10-членное насыщенное или частично

ненасыщенное бициклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, имеющее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

5

10

15

20

собой

В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой -CHF₂. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой - CF_3 . В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой . В некоторых вариантах осуществления \checkmark . В некоторых вариантах осуществления R^2 R² представляет собой B некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления \mathbb{R}^2 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления \mathbb{R}^2 представляет собой \checkmark . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления \mathbb{R}^2 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления \mathbb{R}^2 представляет собой 14 . В некоторых вариантах осуществления R^{2} представляет собой . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $\stackrel{\mu}{\searrow}$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет [0088] В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой NR₂

В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой

6 . B

некоторых вариантах осуществления R² представляет собой

. В

некоторых вариантах осуществления R² представляет собой

N B

некоторых вариантах осуществления R² представляет собой

[0089] В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой

 $\bigvee_{R}^{O} \bigvee_{N \in \mathbb{Z}_2}^{NR_2}$

5

15

20

В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой

10 **[0090]** В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 выбраны из соединений, представленных в **таблице 1**.

[0091] Как определено выше и описано в настоящем документе, R^3 представляет собой водород, галоген, -OR или -OSi R_3 .

[0092] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -OR. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -OSi R_3 .

[0093] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -OMe.

[0094] Как определено выше и описано в настоящем документе, $R^{3'}$ представляет собой водород, галоген, -OR или -OSiR $_3$.

[0095] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -OR. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -OSiR $_3$.

[0096] Как определено выше и описано в настоящем документе, в некоторых вариантах осуществления R^3 и $R^{3'}$ вместе образуют =О или =S.

[0097] В некоторых вариантах осуществления R^3 и $R^{3'}$ вместе образуют =O. В некоторых вариантах осуществления R^3 и $R^{3'}$ вместе образуют =S.

5 **[0098]** В некоторых вариантах осуществления R^3 и $R^{3'}$ выбраны из соединений, представленных в **таблице 1**.

10

15

25

30

[0099] Как определено выше и описано в настоящем документе, R^4 и R^6 независимо представляют собой водород, -OR, -NR $_2$, -NRCOR, -NRCO $_2$ R, -NRCONR $_2$, -NRSO $_2$ R, -SR, -SO $_2$ NR $_2$ или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу.

[00100] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -OR. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -NR2. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -NRCO₂R. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -NRCO₂R. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -NRCONR2. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -NRSO₂R. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -SR. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -SO₂NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу.

20 **[00101]** В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -OH. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -OMe.

[00102] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -OR. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -NR2. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -NRCOR. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -NRCO2R. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -NRCONR2. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -NRSO2R. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -SR. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -SO2NR2. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу.

[00103] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -OMe.

[00104] В некоторых вариантах осуществления R^4 и R^6 выбраны из соединений, представленных в **таблице 1**.

[00105] Как определено выше и описано в настоящем документе, каждый из R^5 и $R^{5'}$ представляет собой водород или вместе образуют =О или =NOR.

[00106] В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления $R^{5'}$ представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^5 и $R^{5'}$ вместе образуют =O. В некоторых вариантах осуществления R^5 и $R^{5'}$ вместе образуют =NOR.

[00107] В некоторых вариантах осуществления R^5 и $R^{5'}$ выбраны из соединений, представленных в **таблице** 1.

[00108] Как определено выше и описано в настоящем документе, каждый из X^1 и X^2 независимо представляет собой -CR₂-, -S- или -S(O)-, где по меньшей мере один из X^1 и X^2 представляет собой -CR₂-.

[00109] В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой -CR2-. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой -S-. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой -S(O)-. В некоторых вариантах осуществления X^2 представляет собой -CR2-. В некоторых вариантах осуществления X^2 представляет собой -S-. В некоторых вариантах осуществления X^2 представляет собой -S-.

[00110] В некоторых вариантах осуществления X^1 и X^2 выбраны из соединений, представленных в **таблице 1**.

20 **[00111]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I** или **I'**, где X^1 представляет собой - CH_2 -, X^2 представляет собой - CH_2 - и L^2 представляет собой X^2 , как показано ниже, тем самым обеспечивая соединение формулы **I-a-1**:

5

10

15

25

или его фармацевтически приемлемая соль, где: X представляет - CR_2 -, -NRCO-, - $NRCO_2$ -, -NRCONR-, - $NRSO_2$ - или - SO_2 NR-; и каждый из X^3 , R^1 , R^2 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 , R^5 , $R^{5'}$, R^6 и L^1 определен и описан в настоящем документе как по отдельности, так и в комбинации.

[00112] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I или I'**, где X^1 представляет собой -CH₂-, X^2 представляет собой -CH₂- и L^2 представляет собой X^2 , как показано ниже, тем самым обеспечивая соединение формулы **I-а-2**:

I-a-2

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

5

15

 X^3 представляет собой -CR₂-, -NRCO-, -NRCO₂-, -NRCONR-, -NRSO₂- или -SO₂NR-; и каждый из X, R^1 , R^2 , R^3 , R^3 , R^4 , R^5 , R^5 , R^6 и L^1 определен и описан в настоящем документе как по отдельности, так и в комбинации.

[00113] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I** или **I'**, где X^1 представляет собой - CH_2 -, X^2 представляет собой - CH_2 - и L^2 представляет собой X^2 , как показано ниже, тем самым обеспечивая соединение формулы **I-а-3**:

I-a-3

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

 R^4 представляет собой -NR₂, -NRCOR, -NRCO₂R, -NRCONR₂, -NRSO₂R, -SR, -SO₂NR₂ или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу; и каждый из X, X^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^5 , R^5 , R^6 и L^1 определен и описан в настоящем документе как по отдельности, так и в комбинации.

[00114] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I или I'**, где X^1 представляет собой - CH_2 -, X^2 представляет собой - CH_2 - и L^2 представляет собой $\frac{1}{2}$, как показано ниже, тем самым обеспечивая соединение формулы **I-a-4**:

I-a-4

5

10

15

20

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

 R^6 представляет собой -NR2, -NRCOR, -NRCO2R, -NRCONR2, -NRSO2R, -SR, -SO2NR2 или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу; и каждый из $X,\ X^3,\ R^1,\ R^2,\ R^3,\ R^3,\ R^4,\ R^5,\ R^5'$ и L^1 определен и описан в настоящем

документе как по отдельности, так и в комбинации.

[00115] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I или I'**, где X^1 представляет собой - CH_2 -, X^2 представляет собой - CH_2 -, L^2 представляет собой ковалентную связь и R^2 представляет собой водород, как показано ниже, тем самым обеспечивая соединение формулы **I-b-1**:

I-b-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

5

10

15

20

каждый из $X, R^1, R^3, R^{3'}, R^4, R^5, R^{5'}, R^6$ и L^1 определен и описан в настоящем документе как по отдельности, так и в комбинации.

В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I или I'**, где X^1 представляет собой -CH₂-, X^2 представляет собой - CH_2 -, L^2 представляет собой R^3 представляет собой -OMe и $R^{3'}$ представляет собой водород, как показано ниже, тем самым обеспечивая соединение формулы І-b-2:

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый из $X, X^3, R^1, R^2, R^4, R^5, R^5, R^6$ и L^1 определен и описан в настоящем документе как по отдельности, так и в комбинации.

В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I** или **I**', где X^1 представляет собой -CH₂-, X^2 представляет собой -CH2-, L^2 представляет собой X^3 представляет собой -O- и R^2 представляет собой $^{-}$, как показано ниже, тем самым обеспечивая соединение формулы І-b-3:

I-b-3

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

5

10

15

20

каждый из X, R^1 , R^3 , R^3 , R^4 , R^5 , R^5 , R^6 и L^1 определен и описан в настоящем документе как по отдельности, так и в комбинации.

Рапамицин продается под торговой маркой Rapamune® (генерическое [00118] сиролимус) хорошо антипролиферативной название И известен своей иммунодепрессивной активностью. Рапамицин одобрен FDA для применения с целью предотвращения отторжения трансплантата И покрытия стентов предотвращения рестеноза. Помимо задокументированных преимуществ рапамицина, хорошо известно, что рапамицин связан с рядом серьезных побочных эффектов. Такие побочные эффекты включают диабетоподобные симптомы снижения толерантности к глюкозе и снижения чувствительности к инсулину. Кроме того, сообщалось, что рапамицин активирует сигнальный путь Akt (включая активацию Akt и ERK), тем самым увеличивая риск развития рака у пациента.

[00119] Используемая в данном документе фраза «рапамицин в отдельности» используется для сравнения соединения по настоящему изобретению с рапамицином или его аналогом, таким как эверолимус, в качестве альтернатив.

[00120] В некоторых вариантах осуществления предложенное соединение формулы I или I' является более эффективным, чем рапамицин отдельно.

[00121] В некоторых вариантах осуществления предложенное соединение формулы от **I-a-1** до **I-a-5** является более эффективным, чем рапамицин отдельно.

[00122] В некоторых вариантах осуществления предложенное соединение формулы от **I-b-1** до **I-b-3** является более эффективным, чем рапамицин отдельно.

25 **[00123]** В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение формулы **I** или **I**' при введении пациенту приводит к меньшему количеству и/или меньшей тяжести побочных эффектов, чем при введении рапамицина.

[00124] В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение формулы от **I-a-1** до **I-a-5** при введении пациенту приводит к меньшему количеству и/или меньшей тяжести побочных эффектов, чем при введении рапамицина.

[00125] В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение формулы от **I-b-1** до **I-b-3** при введении пациенту приводит к меньшему количеству и/или меньшей тяжести побочных эффектов, чем при введении рапамицина.

[00126] Примеры соединений по изобретению представлены в таблице 1 ниже.

Таблица 1. Примеры соединений

5

I-#	Структура
I-1	
I-2	

I-3	F O O O O O O O O O O O O O O O O O O O
I-4	F O O O O O O O O O O O O O O O O O O O
I-5	F O O O O O O O O O O O O O O O O O O O

I-6	P O O O O O O O O O O O O O O O O O O O
I-7	OHO OHO OHO
I-8	F F N HO

I-9	OH O OH OH OH OH OH OH OH OH OH
I-10	OHO
I-11	HO N HO

I-12	OH O N N N N N N N N N N N N N
I-13	OH O N N N N N N N
I-14	OH O N N N N N N N N N N N N N

I-15	OH O N N N N N N N N N N N N N N N N N N
I-16	
I-17	OH O

I-18	OH O OH OH OH OH OH OH OH OH OH
I-19	OH O MHO OHO NHO OHO OHO OHO OHO OHO O
1-20	HN N N N N N N N N N N N N N N N N N N

I-21	OH O MHN O N HO O
I-22	On O
I-23	HO NH ₂

I-24	
1-24	N HO O
1-25	
I-26	HO N HO

I-27	HO N HO
1-28	HO N HO
I-29	

I-30	
I-31	
I-32	O=P

I-33	O=P
I-34	O=P
1-35	HO O O O O O O O O O O O O O O O O O O

I-36	HO O O O O O O O O O O O O O O O O O O
I-37	HO O,
I-38	

1-39	
I-40	
I-41	

I-42	
I-43	
I-44	HO OH O

I-45	HO OH O
I-46	
I-47	

I-48	HO N HO
I-49	HO N HO
I-50	

I-51	
I-52	
I-53	HO -O O O O O O O O O O O O O O O O O O

I-54	
I-55	
I-56	

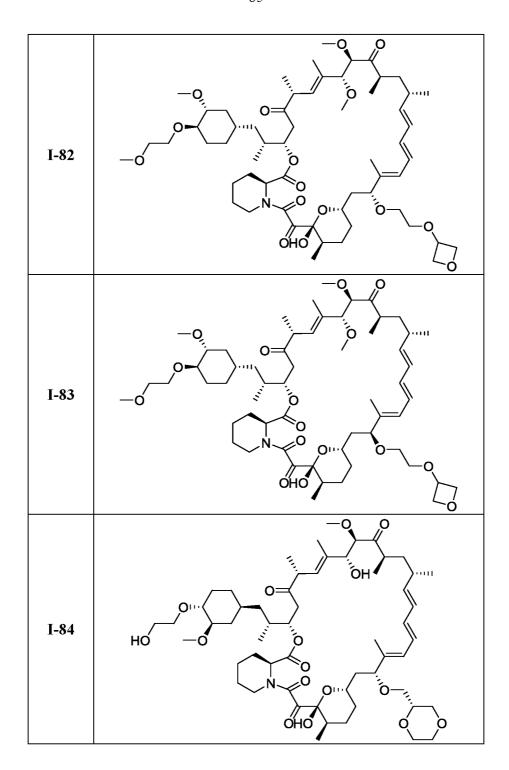
	Ţ
I-65	
I-66	
I-67	OHO
I-68	

I-69	
I-70	
I-71	OH O N HO N HO

I-72	OH O N O N O O O O O O O O O O O O O O O
I-73	
I-74	

1-75	
1-76	
I-77	

I-78	OHO
I-79	
I-80	HO O O O O O O O O O O O O O O O O O O
I-81	



I-85	HO -O O O O O O O O O O O O O O O O O O
I-86	
I-87	HO -O O O O O O O O O O O O O O O O O O

I-88	OH O III N O N O N O N O N O N O N
I-89	
I-90	

I-91	OHO
I-92	HO — O — O — O — O — O — O — O — O — O —
I-93	HO — O O O O O O O O O O O O O O O O O O
I-94	

I-95	
I-96	HO N HO N HO
I-97	-O,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,

I-106	HO — O O O O O O O O O O O O O O O O O O
I-107	0
I-108	F O O O O O O O O O O O O O O O O O O O
I-109	

[00127] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение, указанное выше в таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение, указанное выше в таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомеры, таутомеры и полиморфы. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение, указанное выше в таблице 1, включая замену одного или более атомов водорода дейтерием. Следует понимать, что настоящее изобретение также относится к соединению, указанному выше в таблице 1, в виде рацемической смеси в положении С7 или его фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, следует понимать, что соединения, представленные выше в таблице 1, в виде рацемических смесей в гидроксильном положении С7 могут быть разделены на диастереомеры различными способами, например, хиральной хроматографией.

15 **[00128]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I** или **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

 L^2 представляет собой /// ;

5

10

 ${\bf R}^3$ и ${\bf R}^{3'}$ представляют собой водород;

 R^5 и $R^{5'}$ взяты вместе с образованием =О или =S;

и X^1 и X^2 оба представляют собой -CH₂-; впоследствии:

 $-X-L^1-R^1$, $-X^3-R^2$, R^4 и R^6 присутствуют в комбинации, отличной от комбинаций, представленных ниже в каждой строке **таблицы 1A**.

Таблица 1А.

№	$-X^3-R^2$	\mathbb{R}^6	\mathbb{R}^4	$-X-L^1-R^1$
п/п				_
ı	10 J	Y°	Y°\	V _O ∕∕он
2	√° √√ N	Y°~	Y°~	∕°∕∕он
3	Y°~~~	Ý	Ý	/ °∕∕он
4	Y °√~°	Y°~	Y°\	√о~∕он
5	Y0~~~~	Y°	Y°~	∕ _о ∕∕он
6	Yo.	Ko~	Y°~	/ °∕∕он
7	/ 0~~он	Y°\	Y°\	√о~~он
8	Y°~~N~°	Ko~	Y°~	∕ _о ∕∕он

9	√о~_он	Y°~	Y°~	√о~_он
10	√ о∕∕он	Y°~	Y°~	√о~_он
11	Y °<	Y°~	Y°~	Y°√~°
12	~~~\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	∠ °~	Y°~	∕ _о ∕∕он
13	Y°~~N°, "	۲°,	Y°~	√о~_он
14	Y0~~0~	Y°~	Y°~	Y°~~o∕
15	∕ о∕∕он	Y°~	Y°-	Yo.✓✓ OH
16	You	Y°~	Y°~	√о~_он
17	√о~~он	Y°-	Y°~	√ °~~°~
18	YO NO	Y°~	Y°~	√о~_он
19	Y°~	1/o/	Y°~	√о~~он
20	√о~_он	Ko~	Y°~	100000
21	Y0~~0	Y°~	Y°-	Y°~~~∩
22	Y°~~°	Lo-	Y°\	Y°~~°

—	 	1	1	·
24	Lo-	1,00	Ko~	∕ _о ∕∕∕он
25	√ ° √ °°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°	Y°-	Y°~	Y °√~°
26	~~~N			Y°~~°
27	Y°~~~°°	Ko~	Y°~	√о~~он
28	√о~~он	Y°-	Y°-	Lo~~o~
29	Ko~~o~	Y°-	Y°-	Lo~~o~
30	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\			Lo~~
31	∕ о~∕он	Ko~	Y°~	40~~o~
32	Yº~~N	Y°-	Y °~	√ °~~°
33	Y°√√OH	۲°-	Y°~	Y°~~°
34	Yº~~\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Y°-	Y°~	√о~_он
35	Y°~~~	Ko~	Ko-	Vo~_o_
36	√° √√,,,	Ko~	Y°	Y°√~°
37	√о~~он	Y°,	Y°-	√ o~

24	Lo-	Ko~	Y°~	∕о~~он
	Ö \o	Y°-	Y°	Y°~~o~
26	Y°~~N			Y°~~o∕
27	Y°~~~°			√о~~он
28	√ о∕∕он	Ko-	Y°-	Ko~~o~
29	Y°~~°	Y°~	Y°-	Y°√°
30	\0\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	100	Y°~	Lo~~
31	√о~~он	Ko-	Y °~	4°~~°
32	Yº~~N	Y°-	Y°-	Y°√~
33	√о~~он		Ko~	Y°√~°
34	Yº~~\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Y°,	Y°.	∕ о∕∕он
35	Y°~~~	Y°	Y°-	Ko~o~
36	Y°~~,	Ko~	Y°~	Ko~~o~
37	√о~~он	Ko~	Y°-	Λο~ ŏH

			•
38	Y°~~	Ko~	
39	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Y °~	Lo~ Lo~~o~
40	∕ °∕∕он	Ko~	
41	Y°Y N N	Y°-	Y° Y° ✓ ОН
42	Y°~~~	Y°-	Lo. Lo~o~
43	√° ~~,,	Ko~	_\.\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\
44	Y°~~\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	∠ °~	to to~
45	Λο~_OH OH	Y°	Lo- Lo-
46	√° ~~~	Ko~	Ko~ Ko~~ OH
47	Y°~~N~_N	Y°.	Lo- Lo-
48	Y°\\	Y°~	Lo- Lo-0
49	∕о~_он	Y°~	Lo~ Co~
50	_\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Lo-	Х о∼он

			<u> </u>
51	Y°~~\	Y°\	Lo Lo~0
52	Y0>	A0~	Lo- Lo-
53	√ о∕∕он	Y°-	Lo- Lo-
54	Y°√√N OH	Y°~	4°~ 4°~~°
55	Y°~~~~°°	Ko~	Yo~ Yo~ OH
56	\ \ \ \	Ko~	Lo~ Lo~~o~
57	1	Y°,	Lo- Lo-
58	√o ∖ oH	Y°	Lo~ Lo~~o~
59	Y° N,	Y°-	4° 4° ~~
60	Kol II	Lo-	Y° Y° ✓ ОН
61	Y°~~µ	Y°-	Ko~ Ko~OH
62	Y°~~N~	Y°-	Ko~ Ko~~
63	Х о~∨он	Y °∕	∕ ₀ ~ ∕ ₀ ~ ∨он

64					
66 VO N YO YO YO OO OH 67 VO OH YO YO YO OH 68 VO OH YO YO YO OH 70 VO OH YO YO OO 71 VO N YO YO OO 72 VO N YO YO OO 73 VO OH YO YO OO 74 VO YO YO OO 75 VO OH 76 H YO YO YO OO 77 YO OH 78 VO OH 79 VO YO OO 70 YO OO 71 VO YO OO 72 VO YO OO 73 VO OH 74 VO YO YO OO 75 VO OH 76 H YO YO YO OO		√ 0	∀° ~	Y°~	∕ _о ∕∕он
67	65	Y°~~~	Ko~	Y°~	Y°~~~o~
68 VO OH VO VO VO OH 69 VO OH VO VO VO OH 70 VO OH VO VO VO OH 71 VO N OH VO VO OH 73 VO OH VO VO OH 74 VO OH VO VO VO OH 75 VO OH VO VO VO OH 76 H VO VO VO OH 76 H VO VO VO OH 77 VO OH 78 VO OH 79 VO VO VO OH 70 VO VO VO OH 70 VO VO VO OH 71 VO VO VO VO OH 72 VO OH 73 VO OH 74 VO VO VO VO VO OH 75 VO OH 76 VO					
69 YO OH YO YO YO OH 70 YO OH YO YO YO OH 71 YO N YO YO OH 72 YO N YO YO OH 73 YO OH YO YO YO OH 75 YO OH 76 H YO YO YO YO OH		Y°~~	Y°~		
70 YO OH YO YO YO OH 71 YO NO YO YO OH 72 YO NO YO YO OH 73 YO OH YO YO YO OH 75 YO OH YO YO YO OH 76 H YO YO YO YO OH	68	√ о✓✓ он	Ý		
71	69	∕ о~∕он			
72 VO NO VO VO OH 73 VO OH 74 OH VO VO VO OO 75 VO OH 76 H VO VO VO VO OO 76 H VO VO VO VO OO 77 VO OH 78 VO OH 79 VO VO VO VO VO OO 70 VO	70	Y 0 √ OH	Ý	٧ ٧	Y°√√₀
73 YO OH YO YO YO OO		-	\ o~	Y°.	₹ 0 ₹ 0
74 OH YO	72	\ \\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Ko~	Y°~	∕ _о ∕он
75 YO OH YO YO YO	73	/ о✓✓он	Y°~	Y°~	√°
76 H 3.9 3.9 3.9	74	VO N OH	Y°~	Y°~	Lo~~
76 H \ \Q\ \Q\ \Q\ \Q\ \Q\ \Q\ \Q\ \Q\ \Q\		_	_		
76 H \Q		√ о ∕∕ он	Y°\	Y°~	YOU !
LOLIN NO KALLANDE	76	√ 0 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	Ko~	Y°	/ о∕∕он

	1			
77	10 m	1,00	Y°\	∕ о∕∕он
78	~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~	Lo-	Y°~	√о~он
79	Y°~~N	Y°-	Y°-	Y°√
80	10 J	1°	Y°~	404
81	X 0 N	\ °	Y°~	/ °∕~
82	1	Lo-	Y°~	/ °∕∕он
83	Y° √ N	Y°.	Y°.	∕ _о ∕∕он
84	√ о∕∕он	Y°-	Y°-	Youth
85	Yo~~N→OH	Y°~	Y°~	Yº~~o
86	√ о∕∕он	Y°-	Y° /	√°
87	Y0~~~	Y°	Y°-	∕ о~∕он
88	∕ °∕∕он	1,00	Y°~	Vo √OH OH

89 YO H YO YO YO OH 90 YO OH YO YO YO OH 91 YO OH YO YO YO OH 92 YO N YO YO YO YO 94 YO OH YO YO YO 95 YO N N YO YO YO 96 YO OH YO YO YO 98 YO OH YO YO YO 99 YO OH YO YO YO 99 YO OH 10 Y Y YO YO YO 10 YO	<u> </u>	 	 	ļ	
91 VO OH VO VO VO OH 92 VO NO VO VO VO OH 93 VO NO VO VO VO VO 94 VO OH VO VO VO VO 95 VO NO VO VO VO 97 VO NO VO VO VO 98 VO OH VO VO VO OH 99 VO OH VO VO VO OH 10 VO VO VO VO VO 10 VO VO VO VO VO VO 10 VO	89	A O N			
92 YOWN YO YO YOWN 93 YOWN YO YO YOWN 95 YOWN YO YO YOWN 97 YOWN YO YOWN YO YOWN YO YOWN YOWN YO YOWN YOWN	90	√ о∕∕он	Y°~	Y°~	^o Teo Teo Teo Teo Teo Teo Teo Teo Teo Teo
93 YONNO YO YO YOUND 94 YOUND YO YO YOUND 95 YONNO YO YO YOUND 96 YOUND YO YO YOUND 97 YOUND YO YO YOUND 98 YOUND H YO YO YOUND 99 YOUND H YO YO YOUND 10 WARNANANANANANANANANANANANANANANANANANAN	91	√о~он	Y°~	Y°\	Ko/YOH
94 YO OH YO	92	\^\ _\	∀° ~	Y°~	T
95	93	\ o\\\	Y°	Y°\	4°
96	94	√ о✓✓ он	۲°	Y°~	Y°\
97 VO VO VO VO VO OH 98 VO OH 99 VO OH 10 WHOM YO VO VO VO 10 VO VO VO VO	95	Vo_n\	Ko~	Y°~	4°~
98 YO OH YO YO YO YO OH 10 WHAN YOU YO	96	√° ~~	Y°	Y°~	404
99 Y° OH Y°	97	Vo~~N~	Y°	Yº~	4°~
	98	√о~~он	Y°~	Y°-	८ ०∕∑он
10 YOU YOU YOU	99	∕ о~∕он	Y°.	Y °~	4°~
		A HANDON ON OH	Y°-	Y°-	Y °~~
		Y°~~~N	Ko~	Y°~	40

10	√о∕∕он	۲°	Y°.	Y°~~~
10 3	√о~_он	Ko-	Y °~	Y°~~
10	√ °√√√√	Y°-	Y °,	V _o √
10 5	Х о ^М и~~он	Y°-	Y°-	K ₀ ~
10 6	Y°√ OH	Y°~	Y°~	Y°√√
7	Lot	10°	Y o~	L _o ~
10 8	~~~~~°	Yº~	Y°~	A ₀ ~
10 9	∠ o ^N	Y°~	۲°	Y°~~
0	YOYN N≅NH	Y°~	Y°\	A ₀ ~
11	Х оДµ~~он	Ko~	Y°~	A ₀ ~
11 2	Vo N OH	Y°~	Y°~	4°~
11 3	Loft ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~	Y°.	Y°~	4°~
11 4	~0 ~ N ~ N ~ N ~ N ~ N ~ N ~ N ~ N ~ N ~	Y°-	\\\-	__________________\

[00129] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или I', причем соединение не является одним или более из соединений в таблице 1А. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или I', за исключением соединений в таблице 1А, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомеры, таутомеры и полиморфы, причем один или более атомов водорода заменены на дейтерий.

[00130] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или I' или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомеры, таутомеры и полиморфы, причем, если:

$$L^2$$
 представляет собой $\swarrow \searrow \searrow$

5

10

15

 ${\bf R}^3$ и ${\bf R}^{3'}$ представляют собой водород;

 R^5 и $R^{5'}$ взяты вместе с образованием =О или =S;

и X^1 и X^2 оба представляют собой -CH₂-; впоследствии:

 $-X-L^1-R^1$, $-X^3-R^2$, R^4 и R^6 присутствуют в комбинации, отличной от комбинаций, представленных ниже в каждой строке **таблицы 1A**.

4. Применение, лекарственная форма и введение

Фармацевтически приемлемые композиции

20 **[00131]** В соответствии с другим вариантом осуществления изобретение обеспечивает композицию, включающую соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемое производное и фармацевтически приемлемый

носитель, адъювант или несущую среду. Количество соединения в композициях по настоящему изобретению является таким, которое эффективно для заметного ингибирования mTORC1 в биологическом образце или у пациента. В определенных вариантах осуществления количество соединения в композициях по настоящему изобретению является таким, которое эффективно для заметного ингибирования mTORC1 в биологическом образце или у пациента. В определенных вариантах осуществления композиция настоящего изобретения составлена для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция настоящего изобретения составлена для перорального введения пациенту.

5

10

15

20

25

30

[00132] Термин «пациент» в настоящем документе означает животное, предпочтительно млекопитающее, и наиболее предпочтительно человека.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или несущая среда» относится к нетоксичным носителям, адъюванту или несущей среде, которые не разрушают фармакологическую активность соединения, с которым оно составлено. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или несущие среды, которые можно использовать в композициях по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, неполные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, коллоидный кремнезем, хлорид натрия, соли цинка, трисиликат магния, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, вещества основе целлюлозы, на карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски. полиэтиленполиоксипропилен-блок-полимеры, полиэтиленгликоль и ланолин.

Композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, трансбуккально, вагинально или через имплантированный резервуар. Используемый здесь термин «парентеральный» включает подкожные, внутривенные, внутримышечные, внутрисуставные, интрасиновиальные, интрастернальные, интратекальные, внутрипеченочные, внутриочаговые и внутричерепные инъекции или инфузии. Предпочтительно композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные формы для инъекций композиций по данному изобретению могут представлять собой водную или маслянистую суспензию. Эти суспензии могут быть приготовлены в соответствии с методами, известными в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильный раствор для инъекций или суспензию в нетоксичном разбавителе или растворителе, приемлемом для парентерального введения, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемые носители и растворители, которые можно использовать, представляют собой воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия фармацевтической чистоты. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно используют стерильные нелетучие масла.

5

10

15

20

25

30

Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, используют для приготовления инъекционных препаратов, как и натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных версиях. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать разбавитель диспергатор длинноцепочечного такой или основе спирта, на как карбоксиметилцеллюлоза или аналогичные диспергирующие агенты, которые, как правило, используются в составе фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Другие обычно используемые поверхностно-активные такие как Tweens, Spans и другие эмульгаторы или усилители биодоступности, которые, как правило, используются в производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм, также могут быть использованы для целей подготовки лекарственной формы.

[00136] Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению можно вводить перорально в любой лекарственной форме, приемлемой для перорального применения, включая, но не ограничиваясь этим, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения обычно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также, как правило, добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсулы используемые разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Когда для перорального применения требуются водные суспензии, активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При необходимости можно также добавлять определенные подсластители, ароматизаторы или красители.

[00137] Альтернативно фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения можно вводить в виде суппозиториев для ректального введения. Их можно получить путем смешивания агента с приемлемым нераздражающим эксципиентом, твердым при комнатной температуре и жидким при ректальной температуре, который, следовательно, будет плавиться в прямой кишке, высвобождая лекарственное средство. Такие материалы включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

5

10

15

20

25

30

[00138] Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению также можно вводить местно, особенно когда целью лечения являются области или органы, легко доступные для местного применения, включая заболевания глаз, кожи или нижнего отдела кишечного тракта. Подходящие лекарственные формы для местного применения легко изготовить для каждой из этих областей или органов.

[00139] Местное применение в нижних отделах кишечного тракта может осуществляться в форме ректальных суппозиториев (см. выше) или в форме клизмы. Также можно использовать трансдермальные пластыри для местного применения.

[00140] Местное применение может осуществляться условии, что при фармацевтически приемлемые композиции изготавливаются в виде приемлемой мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или нескольких носителях. Носители для местного введения соединений по данному изобретению включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, при условии, что фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или фармацевтически приемлемых носителях. или более растворенные в одном Подходящие носители включают, без исключения, минеральное сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, цетилэфирный воск, цетеариловый спирт, 2октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

[00141] Офтальмологическое применение может осуществляться при условии, что фармацевтически приемлемые композиции изготавливаются в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным рН или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным рН либо с консервантом, таким как хлорид бензилалкония, либо без него. Альтернативно, для офтальмологических

применений фармацевтически приемлемые композиции могут быть изготовлены в виде мази, такой как вазелин.

[00142] Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению можно также вводить в виде назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции изготавливают в соответствии с методами, хорошо известными в области производства фармацевтических препаратов, и могут быть изготовлены в виде физиологических растворов с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других обычных солюбилизирующих или диспергирующих агентов.

[00143] Наиболее предпочтительно фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению изготавливают для перорального введения. Такие лекарственные формы можно вводить с пищей или натощак. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению вводят натощак. В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению вводят с пищей.

[00144] Количество соединений по настоящему изобретению, которое можно комбинировать с материалами-носителями для получения композиции в разовой лекарственной форме, будет варьироваться в зависимости от подвергаемого лечению организма-хозяина и конкретного способа введения. Предпочтительно предлагаемые композиции должны быть составлены таким образом, чтобы пациенту, получающему эти композиции, можно было вводить дозу ингибитора от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/день.

[00145] Также следует понимать, что конкретная дозировка и режим лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, рацион питания, время введения, скорость выведения, комбинацию препаратов, мнение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, которое лечат. Количество соединения по настоящему изобретению в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в композиции.

Применение соединений и фармацевтически приемлемых композиций

5

10

15

20

25

30

[00146] Используемые здесь термины «лечение», «лечить» и «лечащий» относятся к устранению, облегчению, отсрочке начала или ингибированию прогрессирования заболевания или нарушения или одного или более симптомов, как описано в настоящем

документе. В некоторых вариантах осуществления лечение можно проводить после развития одного или более симптомов. В других вариантах осуществления лечение можно проводить в отсутствие симптомов. Например, лечение может быть назначено восприимчивому индивидууму до появления симптомов (например, в свете наличия симптомов в анамнезе и/или в свете генетических или других факторов восприимчивости). Лечение также можно продолжать после исчезновения симптомов, например, чтобы предотвратить или отсрочить их рецидив.

5

10

15

20

25

30

[00147] Предлагаемые соединения являются ингибиторами mTORC1 и, следовательно, могут быть использованы для лечения одного или нескольких нарушений, связанных с активностью mTORC1. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения опосредованного mTORC1 расстройства, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции.

[00148] Используемые в настоящем документе термины «опосредованные mTORC1» расстройства, заболевания и/или состояния означают любое заболевание или другое вредное состояние, в котором, как известно, участвует mTORC1. Соответственно, другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к лечению или уменьшению тяжести одного или нескольких заболеваний, в которых, как известно, участвует mTORC1. В некоторых вариантах осуществления опосредованное mTORC1 расстройство, заболевание и/или состояние выбирают из описанных Matt Kaeberlin, Scientifica, vol. 2013, Article ID 849186.

[00149] Способы, описанные в настоящем документе, включают способы лечения рака у субъекта. В данном контексте «лечить» означает облегчить или улучшить, по меньшей мере, один симптом или клинический параметр рака. Например, лечение может приводить к снижению размера опухоли или скорости ее роста. Лечение не обязательно должно излечить рак или вызывать ремиссию в 100% случаев у всех субъектов.

[00150] Используемый в данном документе термин «рак» относится к клеткам, обладающим способностью к автономному росту, т. е. к аномальному состоянию или состоянию, которое характеризуется быстро пролиферирующим ростом клеток. Термин включает в себя все типы раковых разрастаний или онкогенных процессов, метастазирования в тканях или злокачественной трансформации клеток, тканей или органов независимо от типа гистопатологии или стадии инвазивности. Используемый в

настоящем документе термин «опухоль» относится к раковым клеткам, например, массе раковых клеток.

Рак, который можно лечить или диагностировать с использованием [00151] описанных в данном документе способов, включает злокачественные новообразования различных систем органов, такие как поражение легких, молочной железы, щитовидной железы, лимфоидной ткани, желудочно-кишечного тракта и мочеполового тракта, также аденокарциномы, которые включают злокачественные новообразования, такие как большинство видов рака толстой кишки, почечнокарциному, предстательной железы и/или рак немелкоклеточную карциному легкого, рак тонкой кишки и рак пищевода.

5

10

15

20

30

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, используются для лечения или диагностики карциномы у субъекта. Термин «карцинома» известен в данной области техники и относится к злокачественным новообразованиям эпителиальных или эндокринных тканей, включая карциному дыхательной системы, карциному желудочно-кишечного тракта, карциному мочеполовой системы, карциному яичка, карциному молочной железы, карциному предстательной железы, карциному эндокринной системы и меланому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой почечную карциному или меланому. Типичные карциномы включают карциномы, формирующиеся из ткани шейки матки, легкого, предстательной железы, молочной железы, головы и шеи, толстой кишки и яичника. Этот термин также включает карциносаркомы, например, которые включают злокачественные опухоли, состоящие из карциноматозных и саркоматозных тканей. Термин «аденокарцинома» относится к карциноме, происходящей из железистой ткани или в которой опухолевые клетки образуют узнаваемые железистые структуры.

25 **[00153]** Термин «саркома» известен в данной области техники и относится к злокачественным опухолям мезенхимального происхождения.

[00154] В некоторых вариантах осуществления рак, который лечат способами, описанными в настоящем документе, представляет собой рак, который имеет повышенные уровни mTORC1 или повышенную экспрессию или активность mTORC1 по сравнению с нормальными тканями или другими видами рака тех же тканей; способы, известные в данной области техники и описанные в данном документе, могут быть использованы для идентификации этих видов рака. В некоторых вариантах осуществления способы включают получение образца, содержащего раковые клетки, определение активности mTORC1 в образце и проведение лечения, как описано в

настоящем документе (например, предоставленным ингибитором mTORC1). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, для которого, как показано в настоящем документе, характерны повышенные уровни активности mTORC1.

5 **[00155]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения одного или более расстройств, заболеваний и/или состояний, где расстройство, заболевание или состояние включает, без ограничений, клеточное пролиферативное нарушение.

Клеточные пролиферативные нарушения

[00156] В настоящем изобретении представлены способы и композиции для диагностики и прогнозирования клеточных пролиферативных нарушений (например, рака) и лечения этих нарушений путем ингибирования активности mTORC1. Клеточные пролиферативные нарушения, описанные в настоящем документе, включают, например, рак, ожирение и заболевания, зависящие от пролиферации. Такие нарушения могут быть диагностированы с использованием способов, известных в данной области техники.

Рак

10

15

20

25

30

Рак включает, помимо прочего, лейкозы (например, острый лейкоз, острый [00157] лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый эритролейкоз, хронический лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, хронический лимфолейкоз), истинную полицитемию, лимфому (например, болезнь Ходжкина или неходжкинскую лимфому), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, болезнь тяжелых цепей и солидные опухоли, такие как саркомы и карциномы (например, фибросаркома, миксосаркома, липосаркома, хондросаркома, остеогенная саркома, хордома, ангиосаркома, лимфангиосаркома, лимфангиоэндотелиосаркома, эндотелиосаркома, синовиома, мезотелиома, опухоль Юинга, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, карцинома толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, плоскоклеточный рак, базально-клеточная карцинома, аденокарцинома, карцинома потовых желез, карцинома сальных желез, папиллярная карцинома, папиллярная аденокарцинома, цистаденокарцинома, медуллярная карцинома, бронхогенная карцинома, почечно-клеточная карцинома, гепатома, карцинома желчных протоков, хориокарцинома, семинома, эмбриональная карцинома, опухоль Вильмса, рак шейки матки, рак матки, рак яичек, карцинома легких, мелкоклеточная карцинома легких, карцинома мочевого пузыря, эпителиальная карцинома, глиома, астроцитома, медуллобластома, краниофарингиома, эпендимома, пинеалома, гемангиобластома, акустическая неврома, олигодендроглиома, шваннома, менингиома, меланома, нейробластома и ретинобластома). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой меланому или рак молочной железы.

10 Фиброзирующие заболевания

5

15

20

25

30

[00158] Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ). Путь РІЗК активируется в фиброзных очагах, кардинальных поражениях при ИЛФ. Ингибитор киназы mTOR GSK2126458 снижает сигнальный путь РІЗК и функциональные ответы в фибробластах легких, полученных из ИЛФ, а ингибирование mTOR снижает экспрессию коллагена в моделях пациентов с ИЛФ. В блеомициновой модели легочного фиброза лечение рапамицином является антифибротическим, и рапамицин также снижает экспрессию α-гладкомышечного актина и фибронектина фибробластами *in vitro*.

[00159] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения идиопатического легочного фиброза (IPF) (см. Mercer, P.F. et al., Thorax., 71(8): 701-11 (2016); Patel, A. S., et al., PLoS One, 7(7): e41394 (2012)) Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предлагаемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00160] Фиброз почек. mTORC1 активируется в миофибробластах — основном типе патогенных клеток при фиброзе почек. Ингибирование mTOR рапамицином в мышиной модели фиброза почек (ООМ) ослабляло экспрессию маркеров фиброза и тубулоинтерстициального повреждения.

[00161] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения фиброза почек (см. Jiang, L., et al., J Am Soc Nephrol, 24(7): 1114-26 (2013); Wu, M.J. et al., Kidney International, 69(11): 2029-36 (2006); Chen, G. et al., PLoS One, 7(3): e33626 (2012); Liu, C.F. et al., Clin Invest Med, 37(34): E142-53 (2014)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения фиброза почек у нуждающегося в этом

пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предлагаемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00162] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 используется для лечения склеродермы (см. Mitra, A., et al., J Invest Dermatol. 135(11): 2873-6 (2015)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения склеродермы у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предлагаемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00163] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения гипертрофических рубцов и келоидных заболеваний (см. Syed, F., et al., Am J Pathol. 181(5): 1642-58 (2012)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения гипертрофических рубцов и келоидных заболеваний у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предлагаемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00164] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения фиброза миокарда (см. Yano, T., *et al.*, J Mol Cell Cardiol. 91: 6-9 (2016)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения фиброза миокарда у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предлагаемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

Другие пролиферативные заболевания

5

10

15

20

25

30

[00165] Другие пролиферативные заболевания включают, например, ожирение, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, псориаз, аномальную кератинизацию, лимфопролиферативные нарушения (например, нарушения, при которых происходит аномальная пролиферация клеток лимфатической системы), хронический ревматоидный артрит, артериосклероз, рестеноз и диабетическую ретинопатию. Пролиферативные заболевания, которые включены в настоящий документ в качестве ссылки, включают заболевания, описанные в патенте США № 5,639,600 и № 7,087,648.

Другие расстройства

5

10

15

20

25

30

[00166] Другие расстройства включают лизосомные болезни накопления, включая, но не ограничиваясь ими, болезнь Помпе, болезнь Гоше, мукополисахаридоз, множественный дефицит сульфатазы; нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона, дефицит альфа-1-антитрипсина и спинально-бульбарная мышечная атрофия.

[00167] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения астмы (см. Hua, W., et al., Respirology, 20(7): 1055-65 (2015)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения астмы у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предлагаемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00168] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 используется для лечения лизосомной болезни накопления (см. Sardiello, M., Annals of the New York Academy of Sciences, 1371(1): 3–14 (2016); Awad, O., et al., Hum Mol Genet. 24(20): 5775-88 (2015); Spampanato, C., et al., EMBO Mol Med., 5(5): 691-706 (2013); Medina, D.L., et al., Dev Cell., 21(3): 421-30 (2011)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения лизосомной болезни накопления у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предлагаемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00169] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения болезни Паркинсона (см. Decressac, M., *et al.*, Proc Natl Acad Sci U S A., 110(19):E1817-26 (2013)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения болезни Паркинсона у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предлагаемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00170] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения болезни Альцгеймера (см. Polito, V.A., *et al.*, EMBO Mol Med. 6(9):1142-60 (2014)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения болезни Альцгеймера у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предлагаемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00171] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения болезни Хантингтона (см. Tsunemi, T., *et al.*, Sci Transl Med., 4(142): 142га97 (2012)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения болезни Хантингтона у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предлагаемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

5

10

15

20

25

30

[00172] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения дефицита альфа-1-антитрипсина (см. Pastore, N. *et al.*, EMBO Mol Med., 5(3): 397-412 (2013)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения дефицита альфа-1-антитрипсина у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предлагаемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00173] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения спинальной и бульбарной мышечной атрофии (см. Cortes, C.J., et al., Nat Neurosci., 17(9): 1180-9 (2014)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения спинальной и бульбарной мышечной атрофии у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предлагаемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00174] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения синдрома ломкой X-хромосомы (FXS), бокового амиотрофического склероза (БАС), эпилепсии, фокальной кортикальной дисплазии (ФКД), гемимегалэнцефалии (ГМЭ), семейной фокальной эпилепсии с вариабельными фокусами (FFEV), височной эпилепсии (ВЭ), судорог, нейродегенеративных заболеваний, синдрома Дауна, синдрома Ретта (СР) или заболеваний, связанных с активацией или гиперактивацией передачи сигналов mTOR в головном мозге.

[00175] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения синдрома ломкой X-хромосомы (FXS) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтической соли.

[00176] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения бокового амиотрофического склероза (БАС) у нуждающегося в этом

пациента, включающий введение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтической соли.

[00177] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения эпилепсии у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение соединения по данному изобретению или его фармацевтической соли.

5

10

15

20

25

30

[00178] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения фокальной кортикальной дисплазии (ФКД) у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение соединения по данному изобретению или его фармацевтической соли.

[00179] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения гемимегалэнцефалии (ГМЭ) у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение соединения по данному изобретению или его фармацевтической соли.

[00180] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения семейной фокальной эпилепсии с вариабельными фокусами (FFEV) у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтической соли.

[00181] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения височной эпилепсии (ВЭ) у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение соединения по данному изобретению или его фармацевтической соли.

[00182] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения предложен способ лечения судорог у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение соединения по данному изобретению или его фармацевтической соли.

[00183] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения нейродегенеративных заболеваний у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение соединения по данному изобретению или его фармацевтической соли.

[00184] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения синдрома Дауна у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение соединения по данному изобретению или его фармацевтической соли.

[00185] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения синдрома Ретта (СР) у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение соединения по данному изобретению или его фармацевтической соли.

[00186] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения заболеваний, связанных с активацией или гиперактивацией передачи сигналов mTOR в головном мозге у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение соединения по данному изобретению или его фармацевтической соли.

5

10

15

20

25

30

[00187] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению связывается с FKBP12 с образованием комплекса. В некоторых вариантах осуществления комплекс между соединением по настоящему изобретению и FKBP12 взаимодействует со связывающим FK506-рапамицин доменом mTOR.

[00188] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению связывает FKBP12 и препятствует белок-белковому взаимодействию между FRAP и FKBP12. В некоторых вариантах осуществления группа R¹ соединения по настоящему изобретению взаимодействует как с FRAP, так и с FKBP12.

В настоящем изобретении предложены соединения, которые являются ингибиторами активности mTORC1, и было показано, что они селективно ингибируют mTORC1 по сравнению с mTORC2, что измеряется ингибированием pS6K (показатель активности mTORC1) и активацией pAKT (показатель активности mTORC2). В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение селективно ингибирует mTORC1 по сравнению с mTORC2. В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение не оказывает заметного ингибирующего действия на mTORC2. В некоторых вариантах осуществления предложенное соединение имеет IC₅₀ активации рАКТ > 10 мкМ. В некоторых вариантах осуществления предложенное соединение ингибирует mTORC1 с > 10-кратной селективностью по mTORC2. В некоторых вариантах осуществления предложенное соединение ингибирует mTORC1 с > 20-кратной селективностью по mTORC2. В некоторых вариантах осуществления предложенное соединение ингибирует mTORC1 с > 50-кратной селективностью по mTORC2. В некоторых вариантах осуществления предложенное соединение ингибирует mTORC1 с > 100-кратной селективностью по mTORC2. В некоторых вариантах осуществления предложенное соединение ингибирует mTORC1 c > 150кратной селективностью по mTORC2. В некоторых вариантах осуществления предложенное соединение ингибирует mTORC1 с > 200-кратной селективностью по mTORC2. В некоторых вариантах осуществления предложенное соединение ингибирует mTORC1 с > 500-кратной селективностью по mTORC2. В некоторых вариантах осуществления предложенное соединение ингибирует mTORC1 с > 1000кратной селективностью по mTORC2.

5

10

15

20

25

30

[00190] В некоторых вариантах осуществления предложенное соединение селективно ингибирует mTORC1 по сравнению с mTORC2 после длительного лечения или воздействия. В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение селективно ингибирует mTORC1 по сравнению с mTORC2 примерно через 24 часов лечения или воздействия. В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение селективно ингибирует mTORC1 по сравнению с mTORC2 примерно через лечения или воздействия. В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение селективно ингибирует mTORC1 по сравнению с mTORC2 примерно через 48 часов лечения или воздействия. В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение селективно ингибирует mTORC1 сравнению с mTORC2 примерно через 72 часов лечения или воздействия. В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение селективно ингибирует mTORC1 по сравнению с mTORC2 примерно через 96 часов лечения или воздействия. В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение селективно ингибирует mTORC1 по сравнению с mTORC2 примерно через 120 часов лечения или воздействия. некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение селективно ингибирует mTORC1 по сравнению с mTORC2 примерно через 144 часов лечения или воздействия. В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение селективно ингибирует mTORC1 по сравнению с mTORC2 примерно через одну неделю лечения или воздействия. В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение селективно ингибирует mTORC1 по сравнению с mTORC2 после более чем одной недели лечения или воздействия.

В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение обладает меньшим иммунодепрессивным действием, чем существующие рапалоги. В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение обладает меньшим иммунодепрессивным действием, чем рапамицин. В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение обладает меньшим иммунодепрессивным действием, чем эверолимус. В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение обладает меньшим иммунодепрессивным действием, чем темсиролимус. В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение обладает меньшим иммунодепрессивным действием, чем ридафоролимус. В некоторых вариантах

осуществления предлагаемое соединение обладает меньшим иммунодепрессивным действием, чем умиролимус.

В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение подавляет [00192] выработку гамма-интерферона (IFN-у) в меньшей степени, чем рапалоги. В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение подавляет продукцию IFN-у в рапамицин. В некоторых вариантах осуществления меньшей степени, чем предлагаемое соединение подавляет продукцию IFN-у в меньшей степени, чем эверолимус. В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение подавляет продукцию IFN-у в меньшей степени, чем темсиролимус. В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение подавляет продукцию IFN-у в меньшей степени, чем ридафоролимус. В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение подавляет продукцию IFN-γ в меньшей чем умиролимус.

5

10

15

20

25

30

[00193] В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение снижает экспрессию биомаркеров фиброза в поврежденной ткани. В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение снижает экспрессию коллагена І (COL1A2) в поврежденной ткани. В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение снижает экспрессию коллагена ІІІ (COL3A1) в поврежденной ткани. В некоторых вариантах осуществления предложенное соединение снижает экспрессию фибронектина (FN1) в поврежденной ткани.

[00194] В некоторых вариантах осуществления предложенное соединение снижает склонность иммунных клеток к инфильтрации поврежденной ткани. В некоторых вариантах осуществления предложенное соединение снижает склонность клеток макрофагов к инфильтрации поврежденной ткани.

[00195] В некоторых вариантах осуществления предложенное соединение вызывает меньшую толерантность к глюкозе, чем рапалоги. В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение вызывает меньшую толерантность к глюкозе, чем рапамицин. В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение вызывает меньшую толерантность к глюкозе, чем эверолимус. В некоторых вариантах осуществления предложенное соединение вызывает меньшую толерантность к глюкозе, чем темсиролимус. В некоторых вариантах осуществления предложенное соединение вызывает меньшую толерантность к глюкозе, чем ридафоролимус. В некоторых вариантах осуществления предложенное к глюкозе, чем умиролимус. В некоторых вариантах осуществления предложенное

соединение не индуцирует толерантность к глюкозе в значительно большей степени, чем плацебо или носитель по отдельности.

[00196] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения расстройства, связанного с mTORC1, включающий введение пациенту соединения, которое ингибирует mTORC1, при этом указанное соединение не ингибирует mTORC2. Такие соединения могут быть использованы для показаний, когда рапамицин и рапалоги продемонстрировали пользу либо на животных моделях, либо в условиях заболевания человека. К таким показаниям относятся:

5

10

15

20

25

30

[00197] Лечение метаболических заболеваний (ожирение и резистентность к инсулину при диабете 2 типа). Ингибирование пути mTORC1 приводит к увеличению продолжительности жизни у дрожжей, мух и мышей, а ограничение калорий увеличивает продолжительность жизни и чувствительность к инсулину. Предполагается, что лежащий в основе механизм функционирует путем регуляции активации mTORC1. Было показано, что резистентность к инсулину, индуцированная рапамицином, опосредована ингибированием mTORC2, и предполагается, что селективный ингибитор mTORC1 улучшает чувствительность к инсулину и гомеостаз глюкозы.

[00198] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения нарушения обмена веществ (ожирение и резистентность к инсулину при диабете 2 типа) (см. Yu, Z., et al., J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 70(4), 410-20 (2015); Fok, W.C., et al., Aging Cell 13 (2): 311-9 (2014); Shum, M., et al., Diabetologia, 59(3):592-603 (2016); Lamming, D.W., et al., Science 335(6076): 1638-43 (2012)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения метаболического заболевания (ожирение и резистентность к инсулину при диабете 2 типа) у пациента, нуждающегося в этом, включающий этап введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00199] Нейрофиброматоз. Нейрофиброматоз типа 1 (NF1) вызван мутациями в гене NF1. Его белковый продукт, нейрофибромин, действует как супрессор опухоли и в конечном итоге вызывает конститутивную активацию mTOR. Было показано, что ингибиторы mTOR уменьшают размер опухоли и вызывают антипролиферативный эффект при плексиформной нейрофиброме, связанной с NF1.

[00200] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения нейрофиброматоза (см. Franz, D.N., et al., Curr Neurol Neurosci Rep., 12(3): 294-301 (2012); Varin, J., et al., Oncotarget., 7: 35753-67 (2016)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения нейрофиброматоза у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предлагаемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

5

10

15

20

[00201] Кардиомиопатия и дистрофия скелетных мышц, модель мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса (*LMNA*^{-/-}). Мутации в LMNA приводят к ряду заболеваний человека, включая поясно-конечностную мышечную дистрофию (LGMD1B), мышечную дистрофию Эмери-Дрейфуса (EDMD2/3), дилатационную кардиомиопатию (ДХМ) и заболевание проводящей системы (CMD1A), липодистрофию, болезнь Шарко-Мари-Тутае и синдром прогерии Хатчинсона-Гилфорда (HGPS). Мыши Lmna^{-/-} имеют повышенную активность mTORC1, и краткосрочное лечение рапамицином у мышей Lmna^{-/-} приводит к снижению передачи сигналов mTORC1, улучшению функции сердца и скелетных мышц и повышению выживаемости примерно на 50%.

[00202] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения кардиомиопатии и дистрофии скелетных мышц (см. Ramos, F., et al., Sci Transl Med., 4(144): 144ra103 (2012); Bonne, G. & Quijano-Roy, S., Handb Clin Neurol., 113: 1367-76 (2013)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения кардиомиопатии и дистрофии скелетных мышц у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

25 [00203] Синдром Лея. Мыши с нокаутом гена (KO) Ndufs4 используются в качестве модели синдрома Лея и демонстрируют гиперактивацию mTORC1 и метаболические дефекты. Лечение мышей KO Ndufs4 рапамицином увеличивает продолжительность жизни, улучшает метаболические и неврологические дефекты, связанные с этим заболеванием.

30 **[00204]** В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения синдрома Лея (см. Johnson, S.C., *et al.*, Science, 342(6165): 1524-8 (2013)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения синдрома Лея у нуждающегося в

этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предлагаемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00205] Онкология. Было показано, что ингибирование mTOR рапалогами обладает противоопухолевой активностью на моделях мышей и у онкологических пациентов. Примеры чувствительных типов онкологических заболеваний включают, но не ограничиваются ими, гепатоцеллюлярную карциному, рак молочной железы, лимфому из мантийных клеток, карциному легкого, туберозный склероз и лимфангиолейомиоматоз.

5

10

15

20

25

30

[00206] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения рака и онкологических заболеваний (см. Ilagan, E. & manning, B.D., Trends Cancer, 2(5): 241-51 (2016)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения онкологических заболеваний у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предлагаемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00207] Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). В настоящем изобретении предложены ингибиторы, которые индуцируют аутофагию для очистки деградированных цитоплазматических белков, при ЭТОМ заболевание НАСГ характеризуется отложениями липидов, воспалением и фиброзом в печени. Ингибирование пути mTORC1 вызывает аутофагию и подавляет SREBP-1, чтобы уменьшить биосинтез липидов для сокращения запасов липидов.

[00208] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) (см. Puri, P. & Chandra, A., J Clin Exp Hepatol, 4(1): 51-9 (2014)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у пациента, нуждающегося в этом, включающий этап введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00209] Туберозный склероз (TC) и лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ). Нарушение регуляции mTOR имеет решающее значение для патогенеза комплекса наследственного туберозного склероза (TC) и связанного с ним заболевания легких, лимфангиолейомиоматоза (ЛАМ). Оба заболевания вызваны мутациями TSC1 или TSC2, приводящими к неадекватной активности передачи сигналов ниже по потоку от mTORC1. У пациентов с TC развиваются незлокачественные опухоли во многих

органах, включая головной мозг, в то время как у пациентов с ЛАМ, в основном у женщин, накапливаются аномальные мышечные клетки в определенных органах или тканях, особенно в легких, лимфатических узлах и почках. Рапалоги, эверолимус и сиролимус в настоящее время одобрены FDA США для лечения как ТС, так и ЛАМ соответственно.

[00210] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения туберозного склероза и лимфангиолейомиоматоза (см. Wander, S.A., et al., J. Clin. Invest., 121(4): 1231–41 (2011); Taveira-DaSilva, A.M. & Moss, J., J. Clin Epidemiol., 7: 249-57 (2015)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения туберозного склероза и лимфангиолейомиоматоза у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00211] Старение и заболевания, связанные со старением. Рапамицин подавляет комплекс ТОКС1 млекопитающих, который регулирует трансляцию, и увеличивает продолжительность жизни у различных видов, включая мышей. Было показано, что рапамицин ингибирует провоспалительный фенотип сенсорных клеток. Поскольку сенсибилизирующие клетки накапливаются с возрастом, ассоциированный со старением секреторный фенотип (SASP) может разрушать ткани и способствовать возрастным патологиям, включая рак. Ингибирование mTOR подавляло секрецию воспалительных цитокинов сенсибилизирующими клетками. Рапамицин снижал уровни цитокинов, включая IL1A, и подавлял трансляцию мембраносвязанного цитокина IL1A. Снижение уровня IL1A снижает транскрипционную активность NF-кВ, которая контролирует SASP. Таким образом, ингибиторы mTORC1 могут облегчать возрастные патологии, включая рак в старшей возрастной группе, путем подавления воспаления, связанного со старением.

[00212] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения сенесцентности и заболеваний, связанных со старением (см. Laberge, R.M., et al., Nature Cell Biology, 17(8): 1049–61 (2015); Nacarelli, Т., et al., Free Radic Biol Med., 95: 133-54 (2016)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения сенесцентности и заболеваний, связанных со старением, у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00213] Диабетическая нефропатия и осложнения сахарного диабета 1 и 2 типа, связанные с поражением почек. Диабетическая нефропатия является осложнением диабета 1 и 2 типа, связанным с почками и поражающим почти 40% людей с диабетом. Высокий уровень глюкозы заставляет почки чрезмерно фильтровать кровь, что приводит к их поражению. Исследования показывают, что путь mTOR сильно активируется у пациентов с диабетической невропатией и может играть роль в патологических изменениях и почечной дисфункции из-за хронического высокого ингибирование mTOR может уровня глюкозы. Кроме того, ослаблять гиперинсулинемию.

5

10

15

20

25

30

[00214] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения диабетической нефропатии или осложнений диабета 1 и 2 типа, связанных с поражением почек (см. Mori, H., et al., Biochem. Res. Commun. 384(4): 471-5 (2009)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения диабетической нефропатии или осложнений диабета 1 и 2 типа, связанных с поражением почек, у пациента, нуждающегося в этом, включающий этап введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00215] Поликистоз почек. Поликистоз почек (ПКП) характеризуется развитием и накоплением деструктивных кист почек, которые в конечном итоге приводят к почечной недостаточности. ПКП может быть аутосомно-доминантным (АДПКП) или рецессивным (АРПКП). Дисфункциональный сигнальный путь mTOR наблюдается при АДПКП и АРПКП. Таким образом, нормализация пути mTORC1 может уменьшить развитие кист и прогрессирование заболевания.

[00216] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения поликистозной болезни (см. Torres, V.E., et al., Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 5(7): 1312-29 (2010)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения поликистозной болезни у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления ПКП является аутосомно-доминантным. В некоторых вариантах осуществления ПКП является аутосомно-рецессивным.

[00217] Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) и другие заболевания, связанные со склерозом почек. ФСГС является наиболее распространенным первичным гломерулярным заболеванием, вызывающим терминальную стадию почечной

недостаточности (ТПН) в Соединенных Штатах. По мере прогрессирования заболевания наблюдается несоответствие количества клеток подоцитов в капсуле Боумена и площади поверхности базальной мембраны клубочков, которую они покрывают. Исследования показали, что контроль размера подоцитов регулируется mTOR и что активация mTOR способствует прогрессированию заболевания. Кроме того, было показано, что конститутивная активация mTORC1 вызывает поражения, подобные ФСГС, в исследованиях с нокдауном гена у мышей. Таким образом, ингибирование mTORC1 может улучшать (ФСГС) или другие заболевания, связанные со склерозом почек, путем нормализации или повышения активности аутофагии.

5

10

15

20

25

30

[00218] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 используется для лечения ФСГС или других заболеваний, связанных с склерозом почки (см. Zschiedrich, S. et al., J. Am. Soc. Nephrol. 28(7): 2144-57 (2017)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения ФСГС или других заболеваний, связанных со склерозом почек, у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предлагаемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00219] Возрастная дегенерация макулы. Возрастная дегенерация макулы (ВДМ) является основной причиной слепоты, характеризующейся гибелью фоторецепторов в макуле. Возможные механизмы прогрессирования ВМД включают окислительный стресс, приводящий к отложению белков и дисфункциональным органеллам, что приводит к гипертрофии, дедифференцировке и, в конечном итоге, к атрофии пигментного эпителия сетчатки. mTOR участвует в дедифференцировке пигментного эпителия сетчатки. Таким образом, ингибирование mTORC1 может улучшить течение ВМД путем блокирования гипертрофии и дедифференцировки.

[00220] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения возрастной дегенерации макулы (см. Kolosova, N.G., et al., Am. J. Path. 181(2): 472-7 (2012) and Zhen, C. & Vollrath, D., Aging 3(4): 346-47 (2011)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения возрастной дегенерации макулы у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00221] Диабетический макулярный отек. Диабетический макулярный отек (ДМО) является основной причиной слепоты у людей с диабетом, затрагивая примерно 35% людей с диабетом. Исследования показывают, что по патогенезу ДМО представляет

собой воспалительное заболевание с участием различных цитокинов и хемокинов. Хронический воспалительный и окислительный стресс могут способствовать прогрессированию ДМО. Таким образом, ингибирование mTORC1 может облегчить симптомы и прогрессирование ДМО за счет уменьшения воспалительной реакции.

5

10

15

20

25

[00222] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения ДМО (см. Okamoto, T., et al., PLOS ONE, (11)(1): e0146517, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146517 (2016)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения ДМО у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

Диабетическая ретинопатия. Диабетическая ретинопатия (ДР) является [00223] распространенным заболеванием глаз, на долю которого приходится около 5% случаев слепоты у взрослых, и которое связано с хронической гипергликемией и дефектами сигнальных путей инсулина. Пациенты с ДР страдают стойким повреждением кровеносных сосудов и нейронов сетчатки из-за воспаления, активных форм кислорода и стресса эндоплазматического ретикулума, вызванного хронической гипергликемией. Примечательно, что было показано, что рапамицин блокирует действие индуцированного инсулином фактора-1, индуцируемого гипоксией (HIF-1), и старения клеток сетчатки, а также вызывает аутофагию и может способствовать апоптозу зарождающихся кровеносных сосудов и предотвращению ангиогенеза. Таким образом, ингибирование mTORC1 может облегчить симптомы и прогрессирование ДР за счет уменьшения воспаления и ингибирования патогенных сигнальных путей.

[00224] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения ДР (см. Di Rosa, M., et al., Curr. Neuropharmacol. 14(8): 810-25 (2016)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения ДР у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

30 **[00225]** *Глаукома*. Глаукома является распространенной невропатией зрительного нерва, связанной со старением и повышенным внутриглазным давлением, и является основной причиной необратимой слепоты. Исследования показывают, что mTOR-зависимая дисрегуляция аутофагоцитоза может быть фактором прогрессирования заболевания. Таким образом, ингибирование mTORC1 может замедлить

прогрессирование или облегчить течение глаукомы за счет нормализации или усиления аутофагии.

[00226] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 используется для лечения глаукомы (см. Porter, К., *et al.*, Biochim. Biophys. Acta. 1852(3): 379-85 (2014)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения глаукомы у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

5

10

15

25

30

[00227] Восстановление иммунной функции. Было показано, что ингибирование mTORC1 снижает экспрессию рецептора запрограммированной смерти клетки-1 (PD-1) в CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, способствуя передаче сигналов Т-клетками. Таким образом, ингибирование mTORC1 может восстановить иммунную функцию за счет улучшения адаптивного иммунного ответа.

[00228] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 используется для восстановления иммунной функции. (см. Mannick, J.B., et al., Sci. Trans. Med. 6(268): ppra179 (2014)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ восстановления иммунной функции у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

20 **[00229]** Лечение инфекций дыхательных и/или мочевыводящих путей. Ингибирование mTORC1 может уменьшить инфекции за счет усиления экспрессии и ответа антивирусного гена. Таким образом, ингибирование mTORC1 может повышать способность иммунной системы пациента защищаться от инфекций дыхательных и/или мочевыводящих путей.

[00230] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 используется для лечения инфекций дыхательных и/или мочевых путей. (см. Mannick, J.B., et al., Sci. Trans. Med. 10(449): eaaq1564 (2018)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ восстановления иммунной функции у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00231] *Сердечная недостаточность*. Активность mTORC1 необходима для гипертрофии сердца в ответ на стресс, но может привести к сердечным нарушениям в

результате ремоделирования сердца после инфаркта. Ингибирование mTORC1 уменьшает ремоделирование сердца и сердечную недостаточность в ответ на перегрузку давлением. Таким образом, ингибирование mTORC1 может уменьшить сердечную недостаточность у пациентов с повреждением миокарда.

[00232] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения сердечной недостаточности (см. Sciarretta, S. et al., Circ.) Res. 122(3): 489-505 (2018)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения сердечной недостаточности у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

5

10

15

20

25

[00233] Остеоартрит. Остеоартрит (ОА) представляет собой хроническое дегенеративное заболевание, приводящее к разрушению хряща и воспалению суставов. mTOR может играть важную роль в гомеостазе коллагена, обновлении и ремоделировании хряща. Таким образом, ингибирование mTORC1 может замедлить прогрессирование или облегчить симптомы остеоартрита за счет нормализации обновления хряща.

[00234] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения остеоартрита. (см. Pal, B., et al., Drugs R&D, 15(1): 27-36 (2017))). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения остеоартрита у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00235] Легочная артериальная гипертензия. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — прогрессирующее смертельное заболевание, связанное с повышением сопротивления легочных сосудов. Пролиферация и миграция гладкомышечных клеток легочных артерий способствуют прогрессированию утолщения стенки артерий, усугубляя вазоконстрикцию. Таким образом, ингибирование mTORC1 может облегчить течение ЛАГ за счет уменьшения ремоделирования сосудов.

30 **[00236]** В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения ЛАГ. (см. Ма, Х., *et al.*, Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 25(2): 206-11 (2017)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения ЛАГ у нуждающегося в этом

пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00237] *Хроническая обструктивная болезнь легких*. Уменьшение аутофагии приводит к накоплению белков и других клеточных материалов, которые ускоряют клеточное старение у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Таким образом, ингибирование mTORC1 может замедлить прогрессирование или улучшить симптомы ХОБЛ за счет нормализации или усиления аутофагии.

5

10

15

20

25

30

[00238] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения ХОБЛ (см. Fujii, S., et al., Oncoimmunology 1(5): 630-41 (2012)). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения ХОБЛ у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00239] Дополнительными терапевтическими показаниями, при которых представляется целесообразным ингибирование mTORC, являются: сердечнососудистые заболевания (острый коронарный синдром), окклюзия коронарных артерий с элюирующими стентами, поликистозная болезнь почек и заболевание почек, связанное с кистозным образованием или кистогенезом, нейрофиброматоз, эпилепсия, ассоциированная с мутациями TSC1 и/или TSC2, поликистоз печени, врожденная пахионихия, синдром ломкой Х-хромосомы, атаксия Фридриха, синдром Пейтца-Егерса, заболевания глаз, включая возрастную дегенерацую макулы, увеит, диабетический макулярный отек, рост фибробластов, включая легочный фиброз, почечная недостаточность / фиброз, метаболический синдром, заболевания иммунной системы, в том числе иммунное старение, волчаночный нефрит, хроническая иммунная тромбоцитопения, рассеянный склероз, рак, включая лимфому, ассоциированные с мутациями TSC1/2, ангиомиолипома, ассоциированная с мутациями TSC1/2, рак молочной железы, гепатоцеллюлярный рак, лейкоз, глиома, аденоиднокистозная карцинома, клеточное старение, аутизм и сосудистый ревматоидный артрит.

[00240] В некоторых вариантах способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (острого коронарного синдрома), окклюзий коронарных артерий с элюирующими стентами, поликистоза почек, нейрофиброматоза, эпилепсии, ассоциированной с мутациями TSC1 и/или TSC2, поликистоза печени, врожденной пахионихии, синдрома ломкой X-хромосомы, атаксии Фридриха, синдрома Пейтца-Егерса, заболевания глаз, включая возрастную

дегенерацую макулы, увеита, диабетического макулярного отека, роста фибробластов, включая легочный фиброз, почечной недостаточности / фиброза, метаболического синдрома, заболевания иммунной системы, включая иммунное старение, волчаночного нефрита, хронической иммунной тромбоцитопении, рассеянного склероза, рака, включая лимфому, опухоли, ассоциированные с мутациями TSC1/2, ангиомиолипому, ассоциированную с мутациями TSC1/2, рака молочной железы, гепатоцеллюлярного рака, лейкоза, глиомы, аденоидно-кистозной карциномы, клеточного старения, аутизма и сосудистого ревматоидного артрита.

5

10

15

20

25

30

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения сердечно-сосудистых заболеваний (острого коронарного синдрома), окклюзий коронарных артерий с элюирующими стентами, поликистоза почек, нейрофиброматоза, эпилепсии, ассоциированных с мутациями TSC1 и/или TSC2, поликистоза печени, врожденной пахионихии, синдрома ломкой Xхромосомы, атаксии Фридриха, синдрома Пейтца-Егерса, заболевания глаз, включая возрастную дегенерацую макулы, увеита, диабетического макулярного отека, роста фибробластов, включая легочный фиброз, почечной недостаточности / фиброза, метаболического синдрома, заболеваний иммунной системы, в том числе иммунного старения, волчаночного нефрита, хронической иммунной тромбоцитопении, рассеянного склероза, рака, включая лимфому, опухоли, ассоциированные с мутациями TSC1/2, ангиомиолипому, ассоциированную с мутациями TSC1/2, рак молочной железы, гепатоцеллюлярный рак, лейкемию, глиому, аденоидно-кистозную карциному, старения, аутизма и сосудистого ревматоидного артрита у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00242] Фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения можно вводить животным перорально, ректально, человеку И парентерально, интрацистернально, интравагинально, внутрибрюшинно, местно (в виде порошков, мазей или капель), буккально, в виде перорального или назального спрея и т. п., в зависимости от тяжести инфекции, которую лечат. В определенных вариантах осуществления соединения по изобретению можно вводить перорально или парентерально в дозировках от около 0,01 мг/кг до около 50 мг/кг и предпочтительно от около 1 мг/кг до около 25 мг/кг, массы тела субъекта в день, один или более раз в день для получения требуемого терапевтического эффекта.

[00243] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, как правило, используемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизирующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, плодовое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана и жирных кислот и их смеси. Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

[00244] Препараты для инъекций, например, стерильные водные или масляные суспензии для инъекций, могут быть составлены в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемые носители и растворители, которые можно использовать, представляют собой воду, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия фармацевтической чистоты. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, используются при приготовлении инъекционных препаратов.

[00245] Препараты для инъекций можно стерилизовать, например, путем фильтрации через удерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые перед применением можно растворить или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций.

[00246] Чтобы продлить действие соединения по настоящему изобретению, часто требуется замедлить всасывание соединения при подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто за счет использования жидкой суспензии

кристаллического или аморфного материала с низкой растворимостью в воде. Тогда скорость абсорбции соединения зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, замедленное всасывание парентерально вводимой формы соединения достигается растворением или суспендированием соединения в масляном носителе. Депо-формы для инъекций изготавливают путем формирования матриц микрокапсул из соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от отношения соединения к полимеру и природы конкретного используемого полимера можно регулировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Депо-препараты для инъекций также получают путем включения соединения в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

5

10

15

20

25

30

[00247] Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые можно изготовить путем смешивания соединений по настоящему изобретению с подходящими нераздражающими наполнителями или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и поэтому плавятся в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождают активное соединение.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают [00248] капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивают, по меньшей мере, с одним инертным, фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или а) наполнителями или растворами, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими карбоксиметилцеллюлоза, как, например, альгинаты, поливинилпирролидинон, сахароза и гуммиарабик, в) увлажнителями, такие как глицерин, г) разрыхлителями, такими как агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторыми силикатами и карбонатами натрия, е) замедлителями растворения, такими как парафин, f) ускорителями абсорбции, такими как соединения четвертичного аммония, д) смачивающими веществами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина и і) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма может также содержать буферные агенты.

5

10

15

20

25

30

[00249] Твердые композиции аналогичного типа могут также использоваться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области составления фармацевтических препаратов. Они могут необязательно содержать затемнитель, а также могут иметь композицию, позволяющую высвобождать активный(-е) ингредиент(-ы) только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно с замедлением. Примеры заливочных композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции аналогичного типа могут также использоваться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

Активные соединения также могут быть в микрокапсулированной форме с одним или более эксципиентами, как указано выше. Твердые дозированные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия, контролирующие высвобождение, и другие покрытия, хорошо известные в области изготовления фармацевтических препаратов. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут также правило, дополнительные вещества, отличные как разбавителей, например смазывающие вещества для таблетирования и другие вспомогательные вещества для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированные формы могут также содержать буферные агенты. Они могут необязательно содержать затемнитель, а также могут иметь композицию, позволяющую высвобождать активный(-е) ингредиент(-ы) только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно с замедлением. Примеры заливочных композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски.

[00251] Лекарственные формы для местного или чрескожного введения соединения по данному изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингалянты или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Офтальмологические составы, ушные капли и глазные капли также входят в объем того, настоящего изобретения. Кроме настоящее изобретение предполагает использование трансдермальных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены растворением или дозированием соединения в подходящей среде. Усилители абсорбции также можно использовать для увеличения потока соединения через кожу. Скорость можно контролировать либо с помощью мембраны, контролирующей скорость, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

5

10

15

20

25

30

[00252] Используемый в настоящем документе термин «биологическая проба» включает без ограничений клеточные культуры или их экстракты; биопсийный материал, полученный от млекопитающего, или его экстракты; и кровь, слюну, мочу, фекалии, сперму, слезы или другие биологические жидкости организма или их экстракты.

[00253] В других вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения расстройства, опосредованного mTORC1, у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции. Такие расстройства подробно описаны здесь.

[00254] В зависимости от конкретного состояния или заболевания, подлежащего лечению, в композициях по настоящему изобретению также могут присутствовать дополнительные терапевтические агенты, которые, как правило, вводят для лечения этого состояния. Термин «подходящие для лечения заболевания или состояния» в данном контексте относится к дополнительным терапевтическим агентам, которые, как правило, вводят для лечения конкретного заболевания или состояния.

[00255] Соединение по настоящему изобретению также может быть целесообразно применять в комбинации с другими антипролиферативными соединениями. Такие антипролиферативные соединения включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы ароматазы; антиэстрогены; ингибиторы топоизомеразы I; ингибиторы топоизомеразы

5

10

15

20

25

30

ІІ; соединения, активные в отношении микротрубочек; алкилирующие соединения; ингибиторы гистондеацетилазы; соединения, индуцирующие процессы дифференцировки ингибиторы циклооксигеназы; ингибиторы ММП; клеток; ингибиторы mTOR; противоопухолевые антиметаболиты; соединения платины; нацеленные/снижающие активность белка соединения, или липидкиназы, дополнительные антиангиогенные соединения; соединения, которые нацеливаются, снижают или ингибируют активность белка или липидфосфатазы; гонадорелина; антиандрогены; ингибиторы метионинаминопептидазы; ингибиторы матричных металлопротеиназ; бисфосфонаты; модификаторы биологического ответа; антипролиферативные антитела; ингибиторы гепараназы; ингибиторы онкогенных изоформ Ras; ингибиторы теломеразы; ингибиторы протеасом; применяемые при лечении гематологических злокачественных новообразований; соединения, которые нацелены, снижают или ингибируют активность Flt-3; ингибиторы Hsp90, такие как 17-AAG (17-алламиногельданамицин, NSC330507), 17-DMAG (17-диметиламиноэтиламино-17-деметоксигельданамицин, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 от Conforma Therapeutics; темозоломид (Temodal®); ингибиторы белка веретена кинезина, такие как SB715992 или SB743921 от GlaxoSmithKline, или пентамидин/хлорпромазин от CombinatoRx; ингибиторы MEK, такие как ARRY142886 от Array BioPharma, AZD6244 от AstraZeneca, PD181461 от Pfizer и лейковорин. Используемый в настоящем документе термин «ингибитор ароматазы» относится к соединению, которое ингибирует выработку эстрогена, например, превращение субстратов андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол соответственно. Термин включает, но не ограничивается ими, стероиды, особенно атаместан, экземестан и форместан, и, в частности, нестероиды, особенно аминоглютетимид, роглетимид, пиридоглютетимид, трилостан, кетоконазол, ворозол, фадрозол, анастрозол и летрозол. Экземестан доступен на рынке под торговой маркой AromasinTM. Форместан доступен на рынке под торговой маркой LentaronTM. Фадрозол доступен на рынке под торговой маркой AfemaTM. Анастрозол доступен на рынке под торговой маркой Arimidex^{тм}. Летрозол доступен на рынке под торговыми названиями FemaraTM или FemarTM. Аминоглутетимид доступен на рынке под торговой маркой OrimetenTM. Комбинацию по изобретению, включающую химиотерапевтическое средство, которое представляет собой ингибитор ароматазы, особенно целесообразно применять при лечении опухолей, положительных по рецепторам гормонов, таких как опухоли молочной железы.

[00256] Используемый здесь термин «антиэстроген» относится к соединению, которое противодействует эффекту эстрогенов на уровне рецептора эстрогена. Термин включает, но не ограничивается ими, тамоксифен, фулвестрант, ралоксифен и гидрохлорид ралоксифена. Тамоксифен доступен на рынке под торговой маркой Nolvadex^{тм}. Ралоксифена гидрохлорид доступен на рынке под торговой маркой Evista^{тм}. Фулвестрант доступен для применения под торговой маркой Faslodex^{тм}. Комбинацию по изобретению, включающую химиотерапевтическое средство, которое представляет собой антиэстроген, особенно целесообразно применять при лечении опухолей, положительных по рецептору эстрогена, таких как опухоли молочной железы.

5

10

15

20

25

30

[00257] Используемый здесь термин «антиандроген» относится к любому веществу, которое способно ингибировать биологические эффекты андрогенных гормонов, и включает, но не ограничивается этим, бикалутамид (CasodexTM). Используемый в данном документе термин «агонист гонадорелина» включает, но не ограничивается ими, абареликс, гозерелин и ацетат гозерелина. Гозерелин можно вводить под торговой маркой ZoladexTM.

[00258] Термин «ингибитор топоизомеразы I», используемый здесь, включает, но не ограничивается ими, топотекан, гиматекан, иринотекан, камптотециан и его аналоги, 9-нитрокамптотецин и макромолекулярный конъюгат камптотецина PNU-166148. Иринотекан можно вводить, например, в той форме, в которой он доступен для продажи, например, под торговой маркой Сатрозаг^{тм}. Топотекан доступен на рынке под торговой маркой Нусатртіп^{тм}.

[00259] Термин «ингибитор топоизомеразы II», используемый здесь, включает, но не ограничивается ими, антрациклины, такие как доксорубицин (включая липосомальную форму, такую как Caelyx^{тм}), даунорубицин, эпирубицин, идарубицин и неморубицин, антрахиноны митоксантрон и лосоксантрон, а также подофиллотоксины этопозид и тенипозид. Этопозид доступен на рынке под торговой маркой Etopophos^{тм}. Тенипозид доступен на рынке под торговым наименованием VM 26-Bristol. Доксорубицин доступен на рынке под торговым наименованием Acriblastin^{тм} или Adriamycin^{тм}. Эпирубицин доступен на рынке под торговым наименованием Farmorubicin^{тм}. Идарубицин доступен для продажи под торговым наименованием Zavedos^{тм}. Митоксантрон доступен на рынке под торговым наименованием Novantron.

[00260] Термин «активный агент микротрубочек» относится к соединениям, стабилизирующим микротрубочки, дестабилизирующим микротрубочки, и

ингибиторам полимеризации микротрубочек, включая, но не ограничиваясь ими, таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел; алкалоиды барвинка, такие как винбластин или сульфат винбластина, винкристин или сульфат винкристина и винорелбин; дискодермолиды; кохицин и эпотилоны и их производные. Паклитаксел доступен на рынке под торговым наименованием ТахоІ^{ТМ}. Доцетаксел доступен на рынке под торговым наименованием ТахоtereTM. Сульфат винбластина доступен на рынке под торговым названием Vinblastin R.PTM. Сульфат винкристина доступен на рынке под торговым названием FarmistinTM.

5

10

15

20

25

[00261] Используемый в настоящем документе термин «алкилирующий агент» включает, но не ограничивается ими, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан или нитрозомочевину (BCNU или Gliadel). Циклофосфамид доступен на рынке под торговым названием CyclostinTM. Ифосфамид доступен на рынке под торговым наименованием HoloxanTM.

[00262] Термин «ингибиторы гистондеацетилазы» или «ингибиторы HDAC» относится к соединениям, которые ингибируют гистондеацетилазу и обладают антипролиферативной активностью. Это включает, но не ограничивается, субероиланилид гидроксамовой кислоты (SAHA).

[00263] Термин «противоопухолевый антиметаболит» включает, но не ограничивается ими, 5-фторурацил или 5-ФУ, капецитабин, гемцитабин, соединения, деметилирующие ДНК, такие как 5-азацитидин и децитабин, метотрексат и эдатрексат, и антагонисты фолиевой кислоты, такие как пеметрексед. Капецитабин доступен на рынке под торговым наименованием XelodaTM. Гемцитабин доступен на рынке под торговым наименованием GemzarTM.

[00264] Используемый в настоящем документе термин «соединение платины» включает, но не ограничивается ими, карбоплатин, цис-платин, цис-платин и оксалиплатин. Карбоплатин можно вводить, например, в той форме, в которой он доступен для продажи, например, под торговым наименованием CarboplatTM. Оксалиплатин можно вводить, например, в той форме, в которой он доступен для продажи, например, под товарным наименованием EloxatinTM.

30 **[00265]** Термин «соединения, нацеленные/снижающие активность белка или липидкиназы; или активность белка или липидфосфатазы; или другие используемые в настоящем документе «антиангиогенные соединения», включают, но не ограничивается ими, ингибиторы протеинтирозинкиназы, и/или серин-, и/или треонинкиназы, или ингибиторы липидкиназы, такие как а) соединения, нацеленные, снижающие или

5

10

15

20

25

30

ингибирующие активность рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), такие как соединения, направленные, снижающие или ингибирующие активность PDGFR, особенно соединения, которые ингибируют рецептор PDGF, такие как производное Nфенил-2-пиримидинамина, например, иматиниб, SU101, SU6668 и GFB-111; b) соединения, нацеленные, снижающие или ингибирующие активность рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR); с) соединения, нацеленные, снижающие или ингибирующие активность инсулиноподобного рецептора фактора роста I (IGF-IR), такие как соединения, которые нацелены, снижают или ингибируют активность IGF-IR, в частности, соединения, которые ингибируют киназную активность рецептора IGF-I, или антитела, которые нацелены на внеклеточный домен рецептора IGF-I или его факторы роста, d) соединения, нацеленные, снижающие или ингибирующие активность семейства тирозинкиназ рецептора Trk, или ингибиторы эфрина B4; е) соединения, нацеленные, снижающие или ингибирующие активность семейства тирозинкиназ рецептора AxI; f) соединения, нацеленные, снижающие или ингибирующие активность тирозинкиназы рецептора Ret; g) соединения, нацеленные, снижающие или ингибирующие активность тирозинкиназы рецептора Kit/SCFR, такие как иматиниб; h) соединения, нацеленные, снижающие или ингибирующие активность тирозинкиназ рецептора C-kit, которые являются частью семейства PDGFR, такие как соединения, которые нацелены на, снижают или ингибируют активность тирозинкиназы рецептора с-Кіт, особенно соединения, которые ингибируют рецептор с-Кіт, такие как иматиниб; і) соединения, нацеленные, снижающие или ингибирующие активность членов семейства с-Abl, продуктов слияния их генов (например, киназа BCR-Abl) и мутантов, такие как соединения, нацеленные, снижающие или ингибирующие активность членов семейства с-Abl, и продуктов слияния их генов, такие как производное N-фенил-2пиримидинамина, например, иматиниб или нилотиниб (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 от ParkeDavis; или дазатиниб (BMS-354825); j) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность представителей протеинкиназы С (РКС) и Raf семейства серин/треонинкиназ, членов МЕК, SRC, JAK/pan-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/ семейства MAPK, PI3K, SYK, TYK2, BTK и ТЕС и/или членов семейства циклинзависимых киназ (СДК), включая производные стауроспорина, такие как мидостаурин; примеры дополнительных соединений включают UCN-01, сафингол, BAY 43-9006, бриостатин 1, перифозин; иллмофозин; RO 318220 и RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; изохинолиновые соединения; FTI; PD184352 или QAN697 (ингибитор P13K) или AT7519 (ингибитор 5

10

15

20

25

30

CDK); k) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность ингибиторов белка-тирозинкиназы, такие как соединения, которые нацелены на, снижают или ингибируют активность ингибиторов белка-тирозинкиназы, включают иматиниб мезилат (GleevecTM) или тирфосин, например, Tyrphosin A23/RG-50810; AG 99; Тирфостин AG 213; Тирфостин AG 1748; Тирфостин AG 490; Тирфостин B44; Тирфостин B44 (+) энантиомер; Тирфостин AG 555; AG 494; Тирфостин AG 556, AG957 и адамантиловый эфир 4-{[(2,5-дигидроксифенил)метил]амино}бензойной кислоты; NSC 680410, адафостин); 1) соединения, нацеленные, снижающие или ингибирующие активность семейства рецепторных тирозинкиназ эпидермального фактора роста (EGFR1 ErbB2, ErbB3, ErbB4 в виде гомо- или гетеродимеров) и их мутанты, такие как соединения, которые нацелены, снижают или ингибируют активность семейства рецепторов эпидермального фактора роста, представляют собой, в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют членов семейства тирозинкиназ рецептора EGF, таких как рецептор EGF, ErbB2, ErbB3 и ErbB4, или связываются с EGF или родственными EGF лигандами, СР 358774, ZD 1839, ZM 105180; трастузумаб (HerceptinTM), цетуксимаб (ErbituxTM), Иресса, Тарцева, OSI-774, Cl-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 или Е7.6.3 и производные 7H-пирроло-[2,3-d]пиримидина; m) соединения, нацеленные, снижающие или ингибирующие активность рецептора с-Меt, такие как соединения, которые нацелены, снижают или ингибируют активность c-Met, особенно соединения, ингибирующие киназную активность рецептора с-Met, или антитела, которые нацелены на внеклеточный домен с-Met или связываются с HGF, n) соединения, нацеленные, снижающие или ингибирующие киназную активность одного или более членов семейства ЈАК (ЈАК1/ЈАК2/ЈАК3/ТҮК2 и/или пан-ЈАК), включая, но не ограничиваясь этим к PRT-062070, SB-1578, барицитинибу, пакритинибу, момелотинибу, VX-509, AZD-1480, TG-101348, тофацитинибу и руксолитинибу; о) соединения, нацеленные, снижающие или ингибирующие киназную активность киназы РІЗ (РІЗК), включая, помимо прочего, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлисиб, пиктрелисиб, PF-4691502, BYL-719, дактолисиб, XL-147, XL-765 и иделалисиб; и; и q) соединения, нацеленные, снижающие или ингибирующие сигнальные эффекты белков hedgehog (Hh) или сглаженных рецепторов (SMO), включая, помимо прочего, циклопамин, висмодегиб, итраконазол, эрисмодегиб и IPI-926 (саридегиб).

[00266] Используемый здесь термин «ингибитор РІЗК» включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении одного или более ферментов семейства фосфатидилинозитол-3-киназ, включая, но не ограничиваясь ими, РІЗКα, РІЗКγ, РІЗКδ, РІЗКβ, РІЗК-С2α, РІЗК-С2β, РІЗК-С2γ, Vps34, p110-α, p110-β, p110-γ, p110-δ, p85-α, p85-β, p55-γ, p150, p101 и p87. Примеры ингибиторов РІЗК, используемых в данном изобретении, включают, но не ограничиваются ими, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлисиб, пиктрелисиб, PF-4691502, BYL-719, дактолисиб, XL-147, XL-765 и иделалисиб.

5

10

15

20

30

Используемый в данном документе термин «ингибитор Bcl2» включает [00267] помимо прочего, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении белка В-клеточной лимфомы 2 (Bcl-2), включая, помимо прочего, ABT-199, ABT-731, АВТ- 737, апогоссипол, ингибиторы pan-Bcl-2 Ascenta, куркумин (и их аналоги), двойные ингибиторы Bcl-2/Bcl-xL (Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals), Genasense (G3139), HA14-1 (и их аналоги; см. WO 2008/118802), навитоклакс (и его аналоги, см. патент США № 7,390,799), NH-1 (Shenyang Pharmaceutical University), обатоклакс (и его аналоги, см. WO 2004/106328), S-001 (Gloria Pharmaceuticals), соединения серии TW (Univ. of Michigan) и венетоклакс. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Bcl-2 представляет собой низкомолекулярный терапевтический препарат. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Bcl-2 представляет собой пептидомиметик.

[00268] Используемый в настоящем документе термин «ингибитор ВТК» включает, помимо прочего, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении тирозинкиназы Брутона (ВТК), включая, помимо прочего, AVL-292 и ибрутиниб.

25 **[00269]** Используемый в настоящем документе термин «ингибитор SYK» включает, помимо прочего, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении тирозинкиназы селезенки (SYK), включая, помимо прочего, PRT-062070, R-343, R-333, Excellair, PRT-062607 и фостаматиниб.

[00270] Дополнительные примеры соединений, ингибирующих ВТК, и состояний, поддающихся лечению такими соединениями в сочетании с соединениями по настоящему изобретению, можно найти в WO 2008/039218 и WO 2011/090760, которые полностью включены в настоящий документ в качестве ссылки.

[00271] Дополнительные примеры соединений, ингибирующих SYK, и состояний, поддающихся лечению такими соединениями в сочетании с соединениями по

настоящему изобретению, можно найти в WO 2003/063794, WO 2005/007623 и WO 2006/078846, которые полностью включены в настоящий документ в качестве ссылки.

[00272] Дополнительные примеры ингибирующих РІЗК соединений и условий, поддающихся лечению такими соединениями в комбинации с соединениями по данному изобретению, можно найти в WO 2004/019973, WO 2004/089925, WO 2007/016176, патенте США № 8,138,347, WO 2002/088112, WO 2007/084786, WO 2007/129161, WO 2006/122806, WO 2005/113554 и WO 2007/044729, полностью которые включены в настоящий документ путем ссылки.

5

10

15

20

25

30

[00273] Дополнительные примеры соединений, ингибирующих ЈАК, и условия, поддающиеся лечению такими соединениями в комбинации с соединениями по данному изобретению, можно найти в WO 2009/114512, WO 2008/109943, WO 2007/053452, WO 2000/142246 и WO 2007/070514, полное содержание которых включено в настоящий документ путем ссылки.

[00274] Дополнительные антиангиогенные соединения включают соединения, обладающие другим механизмом действия, например, не связанным с ингибированием белков или липидкиназ, например, талидомид (ThalomidTM) и TNP-470.

[00275] Примеры ингибиторов протеасом, полезных для применения в сочетании с соединениями по изобретению, включают, но не ограничиваются ими, бортезомиб, дисульфирам, эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), салиноспорамид A, карфилзомиб, ONX-0912, CEP-18770 и MLN9708.

[00276] Соединения, которые нацелены на, снижают или ингибируют активность белка или липидфосфатазы, представляют собой, например, ингибиторы фосфатазы 1, фосфатазы 2A или CDC25, такие как окадаевая кислота или ее производное.

[00277] Соединения, которые индуцируют процессы дифференцировки клеток, включают, но не ограничиваются ими, ретиноевую кислоту, α - γ - или δ -токоферол или α - γ - или δ -токотриенол.

[00278]Используемый документе «ингибитор В настоящем термин циклооксигеназы» включает, но не ограничивается ими, ингибиторы ЦОГ-2, 5алкилзамещенную 2-ариламинофенилуксусную кислоту и производные, такие как целекоксиб (целебрекс), рофекоксиб (виокс), эторикоксиб, вальдекоксиб или 5-алкил-2ариламинофенилуксусная 5-метил-2-(2'-хлор-6'кислота, такая как фторанилино)фенилуксусная кислота, лумиракоксиб.

[00279] Используемый в настоящем документе термин «бисфосфонаты» включает, но не ограничивается ими, этридоновую, клодроновую, тилудроновую, памидроновую,

алендроновую, ибандроновую, ризедроновую и золедроновую кислоты. Этридоновая кислота продается под торговым наименованием DidronelTM. Клодроновая кислота доступна на рынке под торговым наименованием SkelidTM. Памидроновая кислота доступна на рынке под торговым наименованием SkelidTM. Алендроновая кислота доступна на рынке под торговым наименованием FosamaxTM. Ибандроновая кислота доступна на рынке под торговым наименованием FosamaxTM. Ибандроновая кислота доступна на рынке под торговым наименованием BondranatTM. Ризедроновая кислота доступна на рынке под торговым наименованием ActonelTM. Золедроновая кислота доступна на рынке под торговым наименованием ZometaTM. Термин «ингибиторы mTOR» относится к соединениям, которые ингибируют мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR) и которые обладают антипролиферативной активностью, например, сиролимус (Rapamune®), эверолимус (CerticanTM), CCI-779 и ABT578.

5

10

15

20

25

30

[00280] Термин «ингибитор гепараназы», используемый здесь, относится к соединениям, которые нацелены на, снижают или ингибируют расщепление сульфата гепарина. Термин включает, без ограничений, PI-88. Используемый здесь термин «модификатор биологического ответа» относится к лимфокину или интерферону.

[00281] Термин «ингибитор онкогенных изоформ Ras», таких как H-Ras, K-Ras или N-Ras, используемый здесь, относится к соединениям, которые нацелены, снижают или ингибируют онкогенную активность Ras; например, «ингибитор фарнезилтрансферазы», такой как L-744832, DK8G557 или R115777 (ZarnestraTM). Термин «ингибитор теломеразы», используемый здесь, относится к соединениям, которые нацеливают, снижают или ингибируют активность теломеразы. Соединения, которые нацелены, снижают или ингибируют активность теломеразы, представляют собой, в частности, соединения, которые ингибируют рецептор теломеразы, такие как теломестатин.

[00282] Термин «ингибитор метионинаминопептидазы», используемый здесь, относится к соединениям, которые нацелены, снижают или ингибируют активность метионинаминопептидазы. Соединения, которые нацелены, снижают или ингибируют активность метионинаминопептидазы, включают, но не ограничиваются ими, бенгамид или его производное.

[00283] Термин «ингибитор протеасомы», используемый в настоящем документе, относится к соединениям, которые нацелены, снижают или ингибируют активность протеасомы. Соединения, которые нацелены, снижают или ингибируют активность протеасомы, включают, но не ограничиваются ими, бортезомиб (Velcade^{тм}) и MLN 341.

[00284] Используемый здесь термин «ингибитор матриксной металлопротеиназы» или («ингибитор ММП») включает, но не ограничивается ими, пептидомиметические и непептидомиметические ингибиторы коллагена, производные тетрациклина, например, гидроксаматный пептидомиметический ингибитор батимастат и его перорально биодоступный аналог маримастат (ВВ-2516), приномастат (АG3340), метастат (NSC 683551) ВМS-279251, ВАУ 12-9566, ТАА211, ММI270В или ААЈ996.

[00285] Термин «соединения, применяемые для лечения гематологических злокачественных новообразований», используемый в данном документе, включает, но не ограничивается ими, ингибиторы FMS-подобной тирозинкиназы, которые представляют собой соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность FMS-подобных рецепторов тирозинкиназы (Flt- 3p); интерферон, 1-β-D-арабинофуранзилцитозин (ага-с) и бисульфан; и ингибиторы АLK, представляющие собой соединения, которые нацелены на, снижают или ингибируют киназу анапластической лимфомы.

[00286] Соединения, которые нацелены на, снижают или ингибируют активность FMS-подобных рецепторов тирозинкиназы (Flt-3R), представляют собой, в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют членов семейства рецепторных киназ Flt-3R, такие как PKC412, мидостаурин, производное стауроспорина, SU11248 и MLN518.

[00287] Используемый в настоящем документе термин «ингибиторы HSP90» включает, но не ограничивается ими, соединения, которые нацелены на, снижают или ингибируют активность собственную АТФазную активность HSP90; расщепляют, нацелены на, снижают или ингибируют белки-клиенты HSP90 посредством убиквитинового протеосомного пути. Соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие собственную АТФазную активность HSP90, представляют собой, в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют АТФазную активность HSP90, такие как 17-аллиламино, 17-деметоксигельданамицин (17AAG), производное гелданамицина; другие родственные гелданамицину соединения; ингибиторы радицикола и HDAC.

[00288] Термин «антипролиферативные антитела» в данном контексте включает, но не ограничивается ими, трастузумаб (HerceptinTM), Трастузумаб-DM1, эрбитукс, бевацизумаб (AvastinTM), ритуксимаб (Rituxan®), PRO64553 (анти-CD40) и антитело 2C4. Под антителами подразумеваются интактные моноклональные антитела, поликлональные антитела, мультиспецифические антитела, образованные по меньшей

мере из 2 интактных антител, и фрагменты антител, если они проявляют требуюмую биологическую активность.

[00289] Для лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) соединения по настоящему изобретению можно использовать в сочетании со стандартной терапией лейкоза, особенно в комбинации с терапией, используемой для лечения ОМЛ. В частности, соединения по настоящему изобретению можно вводить в комбинации, например, с ингибиторами фарнезилтрансферазы и/или другими лекарственными средствами, используемыми для лечения ОМЛ, такими как даунорубицин, адриамицин, Ага-С, VP-16, тенипозид, митоксантрон, идарубицин, карбоплатин и РКС412.

5

10

15

20

25

30

Другие противолейкозные соединения включают, например, Ara-C, аналог пиримидина, который представляет собой производное 2'-альфа-гидроксирибозы (арабинозида) дезоксицитидина. Также включены пуриновый аналог гипоксантина, 6меркаптопурин (6-МР) и флударабинфосфат. Соединения, которые нацелены на, снижают или ингибируют активность ингибиторов гистондеацетилазы (HDAC), такие как бутират натрия и субероиланилидгидроксамовая кислота (SAHA), ингибируют активность ферментов, известных как гистондеацетилазы. Конкретные ингибиторы HDAC включают MS275, SAHA, FK228 (ранее FR901228), трихостатин А и соединения, описанные в патенте США № 6552065, включая, но не ограничиваясь этим, N-гидрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1Н-индол-3-ил)-этил]-амино]метил]фенил]-2Е- 2пропенамид или его фармацевтически приемлемую соль и N-гидрокси-3-[4-[(2гидроксиэтил){2-(1Н-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2Е- 2-пропенамид или его фармацевтически приемлемую соль, особенно лактатную соль. Антагонисты рецептора соматостатина, используемые здесь, относятся к соединениям, которые нацелены на, лечат или ингибируют рецептор соматостатина, таким как октреотид и SOM230. Подходы к повреждению опухолевых клеток относятся к таким подходам, как ионизирующее излучение. Термин «ионизирующее излучение», упомянутый выше и далее, означает ионизирующее излучение, которое возникает либо в виде электромагнитных лучей (таких как рентгеновские лучи и гамма-лучи), либо в виде частиц (таких как альфа- и бета-частицы). Ионизирующее излучение применяется, но не ограничивается этим, в лучевой терапии и известно в данной области техники (см. Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, crp. 248-275 (1993)).

[00291] Также включены связующие EDG и ингибиторы рибонуклеотидредуктазы. Используемый в настоящем документе термин «связывающие EDG» относится к

классу иммунодепрессантов, которые модулируют рециркуляцию лимфоцитов, таких как FTY720. Термин «ингибиторы рибонуклеотидредуктазы» относится к аналогам пиримидиновых или пуриновых нуклеозидов, включая, но не ограничиваясь ими, флударабин и/или цитозинарабинозид (ara-C), 6-тиогуанин, 5-фторурацил, кладрибин, 6-меркаптопурин (особенно в комбинации с ara-C против ALL) и/или пентостатином. Ингибиторами рибонуклеотидредуктазы представляют собой, в частности, производные гидроксимочевины или 2-гидрокси-1H-изоиндол-1,3-диона.

5

10

15

20

25

30

Также включены, в частности, такие соединения, белки или моноклональные [00292] антитела VEGF, как 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фталазин его фармацевтически приемлемая соль, 1-(4-хлоранилино)-4-(4пиридилметил)фталазинсукцинат; AngiostatinTM; EndostatinTM; амиды антраниловой кислоты; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; бевацизумаб; или антитела к VEGF или антитела к рецептору VEGF, такие как rhuMAb и RHUFab, аптамер VEGF, такой как Macugon; ингибиторы FLT-4, ингибиторы FLT-3, антитело IgGI VEGFR-2, ангиозим (RPI 4610) и бевацизумаб (AvastinTM).

[00293] Фотодинамическая терапия, используемая в настоящем документе, относится к терапии, которая использует определенные химические вещества, известные как фотосенсибилизирующие соединения, для лечения или профилактики рака. Примеры фотодинамической терапии включают лечение соединениями, такими как Visudyne^{тм} и порфимер натрия.

[00294] Ангиостатические стероиды, используемые в настоящем документе, относятся к соединениям, которые блокируют или ингибируют ангиогенез, например, аналектив, триамцинолон, гидрокортизон, 11-α-эпигидрокортизол, кортексолон, 17α-гидроксипрогестерон, кортикостерон, десоксикортикостерон, тестостерон, эстрон и дексаметазон.

[00295] Имплантаты, содержащие кортикостероиды, относятся к соединениям, таким как флуоцинолон и дексаметазон.

[00296] Другие химиотерапевтические соединения включают, но не ограничиваются ими, алкалоиды растений, гормональные соединения и антагонисты; модификаторы биологического ответа, предпочтительно лимфокины или интерфероны; антисмысловые олигонуклеотиды или производные олигонуклеотидов; кшРНК или киРНК; или разные соединения или соединения с другими или неизвестными механизмами действия.

[00297] Структура активных соединений, идентифицированных кодовыми номерами, общими или торговыми названиями, может быть взята из фактического издания стандартного сборника «The Merck Index» или из баз данных, например, Patents International (например, IMS World Publications).

[00298] Соединение по настоящему изобретению можно также использовать в сочетании с известными терапевтическими способами, например введением гормонов или облучением. В некоторых вариантах осуществления предложенное соединение используется в качестве радиосенсибилизатора, особенно для лечения опухолей, которые проявляют плохую чувствительность к лучевой терапии.

5

10

15

20

25

30

Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более другими терапевтическими соединениями, при этом возможна комбинированная терапия в виде фиксированных комбинаций, или введение соединения по настоящему изобретению и одного или более других терапевтических соединений может быть поэтапным или назначаться независимо друг от друга, или комбинированное введение фиксированных комбинаций и одного или более других терапевтических соединений. Помимо прочего, соединение настоящему по изобретению можно дополнительно вводить специально при терапии опухолей в сочетании с химиотерапией, лучевой терапией, иммунотерапией, фототерапией, хирургическим вмешательством или их комбинацией. Длительная терапия в равной степени возможна, как и адъювантная терапия в контексте других стратегий лечения, как описано выше. Другими возможными видами лечения являются терапия для поддержания состояния пациента после регрессии опухоли или даже химиопрофилактическая терапия, например, у пациентов из группы риска.

[00300] Эти дополнительные агенты можно вводить отдельно от композиции, содержащей соединение по изобретению, как часть режима многократного дозирования. Альтернативно, эти агенты могут быть частью одной лекарственной формы, смешанной вместе с соединением по настоящему изобретению в одной композиции. При введении как часть режима множественной дозировки два активных агента можно вводить одновременно, последовательно или в течение периода между введениями, как правило, в пределах пяти часов.

[00301] Используемый в настоящем документе термин «комбинация», «комбинированный» и родственные термины относятся к одновременному или последовательному введению терапевтических агентов в соответствии с данным изобретением. Например, соединение по настоящему изобретению можно вводить с

другим терапевтическим средством одновременно или последовательно в виде отдельных стандартных дозированных форм или вместе в одной стандартной дозированной форме. Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает единичную лекарственную форму, содержащую соединение по настоящему изобретению, дополнительный терапевтический агент и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или несущую среду.

5

10

15

20

25

30

[00302] Количество как соединения по изобретению, так и дополнительного терапевтического агента (в тех композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, как описано выше), которые могут быть объединены с материалами-носителями для получения разовой лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от подвергаемого лечению организма-хозяина и конкретного режима введения. Предпочтительно композиции по настоящему изобретению должны быть составлены таким образом, чтобы можно было вводить дозу 0,01–100 мг/кг массы тела/день соединения по настоящему изобретению.

[00303] В тех композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, этот дополнительный терапевтический агент и соединение по настоящему изобретению могут действовать синергически. Следовательно, количество дополнительного терапевтического агента в таких композициях будет меньше, чем требуется при монотерапии с использованием только этого терапевтического агента. В таких композициях можно вводить дозу от 0,01 до 1000 мкг/кг массы тела/день дополнительного терапевтического агента.

[00304] Количество дополнительного терапевтического агента, присутствующего в композициях по настоящему изобретению, не должно превышать количество, которое как правило, вводят в композиции, содержащей этот терапевтический агент в качестве единственного активного агента. Предпочтительно количество дополнительного терапевтического агента в композициях, описанных в настоящем документе, будет находиться в диапазоне примерно от 50% до 100% от количества, как правило, присутствующего в композиции, содержащей этот агент в качестве единственного терапевтически активного агента.

[00305] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство, вводимое в комбинации с соединением по настоящему изобретению, представляет собой другой ингибитор mTOR. В некоторых вариантах осуществления дополнительный ингибитор mTOR ингибирует mTOR, связываясь с каталитическим активным центром mTOR. Примеры таких дополнительных ингибиторов mTOR

8-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-1-(4-пиперазин-1-ил-3включают: дактолисиб, трифторметилфенил)-1,3- дигидроимидазо[4,5-с]хинолин-2-он (WO 2006/122806), вистусертиб (AZD2014; WO 2009/153597); AZD8055 (WO 2009/153597; XL388 (заявка на патент США США № 2010/0305093); сапансертиб (MLN0128; INK128; WO 2015/051043); DS3078; апитолисиб (GDC0980; WO 2008/070740); омипалисиб (GSK-2126458; WO 2008/14446); NVP-BGT226 (Chang, K.Y., et al., Clin. Cancer Res. 17(22): 7116-26 (2011)); вокталисиб (XL765; SAR245409; WO 2007/044813); PF04691502 (WO 2008/032162); гедатолисиб (PF05212384; PKI-587; WO 2009/143313); SF1126 (WO 2004/089925); GSK1059615 (WO 2007/136940); BI-860585; OSI 027 (WO 2007/061737); VS 5584 (WO 2010/114484); CC-223 (WO 2010/062571); DCBCI-0901 (Lee, Y.E., et al., Mol. Canc. Thera. 12(11 Suppl): Abstract nr C270 (2013)):); LY3023414 (WO 2012/097039); P529 (WO 2007/133249); панулисиб (P7170; WO 2012/007926); DS-7423 (Kashiyama, T., et al., PLoS One 9(2): e87220 (2014)); мезилат PWT33567 (VCD-597; WO 2010/110685); ME-344 (NV-128; Navarro, P., et al., Cell Rep. 15(12):2705-18 (2016)); ABTL0812 (WO 2010/106211); WYE-132; EXEL-3885 (Eur J Cancer Suppl. 6(12): Abst 322 (2008)); EXEL-4431 (Eur J Cancer Suppl. 6(12): Abst 322 (2008)); AR-mTOR-26 (101st Annu Meet Am Assoc Cancer Res (AACR) (April 17-21, Washington, D.C.) 2010, Abst 4484); NV-128 (A.B. Alvero et al., Mol Cancer Ther. 10(8): 1385-93 (2011)); салиномицин (VS-507; Gupta, P.B., et al., Cell 138(4): 645-59 (2009)); BN-107; BN-108; WAY-600; WYE-687; WYE-354 (Yu, K., et al., Cancer Res. 69(15): 6232-40 (2009)); Ku-063794 20 (Garcia-Martinez, J.M., et al., Biochem. J. 421(1): 29-42 (2009)); торкиниб (PP242; Apsel, B., et al., Nat. Chem. Biol. 4(11): 691-99 (2008)); PP30; CZ415 (REF); INK1069; EXEL-2044; EXEL-7518; SB2158; SB2280; AR-mTOR-1 (Wallace, E.M., et al., Mol. Canc. Thera. 8(12 Suppl): Abst. B267 (2009)).

5

10

15

30

25 [00306] Ссылка на любой конкретный дополнительный ингибитор mTOR в данном документе также включает любые его фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры, таутомеры, сольваты, гидраты и полиморфы.

Соединения по данному изобретению или их фармацевтические композиции [00307] также могут быть включены в композиции для покрытия имплантируемых медицинских устройств, таких как протезы, искусственные клапаны, сосудистые трансплантаты, стенты и катетеры. Сосудистые стенты, например, использовались для преодоления рестеноза (повторного сужения стенки сосуда после травмы). Однако у пациентов со стентами или другими имплантируемыми устройствами существует риск образования тромбов или активации тромбоцитов. Эти нежелательные эффекты можно предотвратить или смягчить путем предварительного покрытия устройства фармацевтически приемлемой композицией, содержащей ингибитор киназы. Имплантируемые устройства, покрытые соединением по данному изобретению, представляют собой еще один вариант осуществления настоящего изобретения.

5

10

15

20

25

30

ПРИМЕРЫ

[00308] Как показано в приведенных ниже примерах, в некоторых иллюстративных вариантах осуществления соединения получают в соответствии со следующими общими процедурами. Следует понимать, что, хотя общие способы описывают синтез некоторых соединений по настоящему изобретению, следующие общие способы и другие способы, известные специалистам в данной области, могут быть применены ко всем соединениям, подклассам и видам каждого из этих соединений, как описано в настоящем документе (см. также Luengo, J.I. et al., Chem.) Biol., 2(7): 471-81 (1995); Grinfeld, A.A. et al., Tet. Lett., 35(37): 6835-38 (1994); PCT/US2019/037507; и PCT/US2020/063351, полностью включенные в настоящий документ путем ссылки).

[00309] Если в приведенном ниже примере перечислены только аналитические измерения, такие как ЖХ/МС, ¹Н ЯМР, ¹⁹Г ЯМР и т. д. (а не подробности стадии реакции), следует понимать, что указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в схемах синтеза и примерах в настоящем документе с выбором и заменой подходящих реагентов и взаимодействующих веществ, как это будет без труда понятно специалистам в данной области.

[00310] Если в примерах не указано иное, все температуры выражены в градусах Цельсия (°С). Все реакции проводили в инертной атмосфере при температуре окружающей среды, если не указано иное. Если не указано иное, реакционные растворы перемешивали при комнатной температуре в атмосфере $N_2(g)$ или Ar(g). Реагенты, используемые без синтетических элементов, коммерчески доступны или изготовлены в соответствии с известными способами, например в соответствии с процедурами, описанными в литературе. Если растворы «концентрировали до сухости», их концентрировали с использованием роторного испарителя при пониженном давлении, если растворы сушили, их обычно сушили над осушителем, таким как $MgSO_4$ или Na_2SO_4 . Если продукт синтеза указан как выделенный в виде остатка, специалистам в данной области будет понятно, что термин «остаток» не ограничивает физическое состояние, в котором выделен продукт, и может включать в себя, например, твердое вещество, масло, пену, смолу, сироп и т. п.

[00311] Если не указано иное, для получения описанных в приведенных ниже примерах соединений и соответствующих аналитических данных использовали следующие экспериментальные и аналитические протоколы.

5

10

15

20

25

30

ЖХ-МС: если не указано иное, используемая аналитическая система ЖХ-МС состояла из Shimadzu LCMS-2020 с ионизацией электрораспылением (ИЭР) в режиме положительных ионов с насосом 20ADXR. автоматическим детектирования пробоотборником SIL-20ACXR, колоночным термостатом СТО-20AC, детектором M20A PDA и детектором MS MC 2020 MS. Колонка представляла собой HALO a C18 30*5,0 мм, 2,7 мкм. Подвижная фаза А представляла собой воду, содержащую 0,05% ТФУ, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил, содержащий 0,05% ТФУ. Градиент составлял от 5% подвижной фазы В до 100% (95%) за 2,0 мин, выдерживали 0,7 мин, затем возвращались к 5% подвижной фазы В в течение 0,05 мин и поддерживали в течение 0,25 мин. Колоночный термостат (СТО-20АС) работал при 40,0 °С. Скорость потока составляла 1,5 мл/мин, а объем впрыска — 1 мкл. Обнаружение PDA (SPD-M20A) находилось в диапазоне 190-400 нм. МС-детектор, который был сконфигурирован с ионизацией электрораспылением в качестве источника ионизации; режим сбора данныз: сканирование; поток распыляющего газа: 1,5 л/мин; поток высушивающего газа 15 л/мин; напряжение детектора: напряжение настройки ± 0,2 кВ; температура DL: 250 °C; температура нагревательного блока: 250 °C; диапазон сканирования: 90,00-900,00 m/z. Детектор ELSD (Alltech 3300), параметры: температура дрейфовой трубки: 60 ± 5 °C; скорость потока N2: 1.8 ± 0.2 л/мин. Градиенты подвижной фазы оптимизировали для отдельных соединений. Расчетная масса соответствует точной массе.

[00313] Препаративная ВЭЖХ: если не указано иное, очистку методом препаративной ВЭЖХ проводили с использованием системы очистки Waters Auto (2545-2767) с УФ-детектором 2489. Колонку выбирали из одного из следующего: Waters C18, 19 х 150 мм, 5 мкм; колонка XBridge Prep OBD C18, 30 х 150 мм, 5 мкм; колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм, колонка XBridge Shield RP18 OBD, 30 х 150 мм, 5 мкм; Xselect CSH Fluoro Phenyl, 30 х 150 мм, 5 мкм; или YMC-Actus Triart C18, 30 х 150 мм, 5 мкм. Подвижные фазы состояли из смесей ацетонитрила (5–95%) в воде, содержащей 0,1% ФК или 10 ммоль/л NH4HCO3. Скорость потока поддерживали на уровне 25 мл/мин, вводимый объем составлял 1200 мкл, а УФ-детектор использовал два канала 254 нм и 220 нм. Градиенты подвижной фазы оптимизировали для отдельных соединений.

[00314] Флэш-хроматография с нормальной фазой: если не указано иное, колоночную флэш-хроматографию с нормальной фазой (FCC) проводили на силикагеле с предварительно упакованными силикагелевыми колонками (такими как RediSep[®]), используя этилацетат (EtOAc)/гексаны, этилацетат (EtOAc)/петролейный эфир (п.о. 60–90 °C), CH₂Cl₂/MeOH, или CH₂Cl₂/10% 2N NH₃ в MeOH в качестве элюента.

[00315] ¹Н ЯМР: если не указано иное, спектры ¹Н ЯМР получали с использованием спектрометров 400 МГц (или спектрометров 500 МГц) в растворах ДМСО-d₆ или CDCl₃. Спектральные характеристики ядерного магнитного резонанса (ЯМР) относятся к химическим сдвигам (δ), выраженным в частях на миллион (ч/млн). Тетраметилсилан (ТМS) использовали в качестве внутреннего стандарта в растворах ДМСО-d₆. Константы связи (J) указаны в герцах (Гц). Характер сдвигов по кратности записывается как с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), дд (двойной дублет), дт (двойной триплет), м (мультиплет), ушир. (уширенный).

[00316] Список сокращений, используемых в экспериментальной части.

15 СН₃СN: ацетонитрил ДХМ: дихлорметан

ДМАП: диметиламинопиридин ДМФА N,N-диметилформамид ДМСО: диметилсульфоксид

20 ЭДКИ: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид

ИЭР: ионизация электрораспылением

EtOAc: этилацетат Et₂O: диэтиловый эфир EtOH: этанол

ч: час:

5

10

25

35

40

HCl: хлорид водорода HF: фторид водорода

HND-8: кислотная ионообменная смола (например, Amberlyst)

H₂O: вода

30 ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография;

MeOH: метанол мин: минуты

MgSO₄: сульфат магния

мл: миллилитры
мМ: миллимолярный
ммоль: миллимоли

MC: масс-спектрометрия N_2 : газообразный азот

NaHCO₃: бикарбонат натрия NaOH: гидроксид натрия Na₂SO₄: сульфат натрия

NH₃: аммиак

NH₄Cl: хлорид аммония

ЯМР: ядерный магнитный резонанс

°C: градусы Цельсия

препаративная ВЭЖХ: препаративная высокоэффективная жидкостная

хроматография

ПЭ: петролейный эфир

p-TsOH: пара-толуолсульфоновая кислота

к.т.: комнатная температура

TASF: дифтортриметилсиликат трис(диметиламино) сульфония

ТЭА: триэтиламин

ТФУ: трифторуксусная кислота

ТГФ: тетрагидрофуран

Примеры синтеза: Промежуточные соединения

Синтез промежуточного соединения I

15

20

25

30

1H).

5

10

[00317] К раствору рапамицина (0,2 г, 0,22 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли протонную губку (0,94 г, 4,38 ммоль) при к.т. с последующим добавлением метилтрифторметансульфоната (0,54 г, 3,28 ммоль). Смесь перемешивали при 50° С в течение 6 ч, затем охлаждали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле и хроматографии с обращенной фазой (85% CH₃CN в воде) с получением (24E,26E,28E,29E,31R,32S,33R,34R,36S,38S,40S,41S,42R,43R,52R)-41-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-52-гидрокси-40,42,43-триметокси-31,32,33,34,44,45-гексаметил-60,61-диокса-53-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(44),29(45)-тетраен-46,47,48,49,50-пентона (50 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 964,2 [M+Na]⁺. 1 H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,50–5,80 (м, 4H), 5,62 (ддд, J = 22,9, 14,5, 7,9 Гц, 1H), 5,32 (дт, J = 11,6, 7,7 Гц, 2H), 5,18–5,03 (м, 1H), 4,68 (с, 1H), 3,95–3,54 (м, 5H), 3,50–3,33 (м, 7H), 3,32–3,21 (м, 3H), 3,18–2,92 (м, 8H), 2,83–2,48 (м, 3H), 2,25 (дд, J = 30,1, 10,7 Гц, 2H), 2,02 (ддд, J = 34,0, 26,3, 9,6 Гц, 4H), 1,88–1,56 (м, 14H), 1,51–1,16 (м, 9H), 1,15–0,82 (м, 18H), 0,79–0,68 (м, 26,3, 9,6 Гц, 4H), 1,88–1,56 (м, 14H), 1,51–1,16 (м, 9H), 1,15–0,82 (м, 18H), 0,79–0,68 (м,

Синтез промежуточного соединения П

5

10

15

20

промежуточное соединение II

[00318] Стадия 1. 3-йодопропилтрифторметансульфонат. Смесь 3-иодопропан-1-ола (4 г, 21,51 ммоль) и 2,6-лутидина (4,61 г, 43 ммоль) в ДХМ (40 мл) охлаждали до 0 °С в атмосфере N_2 и добавляли по каплям трифторметилсульфонил трифторметансульфонат (6,67 г, 23,66 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, затем гасили 10% ЕtOAc в ПЭ и фильтровали через короткую колонку на силикагеле. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 3-йодопропил трифторметансульфоната (6,72 г, выход 98%) в виде светло-желтой жидкости.

[00319] Стадия 2. (22E,24E,26E,27E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,43R,44R,53R)-43,53-дигидрокси-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-иодпропокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-41,44-диметокси-32,33,34,35,45,46-гексаметил-62,63-диокса-54-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(45),27(46)-тетраен-47,48,49,50,51-пентон

(промежуточное соединение II). Смесь рапамицина (2 г, 2,19 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (5,72 мл, 32,82 ммоль) в толуоле (40 мл) перемешивали при 50 °C в течение 16 ч. Смесь выливали на охлажденный льдом насыщенный водный раствор NaHCO₃ (50 мл), промывали ледяной водой (60 мл × 2), солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (ПЭ: \exists A = 3: 1) с получением промежуточного соединения II (1,45 г, выход 60%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ИЭР-МС (EI+, m/z): 1104,5 [M+Na]⁺.

Синтез промежуточных соединений III и VI

промежуточное соединение III

5

10

15

20

промежуточное соединение VI

[00320] Стадия 1. 2-метоксиэтил трифторметансульфонат. К метоксиэтанола (4,5 г, 59,14 ммоль) и DIEA (11,46 г, 88,71 ммоль) в ДХМ (50 мл) при 0 °C В атмосфере N_2 каплям добавляли трифторметилсульфонил ПО трифторметансульфонат (18,35 г, 65,05 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч, затем разводили ДХМ (50 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (50 мл), водой (50 мл), солевым раствором (50 мл), затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2метоксиэтил трифторметансульфоната (12,3 г, выход 99%) в виде коричневого масла, которое использовали без дополнительной очистки. 1 Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,62 (т, $J = 4.4 \Gamma \mu$, 2H), 3,71 (T, $J = 4.6 \Gamma \mu$, 2H), 3,42 (c, 3H).

[00321] Стадия 2. (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-9,27-дигидрокси-10,21-диметокси-3-((R)-1-((1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-

метоксиэтокси)циклогексил)пропан-2-ил)-6,8,12,14,20,26-гексаметил-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34а-гексадекагидро-3H-23,27-эпоксипиридо[2,1-c][1]окса[4]азациклогентриаконтин-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-пентаон (промежуточное соединение III). Рапамицин (3 г, 3,28 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (8,48 г, 65,63 ммоль) в толуоле (30 мл) перемешивали при 50 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в холодный NaHCO₃ (50 мл), промывали ледяной водой (2 х 60 мл), солевым раствором (50 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали

хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА = 1:2) с получением промежуточного соединения III (1,2 г, выход 38%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 5,95–6,42 (м, 4H), 5,14–5,58 (м, 4H), 4,41–4,81 (м, 1H), 4,17–4,28 (м, 1H), 3,84–4,00 (м, 1H), 3,63–3,79 (м, 4H), 3,49–3,59 (м, 2H), 3,31–3,46 (м, 10H), 3,07–3,22 (м, 5H), 2,55–2,76 (м, 2H), 2,31–2,35 (м, 1H), 1,91–2,10 (м, 3H), 1,61–1,88 (м, 19H), 1,41–1,55 (м, 4H), 1,15–1,36 (м, 7H), 0,83–1,11 (м, 16H), 0,69–0,76 (м, 1H).

5

[00322] Стадия 3. (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-27-гидрокси-9,10,21-триметокси-3-((R)-1-((1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метокси)циклогексил)пропан-2-ил)-6,8,12,14,20,26-гексаметил-

10 9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34а-гексадекагидро-3H-23,27эпоксипиридо[2,1-с][1]окса[4]азациклогентриаконтин-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-пентаон К (промежуточное соединение VI). (23E,25E,27E,28E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,43R,44R,53R)-43,53-дигидрокси-41,44-диметокси-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1метилэтил]-32,33,34,35,45,46-гексаметил-62,63-диокса-54-азатрициклогексатриаконта-15 23,25,27(45),28(46)-тетраен-47,48,49,50,51-пентона (0,5 г, 0,51 ммоль) 1,8бис(диметиламино)нафталина (1,65 г, 7,71 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли по каплям метилтрифторметансульфонат (1,01 г, 6,17 ммоль) при к.т. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь нагревали до 50 °C в течение 3 ч, затем фильтровали и разводили 20 ЭА (60 мл), промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (60 мл \times 10), водой (60 мл) и солевым раствором (60 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА=1:1) с получением промежуточного соединения VI (92 мг. выход 18%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,03–6,42 (м, 25 4H), 5,08-5,60 (M, 4H), 4,10-4,74 (M, 1H), 3,73-3,93 (M, 4H), 3,49-3,71 (M, 5H), 3,44-3,46 (M, 3H), 3,34–3,41 (M, 4H), 3,24–3,31 (M, 3H), 3,07–3,18 (M, 7H), 2,48–2,82 (M, 2H), 1,95– 2,35 (M, 5H), 1,53–1,83 (M, 18H), 1,42–1,52 (M, 3H), 1,22–1,37 (M, 6H), 1,04–1,15 (M, 10H),

0.86-0.97 (M, 7H), 0.69-0.79 (M, 1H).

Синтез промежуточного соединения IV

[00323]

5

10

15

((R)-1-((1S,3R,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метоксициклогексил)пропан-2ил)-9,27-дигидрокси-10,21-диметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34а-гексадекагидро-3H-23,27эпоксипиридо[2,1-с][1]окса[4]азациклогентриаконтин-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-пентаон. К раствору рапамицина (5 г, 5,47 ммоль) в ДМФА (60 мл) добавляли имидазол (1,49 г, 21,88 ммоль) и трет-бутилхлордиметилсилан (2,47 г, 16,41 ммоль, 3,05 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 6 ч, затем выливали в холодный насыщенный раствор NH₄Cl (40 мл) и Et₂O: ПЭ (60 мл, 2:1). Органический слой промывали насыщенным раствором NH₄Cl (20 мл), водой и солевым раствором (20 мл), Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. сушили над Остаток хроматографией на силикагеле (ЕtOAc в ПЭ от 10% до 50%) с получением (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-3-((R)-1-((1S,3R,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метоксициклогексил)пропан-2-ил)-9,27-дигидрокси-

9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34а-гексадекагидро-3H-23,27-

10,21-диметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-

Стадия 1. (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-3-

эпоксипиридо[2,1-c][1]окса[4]азациклогентриаконтин-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-пентаона (4 г, 71% выход) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI^+ , $\mathit{m/z}$): 1050,5 [M+Na] $^+$.

[00324] Стадия 2. (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-3- ((R)-1-((1S,3R,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метоксициклогексил)пропан-2-ил)-27-гидрокси-9,10,21-триметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34а-гексадекагидро-3H-23,27-эпоксипиридо[2,1-c][1]окса[4]азациклогентриаконтин-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-пентаон.

К суспензии (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-3-((R)-1-((1S,3R,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метоксициклогексил)пропан-2-ил)-9,27-дигидрокси-10,21-диметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-

9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34а-гексадекагидро-3H-23,27эпоксипиридо[2,1-с][1]окса[4]азациклогентриаконтин-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-

10

15

25

пентаона (1 г, 0,97 ммоль) и 1,8-бис(диметиламино)нафталина (2,5 г, 11,67 ммоль) в толуоле (15 мл) по каплям добавляли метилтрифторметансульфонат (2,39 г, 14,59 ммоль, 1,60 мл) при к.т. в атмосфере N_2 . Затем реакционную смесь нагревали до 50 °C в течение 6 ч, охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле с получением (28E,30E,32E,33E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,56R)-45-[(1R)-2-

[(1S,3R,4R)-4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]- 56-гидрокси-44,46,47-триметокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-65,66-диокса-58- азатрициклогексатриаконта-28,30,32(48),33(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентона $(0,45\ г,$ выход 44%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): $1064,6\ [M+Na]^+$.

[00325] Стадия 3. (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-27-гидрокси-3-((R)-1-((1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил)пропан-2-ил)-9,10,21-триметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34а-гексадекагидро-3H-23,27-эпоксипиридо[2,1-с][1]окса[4]азациклогентриаконтин-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-пентаон. К раствору

(3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-3-((R)-1-((1S,3R,4R)-4-

30 ((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метоксициклогексил)пропан-2-ил)-27-гидрокси-9,10,21-триметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-

9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34а-гексадекагидро-3H-23,27-эпоксипиридо[2,1-c][1]окса[4]азациклогентриаконтин-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-пентаона (0,4 г, 0,38 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли гидрофторид пиридина (3,8 г,

38,37 ммоль) при 0 °C и смесь перемешивали при 45 °C в течение 5 ч. Смесь разводили ДХМ и насыщенным раствором NaHCO₃, промывали водой и солевым раствором, фильтровали концентрировали. сушили над Na₂SO₄, И Остаток очищали хроматографией обращенной c фазой c получением 5 (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-27-гидрокси-3-((R)-1-((1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил)пропан-2-ил)-9,10,21-триметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34агексадекагидро-3H-23,27-эпоксипиридо[2,1-с][1]окса[4]азациклогентриаконтин-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-пентаона (0,16 г, выход 45%) в виде белого твердого вещества. 10 ИЭР-МС (EI $^+$, m/z): 949,9 [M+Na] $^+$.

[00326] Стадия 4. (1R,2R,4S)-4-((R)-2-((3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-27-гидрокси-9,10,21-триметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-1,5,11,28,29-пентаоксо-1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34,34а-тетракозагидро-3H-

- 23,27-эпоксипиридо[2,1-c][1]окса[4]азациклогентриаконтин-3-ил)пропил)-2-метоксициклогексилдиметилфосфинат (промежуточное соединение IV). К раствору (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-27-гидрокси-3-((R)-1-((1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил)пропан-2-ил)-9,10,21-триметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-
- 20 гексадекагидро-3H-23,27-эпоксипиридо[2,1-с][1]окса[4] азациклогентриаконтин-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-пентаона (0,26 г, 0,28 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2,6-дитрет-бутил-4-метилпиридин (0,17 г, 0,84 ммоль) и диметилфосфинхлорид (0,315 г, 2,80 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 5 ч, затем разводили ЕtOAc, промывали насыщенным раствором NaHCO₃, охлажденным льдом 0,5 н. HCl, водой, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (ДХМ: МеOH = 40: 1) с получением промежуточного соединения IV (100 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1025,8 [М+Na]⁺.

Синтез промежуточного соединения V/IX

5

10

15

20

промежуточное соединение V

[00327] Стадия 1. 2-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)этан-1-ол. *Трет*-бутилхлордифенилсилан (26,61 г, 96,83 ммоль) добавляли к раствору этиленгликоля (49,28 г, 793,97 ммоль) в пиридине (44 мл) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем выливали в воду (500 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл × 3). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле ($3A:\Pi \ni = 1:8$) с получением 2-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)этан-1-ола (25 г, выход 86%) в виде бесцветного твердого вещества. И3P-MC (EI^+ , m/z): 323,1 [M+Na] $^+$.

[00328] Стадия 2. 2-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)этилтрифторметансульфонат. К раствору 2-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)этан-1-ола (17,13 г, 57 ммоль) и DIEA (11,05 г, 85,52 ммоль) в ДХМ (120 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 добавляли трифторметилсульфонил трифторметансульфонат (17,69 г, 62,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч, затем разводили ДХМ (200 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (100 мл × 3), водой (100 мл × 2) и солевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)этилтрифторметансульфоната (24,5 г, выход 99%) в виде коричневого масла. Его использовали без дополнительной очистки.

- [00329] Стадия 3. (35E,37E,39E,40E,46R,47S,48R,49R,51S,53S,55S,56S,57R,58R,67R)-56-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-57,67-дигидрокси-55,58-диметокси-46,47,48,49,59,60-гексаметил-77,78-диокса-69-азатрициклогексатриаконта-
- 5 35,37,39(59),40(60)-тетраен-61,62,63,64,65-пентон. К раствору рапамицина (5 г, 5,47 ммоль) и 2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этилтрифторметансульфоната (23,66 г, 54,69 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли DIEA (8,48 г, 65,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 58°C в течение 16 ч, затем выливали в холодный насыщенный раствор NaHCO₃ (200 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл × 3). Органический слой промывали водой (100 мл × 3) и солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА=3:1) с получением (35E,37E,39E,40E,46R,47S,48R,49R,51S,53S,55S,56S,57R,58R,67R)-56-[(1R)-2-
- [(1S,3R,4R)-4-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-57,67-дигидрокси-55,58-диметокси-46,47,48,49,59,60-гексаметил-77,78-диокса-69-азатрициклогексатриаконта-35,37,39(59),40(60)-тетраен-61,62,63,64,65-пентона (4,7 г, выход 72%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-МС (Е I^+ , m/z): 1219,5 [M+Na] $^+$.
- [00330] Стадия 4. (36E,38E,40E,41E,47R,48S,49R,50R,52S,54S,56S,57S,58R,59R,68R)57-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтокси]-3метоксициклогексил]-1-метилэтил]-68-гидрокси-56,58,59-триметокси-47,48,49,50,60,61гексаметил-77,78-диокса-70-азатрициклогексатриаконта-36,38,40(60),41(61)-тетраен62,63,64,65,66-пентон. К раствору
 (35E,37E,39E,40E,46R,47S,48R,49R,51S,53S,55S,56S,57R,58R,67R)-56-[(1R)-2-
- 25 [(1S,3R,4R)-4-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-57,67-дигидрокси-55,58-диметокси-46,47,48,49,59,60-гексаметил-77,78-диокса-69-азатрициклогексатриаконта-35,37,39(59),40(60)-тетраен-61,62,63,64,65-пентона (2 г, 1,67 ммоль) и 1,8-бис(диметиламино)нафталина (3,94 г, 18,39 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляли по каплям метилтрифторметансульфонат (2,19 г, 13,37 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Затем смесь нагревали до 50 °C в течение 5 ч, фильтровали и разводили ЭА (60 мл), промывали насыщенным раствором NH₄Cl (водн.) (60 мл × 3), водой (60 мл) и солевым раствором (60 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (ПЭ: ЭА = 3: 1) с

(36E,38E,40E,41E,47R,48S,49R,50R,52S,54S,56S,57S,58R,59R,68R)-57получением [(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтокси]-3метоксициклогексил]-1-метилэтил]-68-гидрокси-56,58,59-триметокси-47,48,49,50,60,61гексаметил-77,78-диокса-70-азатрициклогексатриаконта-36,38,40(60),41(61)-тетраен-5 62,63,64,65,66-пентона (700 мг, выход 35%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР- $MC (EI^+, m/z)$: 1232,7 [M+Na]⁺. Стадия 5. (23E,25E,27E,28E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,43R,44R,53R)-53-гидрокси-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1метилэтил]-41,43,44-триметокси-32,33,34,35,45,46-гексаметил-62,63-диокса-54-10 азатрициклогексатриаконта-23,25,27(45),28(46)-тетраен-47,48,49,50,51-пентон (промежуточное соединение V). К раствору (36E,38E,40E,41E,47R,48S,49R,50R,52S,54S,56S,57S,58R,59R,68R)-57-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтокси]-3-метоксициклогексил]-1метилэтил]-68-гидрокси-56,58,59-триметокси-47,48,49,50,60,61-гексаметил-77,78-15 диокса-70-азатрициклогексатриаконта-36,38,40(60),41(61)-тетраен-62,63,64,65,66пентона (0,6 г, 0,495 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли пиридин·HF (0,39 г, 4,96 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 30 °C в течение 3 ч, затем гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали ЭА (30 мл) при 0 °C. Органический слой промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным 20 сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ПЭ: ацетон = 3: 1) с получением промежуточного соединения V (430 мг,

выход 89%) в виде светло-желтого твердого вещества. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 994,7

 $[M+Na]^+$.

Синтез промежуточного соединения VII

промежуточное соединение VII

5

10

15

332] Стадия 1. (27E,29E,31E,32E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,57R)-

46,57-дигидрокси-44,47-диметокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-

феноксикарботиоилоксициклогексил]-1-метилэтил]-35,36,37,38,48,49-гексаметил-66,67-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(48),32(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентон. К раствору (22E,24E,26E,27E,29R,30S,31R,32R,34S,36S,38S,39S,40R,41R,50R)-40,50-дигидрокси-39-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-38,41-диметокси-29,30,31,32,42,43-гексаметил-60,61-диокса-51-

азатрициклогексатриаконта-22,24,26(42),27(43)-тетраен-44,45,46,47,48-пентона (300 мг, 0,328 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли пиридин (208 мг, 2,63 ммоль) и Офенилкарбонохлоротиоат (283 мг, 1,64 ммоль) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, затем разводили ДХМ, промывали NH₄Cl, водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (CH₃CN в воде от 0% до 100%) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1072,3 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,41 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 7,29 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 6,44–6,09 (м, 3H),

5,96 (д, J = 10,4 Γ ц, 1H), 5,61–5,38 (м, 2H), 5,29 (д, J = 5,2 Γ ц, 1H), 5,22–5,06 (м, 2H), 4,79 (с, 1H), 4,20 (дд, J = 16,6, 6,0 Γ ц, 1H), 3,93–3,52 (м, 4H), 3,51–3,28 (м, 10H), 3,14 (с, 3H), 2,91–2,55 (м, 3H), 2,25 (дд, J = 91,2, 12,9 Γ ц, 4H), 1,97 (д, J = 4,8 Γ ц, 2H), 1,90–1,69 (м, 9H), 1,60 (т, J = 22,2 Γ ц, 11H), 1,54–1,38 (м, 7H), 1,37–1,19 (м, 5H), 1,11 (ддд, J = 25,6, 13,0, 7,6 Γ ц, 10H), 1,01–0,84 (м, 10H).

[00333] Стадия 2. (23E,25E,27E,28E,30R,31S,32R,33R,35S,37S,38S,39S,40R,41R,50R)-40,50-дигидрокси-38,41-диметокси-39-[(1R)-2-[(1S,3S)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-30,31,32,33,42,43-гексаметил-59,60-диокса-51-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(42),28(43)-тетраен-44,45,46,47,48-пентон. К раствору

10 (27E,29E,31E,32E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,57R)-46,57-дигидрокси-44,47-диметокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4феноксикарботиоилоксициклогексил]-1-метилэтил]-35,36,37,38,48,49-гексаметил-66,67-

5

15

20

диокса-58-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(48),32(49)-тетраен-50,51,52,53,54-

пентона (1,4 г, 1,33 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли триэтилборан (157 мг, 1,60 ммоль) и бис(триметилсилил)силилтриметилсилан (994 мг, 4 ммоль, 1М в ТГФ). Полученный раствор перемешивали при 100 °С в течение 1 ч, затем концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE от 0% до 50%) с получением указанного в заголовке соединения (0,6 г, выход 50%) в виде светложелтого твердого вещества. ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 920,0 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,59–5,85 (м, 4H), 5,68–5,06 (м, 4H), 4,68 (дд, J = 48,1, 31,4 Гц, 1H), 4,49–3,99

(м, 2H), 3,99–3,51 (м, 4H), 3,52–3,27 (м, 7H), 3,29–3 (м, 5H), 2,88–2,53 (м, 3H), 2,20 (ддд, J = 80,2, 58,5, 14,9 Γ ц, 6H), 1,80 (дд, J = 34,0, 5,5 Γ ц, 7H), 1,63 (д, J = 16,1 Γ ц, 12H), 1,52–1,19 (м, 10H), 1,21–0,78 (м, 19H), 0,70 (дд, J = 16,1, 9,9 Γ ц, 2H).

[00334] Стадия 3. (24E,26E,28E,29E,31R,32S,33R,34R,36S,38S,39S,40S,41R,42R,51R)51-гидрокси-39,41,42-триметокси-40-[(1R)-2-[(1S,3S)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-31,32,33,34,43,44-гексаметил-59,60-диокса-52-азатрициклогексатриаконта24,26,28(43),29(44)-тетраен-45,46,47,48,49-пентон (промежуточное соединение VI). К раствору (23E,25E,27E,28E,30R,31S,32R,33R,35S,37S,38S,39S,40R,41R,50R)-40,50дигидрокси-38,41-диметокси-39-[(1R)-2-[(1S,3S)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]30 30,31,32,33,42,43-гексаметил-59,60-диокса-51-азатрициклогексатриаконта-

30,31,32,33,42,43-гексаметил-59,60-диокса-51-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(42),28(43)-тетраен-44,45,46,47,48-пентона ($200\,$ мг, $0,222\,$ ммоль) в толуоле ($8\,$ мл) добавляли N1,N1,N8,N8-тетраметилнафталин-1,8-диамин ($668\,$ мг, $3,12\,$ ммоль) и метил трифторметансульфонат ($365\,$ мг, $2,23\,$ ммоль). Полученный раствор перемешивали при $50\,$ °C в течение $1\,$ ч, затем охлаждали, фильтровали и

концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (45% EtOAc в PE) с получением промежуточного соединения VI (50 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI $^+$, m/z): 934,2 [M+Na] $^+$. 1 H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 6,54–5,81 (м, 4H), 5,78–5,02 (м, 5H), 4,52 (дд, J=105,2, 28,6 Гц, 1H), 4,38–3,94 (м, 1H), 3,93–3,53 (м, 4H), 3,54–3,01 (м, 12H), 3,03–2,46 (м, 3H), 2,45–1,88 (м, 6H), 1,90–1,54 (м, 16H), 1,54–1,19 (м, 9H), 1,19–0,76 (м, 16H), 0,70 (д, J=11,0 Гц, 2H).

5

10

15

20

Примеры синтеза соединений

Пример 1. Синтез (24E,26E,28E,29E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45R,46R,55R)-55-гидрокси-45,46-диметокси-44-[(1R)-2-[(1S,3S)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-43-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-35,36,37,38,47,48-гексаметил-63,64-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(47),29(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-1)

[00335] К раствору промежуточного соединения VII (150 мг, 0,164 ммоль) и 2-(2-метоксиэтокси)этанола (395 мг, 3,29 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли HND-8 (25 мг) при 50 °С в атмосфере Аг. Полученный раствор перемешивали при 50 °С в течение 2 ч, затем фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (85% CH₃CN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (I-1: 105 мг, выход 64%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (ЕІ⁺, m/z): 1022,0 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,51–5,83 (м, 4H), 5,72–5,08 (м, 4H), 4,41 (ддд, J = 101,7, 68,7, 23,6 Гц, 2H), 4,01–3,03 (м, 22H), 2,93–2,50 (м, 5H), 2,42–1,70 (м, 17H), 1,52–1,21 (м, 16H), 1,20–0,78 (м, 18H), 0,77–0,65 (м, 1H).

Пример 2. Синтез (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-27-гидрокси-9,10-диметокси-3-((R)-1-((1S,3S)-3-метоксициклогексил)пропан-2-ил)-21-(2-((2-метоксиэтил)сульфонил)этокси)-6,8,12,14,20,26-гексаметил-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34а-гексадекагидро-3H-23,27-

эпоксипиридо[2,1-с][1]окса[4]азациклогентриаконтин-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)пентаона (I-2):

5

10

15

20

Стадия 1. 2-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтилсульфонил]этанол. К раствору 2-(2-гидроксиэтилсульфонил)этанола (5,01 г, 32,47 ммоль) в пиридине (20 мл) добавляли трет-бутилхлордифенилсилан (2,22 г, 8,08 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 3 ч, затем разводили водой (200 мл) и экстрагировали **EtOAc** (100 ΜЛ \times 3). Объединенные органические слои концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc: ПЭ = 1: 2) с 2-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтилсульфонил]этанола (2,25 г. выход 71%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,65–7,67 (м, 4H), 7,42–7,47 (M, 6H), 4,09–4,14 (M, 4H), 3,44–3,46 (M, 2H), 3,25–3,27 (M, 2H), 2,57–2,60 (M, 1H), 1,06 (c, 9H).

[00337] Стадия 2: трет-бутил-[2-(2-метоксиэтилсульфонил)этокси]-дифенилсилан. К раствору 2-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтилсульфонил]этанола (8,6 г, 21,91 ммоль) и N1,N1,N8,N8-тетраметилнафталин-1,8-диамина (14,08 г, 65,72 ммоль) в

толуоле (20 мл) добавляли метил трифторметансульфонат (10,78 г, 65,72 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 50 °С в течение 18 ч, затем концентрировали, обрабатывали водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (150 мл × 2). Объединенные концентрировали И c органические слои очищали помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc = 3:1) с получением трет-бутил-[2-(2метоксиэтилсульфонил)этокси]-дифенилсилана (7,9 г, выход 89%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI $^+$, m/z): 429,0 [M+Na] $^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,67-7,69 (M, 4H), 7,39-7,45 (M, 6H), 4,07-4,10 (M, 2H), 3,82-3,84 (M, 2H), 3,40-3,43 (M, 2H), 3,37 (c, 3H), 3,29–3,31 (M, 2H), 1,06 (c, 9H).

5

20

25

30

[00338] Стадия 3. 2-(2-метоксиэтилсульфонил)этанол. К раствору трет-бутил-[2-(2-метоксиэтилсульфонил)этокси]дифенилсилана (8,6 г, 21,15 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли Ру·НГ (31,44 г, 317,26 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 18 ч, затем концентрировали и обрабатывали ЕtOAc (100 мл). Добавляли NaHCO₃ (водн. 150 мл), смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем фильтровали и промывали ЕtOAc (20 мл). Объединенные органические слои концентрировали и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (вода) с получением 2-(2-метоксиэтилсульфонил)этанола (3,55 г, выход 99%) в виде желтого масла. ИЭР-МС (ЕI⁺, *m/z*): 169,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,09–4,13 (м, 2H), 3,83–3,86 (м, 2H), 3,40 (c, 3H), 3,31–3,37 (м, 4H), 2,68–2,71 (м, 1H).

[00339] Стадия 4. (24E,26E,28E,29E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45R,46R,55R)-55-гидрокси-45,46-диметокси-44-[(1R)-2-[(1S,3S)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-43-[2-(2-метоксиэтилсульфонил)этокси]-35,36,37,38,47,48-гексаметил-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(47),29(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон (**I-2**). К раствору промежуточного соединения VII (200 мг, 0, 22 ммоль) и 2-(2-метоксиэтилсульфонил)этанола (369 мг, 2,19 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли HND-8 (80 мг) при 50 °C. Смесь перемешивали при 50 °C в течение 6 ч, затем гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (водн.) 20 мл) и экстрагировали ЕtOAc (30 мл). Органический слой промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (0–100% CH₃CN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (I-2, 25 мг, выход 11%). ИЭР-МС (ЕI⁺, m/z): 1069,7 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,05–6,43 (м, 4H), 5,10–5,59 (м, 4H), 4,41–4,44 (м, 1H), 3,53–3,90 (м, 7H), 3,24–3,46 (м, 15H), 3,03–3,17 (м, 4H), 2,89–2,95 (м, 1H), 1H), 2,70–2,78 (м,

1H), 2,51–2,69 (м, 2H), 2,17–2,34 (м, 4H), 1,94–2,15 (м, 4H), 1,54–1,89 (м, 25H), 1,22–1,53 (м, 12H), 1,01–1,20 (м, 12H), 0,84–0,96 (м, 8H), 0,69–0,82 (м, 1H).

Пример 3. Синтез (22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,55R)-43-5 [(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-44,55дигидрокси-45-метокси-42-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-33,34,35,36,46,47гексаметил-64,65-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)тетраен-48,49,50,51,52-пентона (І-3), (22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42S,43S,44R,45R,55R)-43-[(1R)-2-10 [(1S,3R,4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-44,55дигидрокси-45-метокси-42-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-33,34,35,36,46,47гексаметил-64,65-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)тетраен-48,49,50,51,52-пентона (I-4) и (22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42R,43S,44R,45R,55R)-43-[(1R)-2-15 [(1S,3R,4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-44,55дигидрокси-45-метокси-42-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-33,34,35,36,46,47гексаметил-64,65-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)тетраен-48,49,50,51,52-пентона (I-5)

дигидрокси-38,41-диметокси-29,30,31,32,42,43-гексаметил-60,61-диокса-52
3аатрициклогексатриаконта-22,24,26(42),27(43)-тетраен-44,45,46,47,48-пентон (промежуточное соединение VIII). К раствору (22E,24E,26E,27E,29R,30S,31R,32R,34S,36S,38S,39S,40R,41R,50R)-40,50-дигидрокси-39-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-38,41-диметокси-29,30,31,32,42,43-гексаметил-60,61-диокса-51-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(42),27(43)-тетраен-44,45,46,47,48-пентона (1,0 г, 1,09 ммоль) в ДХМ (15 мл) при к.т. добавляли гидрофторид фторида калия (1,28 г, 16,41 ммоль) в воде (15 мл) и бромдифтор(триметилсилил)метан (2,22 г, 10,94 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при 25 °C в течение 18 ч, затем разводили ДХМ, промывали

39-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-40,51-

Стадия 1. (22E,24E,26E,27E,29R,30S,31R,32R,34S,36S,38S,39S,40R,41R,51R)-

насыщенным водным раствором NH₄Cl, водой, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc: Π Э = 1: 1,2) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 985,8 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,72–5,83 (м, 5H), 5,62 (ддд, J = 22,9, 14,6, 7,9 Гц, 1H), 5,49–5,01 (м, 3H), 4,67 (с, 1H), 3,98–3,54 (м, 6H), 3,52–3,05 (м, 15H), 2,88–2,52 (м, 3H), 2,41–1,68 (м, 16H), 1,56–1,19 (м, 10H), 1,17–0,86 (м, 17H), 0,76 (дд, J = 24,3, 12,0 Гц, 2H).

5

15

20

25

30

[00341] Стадия 2. (22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,55R)-43-10 [(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-44,55-дигидрокси-45-метокси-42-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-33,34,35,36,46,47-гексаметил-64,65-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентон (CP-NAV-067-1410). К раствору (22E,24E,26E,27E,29R,30S,31R,32R,34S,36S,38S,39S,40R,41R,51R)-39-[(1R)-2-

[(1S,3R,4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-40,51- дигидрокси-38,41-диметокси-29,30,31,32,42,43-гексаметил-60,61-диокса-52- азатрициклогексатриаконта-22,24,26(42),27(43)-тетраен-44,45,46,47,48-пентона (200 мг, 0,21 ммоль) и 2-(2-метокси)этанола (498 мг, 4,15 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0 °С в атмосфере N_2 добавляли гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (197 мг, 1,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч, затем разводили охлажденным льдом водным раствором NaHCO₃, экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (76% CH₃CN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (**I-3:** 40 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества.

[00342] Стадия 3. (22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42S,43S,44R,45R,55R)-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-44,55-дигидрокси-45-метокси-42-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-33,34,35,36,46,47-гексаметил-64,65-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентон (CP-NAV-067-1429-P1) и

(22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42R,43S,44R,45R,55R)-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-44,55дигидрокси-45-метокси-42-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-33,34,35,36,46,47-гексаметил-64,65-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)-тетраен-48,49,50,51,52пентон (CP-NAV-067-1429-P2). 100 мг смеси разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ, а затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: ДХМ: EtOAc: MeOH = 3: 3: 1: 0,3) с получением указанного в заголовке соединения (**I-4**, 28 мг, выход 28%) и (**I-5**): 15 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества.

5 [00343] Способ хирального разделения:

Колонка: CHIRALPAK IC

Размер колонки: 5,0 см внутр. диам. × 25 см длина, 10 мкм

Раствор образца: 1 мг/мл в подвижной фазе

Впрыск: 5 мл

35

10 подвижная фаза: Гексан/EtOH=70/30 (об/об)

скорость потока: 30 мл/мин длина волны: УФ 254 нм Температура: 38° С

1-4: ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1073,7 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,60–6,05 (м, 4H), 5,91 (дд, *J* = 41,4, 11,1 Гц, 1H), 5,58–5,07 (м, 4H), 4,74 (с, 1H), 4,19 (дд, *J* = 14,0, 6,0 Гц, 1H), 3,95–3,26 (м, 24H), 3,12 (дд, *J* = 16,8, 7,9 Гц, 1H), 2,92–2,51 (м, 3H), 2,40–1,86 (м, 8H), 1,84–1,64 (м, 11H), 1,54–1,16 (м, 10H), 1,16–0,83 (м, 18H), 0,78–0,65 (м, 1H).

1-5: ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1073,7 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,64–5,88 (м, 5H), 5,75–5,08 (м, 5H), 4,28 (с, 1H), 4,03–3,02 (м, 26H), 2,98–1,90 (м, 9H), 1,86–1,63 (м, 16H), 1,50–1,17 (м, 6H), 1,16–0,81 (м, 18H), 0,78–0,61 (м, 1H).

Пример 4. (24E,26E,28E,29E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,42S,44R,45R,55R)-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-41-(1,4-25 диоксан-2-илметокси)-44,55-дигидрокси-45-метокси-32,33,34,35,46,47-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(46),29(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентон (I-6), (24E,26E,28E,29E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,44R,45R,55R)-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-41-(1,4-30 диоксан-2-илметокси)-44,55-дигидрокси-45-метокси-32,33,34,35,46,47-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(46),29(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентон (I-9) и (24E,26E,28E,29E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41R,42S,44R,45R,55R)-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-41-(1,4-

диоксан-2-илметокси)-44,55-дигидрокси-45-метокси-32,33,34,35,46,47-гексаметил-

66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(46),29(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентон (I-10)

Стадия 1. (24E,26E,28E,29E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,42S,44R,45R,55R)-42-

[00344]

5 [(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-41-(1,4диоксан-2-илметокси)-44,55-дигидрокси-45-метокси-32,33,34,35,46,47-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(46),29(47)-тетраен-48,49,50,51,52-К (I-6).пентон раствору (22E,24E,26E,27E,29R,30S,31R,32R,34S,36S,38S,39S,40R,41R,51R)-39-[(1R)-2-10 [(1S,3R,4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-40,51дигидрокси-38,41-диметокси-29,30,31,32,42,43-гексаметил-60,61-диокса-52азатрициклогексатриаконта-22,24,26(42),27(43)-тетраен-44,45,46,47,48-пентона (0,1 г, 0,1 ммоль, из **примера 3**) и 2-(оксетан-3-илокси) этанола (245 мг, 2,07 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 50 °C в атмосфере N_2 добавляли HND-8 (50 мг). Реакционную смесь 15 перемешивали в течение 20 ч при 50 °C, охлаждали, фильтровали и фильтрат выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (2 мл) при 0 °C и экстрагировали EtOAc (20 мл). Органический слой промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc: ПЭ = 4: 1) и хроматографии с 20 обращенной фазой, элюируя 60% CH₃CN в воде, с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI^+ , m/z):

1072,5 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,58–5,92 (м, 5H), 5,53–4,75 (м, 5H), 4,27–4,09 (м, 2H), 3,84–3,67 (м, 9H), 3,63–3,54 (м, 2H), 3,45–3,28 (м, 10H), 3,25–3,07 (м, 3H), 2,84–2,55 (м, 3H), 2,35–2,20 (м, 2H), 2,13–1,86 (м, 6H), 1,46–1,77 (м, 37H), 1,43–1,17 (м, 14H), 1,11–0,82 (м, 22H), 0,79–0,69 (м, 1H).

5 Стадия 2. (24E,26E,28E,29E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,44R,45R,55R)-[00345] 42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-41-(1,4-диоксан-2-илметокси)-44,55-дигидрокси-45-метокси-32,33,34,35,46,47-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(46),29(47)-тетраен-48,49,50,51,52пентон (І-9) и (24Е,26Е,28Е,29Е,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41R,42S,44R,45R,55R)-42-10 [(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-41-(1,4диоксан-2-илметокси)-44,55-дигидрокси-45-метокси-32,33,34,35,46,47-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(46),29(47)-тетраен-48,49,50,51,52пентон (І-10). 115 мг смеси отделяли посредством хиральной ВЭЖХ и затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: ДХМ: EtOAc: MeOH = 3: 3: 1: 0,3) с получением указанных в заголовке соединений І-9 (35 мг, выход 30%) и І-10 (12 мг, 15 выход 10%) в виде белых твердых веществ.

[00346] Способ хирального разделения:

колонка: CHIRALPAK IC

Размер колонки: 5,0 см внутр. диам. × 25 см длина, 10 мкм

Раствор образца: 0,2 мг/мл в подвижной фазе

Впрыск: 5 мл

подвижная фаза: Гексан/EtOH=60/40 (об/об)

скорость потока: 30 мл/мин

длина волны: УФ 266 нм

25 Температура: 35°C

20

30

35

I-9: ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1072,5 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,59–6,10 (м, 4H), 5,91 (дд, J = 28,2, 10,4 Гц, 1H), 5,58–5,06 (м, 4H), 4,75 (дд, J = 16,6, 9,8) Гц, 1H), 4,69–4,53 (м, 1H), 4,17 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 3,91–3,54 (м, 12H), 3,48–3,01 (м, 13H), 2,91–2,53 (м, 3H), 2,38–1,81 (м, 7H), 1,83–1,64 (м, 9H), 1,52–1,19 (м, 10H), 1,16–0,81 (м, 18H), 0,74 (дд, J = 24,3, 12,0 Гц, 1H).

I-10: ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1072,5 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,67–5,84 (м, 5H), 5,70–5,07 (м, 4H), 4,37–4,07 (м, 3H), 3,98 (т, J = 4,3 Гц, 1H), 3,87–3,57 (м, 8H), 3,56–3,05 (м, 13H), 2,93–1,97 (м, 10H), 1,94–1,64 (м, 15H), 1,54–1,20 (м, 7H), 1,18–0,83 (м, 18H), 0,77–0,61 (м, 1H).

Пример 5. Синтез (24E,26E,28E,29E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-48-метокси-44-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-45-[(1R)-2-[(1S,3R)-3-метокси-4-(оксетан-3-илокси)циклогексил]-1-метилэтил]-35,36,37,38,49,50-гексаметил-67,68-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(49),29(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (I-7)

5

10

15

[00347] Стадия 1. [(37S,39R,41R)-4-[(2R)-

(22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-45-метокси-42-[(2-(2-метокси)этокси)-33,34,35,36,46,47-гексаметил-48,49,50,51,52-пентаоксо-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)-тетра-43-ил]пропил]-41-метокси-39-циклогексил]трифторметансульфонат. К раствору (22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-42-[2-(2-метокси)этокси)-33,34,35,36,46,47-гексаметил-64,65-диокса-55-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентона (соединение А получали согласно патенту США 10,980,784, 1 г, 1 ммоль) и 2,6-диметилпиридина (1,07 г, 10 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли по каплям ангидрид трифторметансульфокислоты (1,41 г, 4,99 ммоль) (растворенный в 1 мл ДХМ) при 0 °С

в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при $0\,^{\circ}$ С. Реакционную смесь использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00348] 2. (24E,26E,28E,29E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,47R,48R,57R)-Стадия 5 47,57-дигидрокси-48-метокси-44-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-45-[(1R)-2-[(1S,3R)-3метокси-4-(оксетан-3-илокси)циклогексил]-1-метилэтил]-35,36,37,38,49,50-гексаметил-67,68-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(49),29(50)-тетраен-51,52,53,54,55пентон (I-7). Реакционный раствор со стадии 1 охлаждали до 0 °C в атмосфере N₂ и добавляли DIPEA (1,29 г, 9,96 ммоль) и оксетан-3-ол (0,74 г, 9,96 ммоль). Реакционную 10 смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 20 ч, затем концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (80% ЕtOAc в полиэтилене) и хроматографии с обращенной фазой (элюируя 60% СН₃CN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (0,055 г, выход 5%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1079,9 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,39–5,94 (м, 4H), 5,54–5,12 (M, 4H), 4,79–4,49 (M, 4H), 4,27–3,98 (M, 2H), 3,91–3,74 (M, 3H), 3,63–3,52 15 (M, 9H), 3,50-3,12 (M, 13H), 2,81-2,49 (M, 3H), 2,26-1,97 (M, 4H), 1,91-1,49 (M, 29H),1,53-1,12 (M, 12H), 1,14-0,84 (M, 15H).

Пример 6. Синтез (25E,27E,29E,30E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,45R,46R,56R)-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-42-(1,4-диоксан-2-илметокси)-56-гидрокси-45,46-диметокси-33,34,35,36,47,48-гексаметил-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-25,27,29(47),30(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-8)

5

10

15

[00349] Стадия 1. 3-(2-бензилоксиэтокси)оксетан. К раствору оксетан-3-ола (8 г, 108 ммоль) и 2-бромэтоксиметилбензола (34,84 г, 162 ммоль) в ДМФА (20 мл) порциями добавляли гидрид натрия (5,18 г, 216 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0 °С и в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили 50 мл NH₄Cl (насыщенный водный раствор), затем экстрагировали EtOAc (50 мл × 2), органические слои объединяли и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ПЭ:EtOAc (8:1), с получением 3-(2-бензилоксиэтокси)оксетана (12,4 г, выход 55%). 1 H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,32 (с, 4H), 7,31–7,26 (м, 1H), 4,72 (дд, J = 6,3, 5,7 Гц, 2H), 4,64–4,60 (м, 2H), 4,58 (дд, J = 8,6, 3,0 Гц, 1H), 4,54 (с, 2H), 3,57 (дт, J = 5,6, 2,7 Гц, 5H).

[00350] Стадия 2. 2-(оксетан-3-илокси)этанол. К раствору 3-(2-бензилоксиэтокси)оксетана (8 г, 38,41 ммоль) в МеОН (20 мл) порциями добавляли Pd/C (4,09 г, 38,41 ммоль, 10%). Полученный раствор перемешивали при 60 °C в

течение 16 ч, затем фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc = 1: 5) с получением 2-(оксетан-3-илокси)этанола (2,96 г, выход 65%). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,79 (дд, J = 8,3, 4,3 Гц, 2H), 4,62 (дт, J = 10,1, 4,9 Гц, 3H), 3,75 (д, J = 3,9 Гц, 2H), 3,54–3,45 (м, 2H), 2,44 (д, J = 5,9 Гц, 1H).

5

10

15

30

 $[M+Na]^+$, T = 2,428 мин.

[00351] Стадия 3. (22E,24E,26E,27E,29R,30S,31R,32R,34S,36S,38S,39S,40R,41R,51R)-39-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-40,51-дигидрокси-38,41-диметокси-29,30,31,32,42,43-гексаметил-60,61-диокса-52-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(42),27(43)-тетраен-44,45,46,47,48-пентон. К раствору рапамицина (1 г, 1,09 ммоль) в ДХМ (15 мл) при к.т. добавляли бромдифтор(триметилсилил)метан (2,22 г, 10,94 ммоль), растворенный в 30 мл воды. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т., затем выливали в охлажденный льдом насыщенный водный раствор NaHCO $_3$ (10 мл). Органический слой промывали водой (10 мл × 3) и солевым раствором (10 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc: Π 9 = 1: 1) с получением указанного в заголовке соединения

(200 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 986,5

[00352] Стадия 4. (23E,25E,27E,28E,30R,31S,32R,33R,35S,37S,39S,40S,41R,42R,52R)40-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-52гидрокси-39,41,42-триметокси-30,31,32,33,43,44-гексаметил-60,61-диокса-53азатрициклогексатриаконта-23,25,27(43),28(44)-тетраен-45,46,47,48,49-пентон. К
раствору (22E,24E,26E,27E,29R,30S,31R,32R,34S,36S,38S,39S,40R,41R,51R)-39-[(1R)-2[(1S,3R,4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-40,5125 дигидрокси-38,41-диметокси-29,30,31,32,42,43-гексаметил-60,61-диокса-52-

азатрициклогексатриаконта-22,24,26(42),27(43)-тетраен-44,45,46,47,48-пентона (300 мг, 0,31 ммоль) в толуоле (6 мл) при к.т. добавляли N1,N1,N8,N8-тетраметилнафталин-1,8-диамин (867 мг, 4,04 ммоль) и метилтрифторметансульфонат (0,51 г, 3,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 2 ч, затем фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc: Π 3=1:1,5) и хроматографией с обращенной фазой (85% CH₃CN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1000,5 [M+Na]⁺.

[00353] Стадия 5. (25E,27E,29E,30E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,45R,46R,56R)-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-42-(1,4диоксан-2-илметокси)-56-гидрокси-45,46-диметокси-33,34,35,36,47,48-гексаметил-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-25,27,29(47),30(48)-тетраен-49,50,51,52,53-5 пентон (I-8).К раствору (23E,25E,27E,28E,30R,31S,32R,33R,35S,37S,39S,40S,41R,42R,52R)-40-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-52-гидрокси-39,41,42-триметокси-30,31,32,33,43,44-гексаметил-60,61-диокса-53азатрициклогексатриаконта-23,25,27(43),28(44)-тетраен-45,46,47,48,49-пентона (50 мг, 10 0,05 ммоль) и 2-(оксетан-3-илокси) этанола (121 мг, 1,02 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли HND-8 (25 мг) при $50 \, ^{\circ}\text{C}$ в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при 50 °C, затем охлаждали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc: ПЭ = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI $^+$, m/z): 1086,6 [M+Na] $^+$, T = 2,479 мин. 1 Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,51–5,88 (м, 4H), 5,34 (д, J = 3,5 Гц, 4H), 4,86– 15 4,10 (M, 2H), 3,94-3,51 (M, 8H), 3,51-2,99 (M, 13H), 2,85-2,45 (M, 3H), 2,46-1,97 (M, 6H), 1,97–1,54 (M, 20H), 1,55–1,21 (M, 11H), 1,21–0,81 (M, 17H), 0,83–0,65 (M, 2H).

Пример 7. Синтез (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,23S,26R,27R,34aS)-27-гидрокси-3-((R)-1-((1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил)пропан-2-ил)-9,10-диметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-21-(2-(оксетан-3-илокси)этокси)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34а-гексадекагидро-3H-23,27-

5 эпоксипиридо[2,1-с][1]окса[4]азациклогентриаконтин-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)пентаона (I-11):

[00354] Стадия 1. (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-3- ((R)-1-((1S,3R,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метоксициклогексил)пропан-2- ил)-9,27-дигидрокси-10,21-диметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил- 9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34а-гексадекагидро-3H-23,27- эпоксипиридо[2,1-c][1]окса[4]азациклогентриаконтин-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-пентаон. К раствору рапамицина (5 г, 5,47 ммоль) в ДМФА (60 мл) добавляли имидазол (1,49 г, 21,88 ммоль) при к.т., а затем сразу же добавляли трет-бутил-хлордиметилсилан (2,47 г, 16,41 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 6 ч, затем выливали в смесь охлажденного льдом насыщенного водного раствора NH₄Cl (40 мл) и Et₂O: петролейного эфира (60 мл, 2:1). Затем органический слой промывали насыщенным

водным раствором NH₄Cl (20 мл), промывали водой и солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире от 10% до 50%) с получением указанного в заголовке соединения (4 г, выход 71%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1050,5 [M+Na]⁺.

5

[00355] Стадия 2. (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-3- ((R)-1-((1S,3R,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метоксициклогексил)пропан-2-ил)-27-гидрокси-9,10,21-триметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-гексадекагидро-3H-23,27-

- 10 эпоксипиридо[2,1-c][1]окса[4]азациклогентриаконтин-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-пентаон. К суспензии (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-3-((R)-1-((1S,3R,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метоксициклогексил)пропан-2-ил)-9,27-дигидрокси-10,21-диметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34а-гексадекагидро-3H-23,27-
- эпоксипиридо[2,1-c][1]окса[4]азациклогентриаконтин-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-пентаона (1 г, 0,97 ммоль) и 1,8-бис(диметиламино)нафталина (2,5 г, 11,67 ммоль) в толуоле (15 мл) по каплям добавляли метилтрифторметансульфонат (1,6 мл, 14,59 ммоль) при к.т. в атмосфере N₂. Затем смесь нагревали до 50 °C в течение 6 ч, затем охлаждали, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,45 г, 0,43 ммоль) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1064,6 [M+Na]⁺.

[00356] Стадия 3. (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-27-гидрокси-3-((R)-1-((1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил)пропан-2-ил)-9,10,21-триметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-

- 25 гексадекагидро-3H-23,27-эпоксипиридо[2,1-с][1]окса[4]азациклогентриаконтин-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-пентаон. К раствору (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-3-((R)-1-((1S,3R,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метоксициклогексил)пропан-2-ил)-27-гидрокси-9,10,21-триметокси-6,8,12,14,20,26- гексаметил-
- 9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34а-гексадекагидро-3H-23,27эпоксипиридо[2,1-c][1]окса[4]азациклогентриаконтин-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-пентаон (0,4 г, 0,38 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли гидрофторид пиридина (3,34 мл, 38,37 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 45 °C в течение 5 ч, затем выливали в смесь ДХМ и водного раствора NaHCO₃, промывали водой и солевым

раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI $^+$, m/z): 949,9 [M+Na] $^+$. [00357] (3S.6R.7E.9R.10R.12R.14S.15E.17E.19E.23S.26R.27R.34aS)-27-Стадия 4. 5 гидрокси-3-((R)-1-((1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил)пропан-2-ил)-9,10диметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-21-(2-(оксетан-3-илокси)этокси)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34а-гексадекагидро-3H-23,27эпоксипиридо[2,1-с][1]окса[4]азациклогентриаконтин-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-пентаон (I-11). K pactbopy (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-27-10 гидрокси-3-((R)-1-((1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил)пропан-2-ил)-9,10,21триметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34агексадекагидро-3H-23,27-эпоксипиридо[2,1-с][1]окса[4]азациклогентриаконтин-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-пентаона (500 мг, 538,68 мкмоль) в ДХМ (15 мл) добавляли $T\Phi Y$ (1,66 мл, 21,55 ммоль) при -50 °C. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 минут, затем добавляли 2-(оксетан-3-илокси) этанол (1,91 г, 16,16 ммоль), 15 растворенный в ДХМ (0,2 мл), и смесь перемешивали при -10 °C в течение 5 ч. Реакционную смесь разводили смесью ДХМ и водного раствора NaHCO₃, промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Затем остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (70% СН₃CN в воде) с получением соединения I-11. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1036,3 [M+Na] $^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, 20 $CDCl_3$) δ 6,51–5,80 (M, 4H), 5,75–5,03 (M, 4H), 4,83–4,09 (M, 4H), 3,99–3,53 (M, 7H), 3,52– 3,02 (м, 15H), 3,01–2,44 (м, 5H), 2,11 (ддд, J = 99.8, 49,8, 39,7 Гц, 7H), 1,83–1,61 (м, 13H), 1,52–1,20 (м, 10H), 1,18–0,80 (м, 17H), 0,69 (дд, J = 23,8, 11,9 Гц, 1H).

Пример 8. Синтез (28E,30E,32E,33E,39R,40S,41R,42R,44S,46S,49S,51R,52R,61R)-48-(1,4-диоксан-2-илметокси)-51,61-дигидрокси-52-метокси-49-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(3-морфолинопропокси)циклогексил]-1-метилэтил]-39,40,41,42,53,54-гексаметил-74,75-диокса-63-азатрициклогексатриаконта-28,30,32(53),33(54)-тетраен-55,56,57,58,59-пентона (I-12):

5

10

15

[00358] Стадия 1. 1,4-диоксан-2-илметанол. Смесь 2-(оксетан-3-илокси)этанола (7,77 г, 65,77 ммоль) и HND-8 (2,33 г, 65,77 ммоль) в ТГФ (120 мл) перемешивали при 50 °С в течение 3 ч. Смесь фильтровали и концентрировали с получением 1,4-диоксан-2-илметанола (6,97 г, выход 90%) в виде бесцветного масла. 1 H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,87–3,39 (м, 9H), 2,37–2,11 (м, 1H).

[00359] Стадия 2. 3-йодопропилтрифторметансульфонат. Смесь 3-иодопропан-1-ола (4 г, 21,51 ммоль) и 2,6-лутидина (4,61 г, 43,01 ммоль) в ДХМ (40 мл) охлаждали до $0\,^{\circ}$ С в атмосфере N_2 и каплями добавляли трифторметилсульфонил трифторметансульфонат (6,67 г, 23,66 ммоль). Полученный раствор перемешивали при

0 °C в течение 2 ч, затем гасили 10% EtOAc в петролейном эфире и пропускали через короткую колонку на силикагеле, фильтровали и концентрировали с получением 3-иодопропил трифторметансульфоната (6,72 г, выход 98%).

Стадия 3. (22E,24E,26E,27E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,43R,44R,53R)-[00360] 5 43,53-дигидрокси-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-иодпропокси)-3-метоксициклогексил]-1метилэтил]-41,44-диметокси-32,33,34,35,45,46-гексаметил-62,63-диокса-54азатрициклогексатриаконта-22,24,26(45),27(46)-тетраен-47,48,49,50,51-пентон. рапамицина (2 г, 2,19 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (4,24 г, 32,82 ммоль) в толуоле (40 мл) перемешивали при 50 °C в течение 16 ч. Смесь выливали в 10 охлажденный льдом насыщенный раствор NaHCO₃ (50 мл), дважды промывали ледяной водой (60 мл), солевым раствором (50 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: EA = 3: 1) с получением указанного в заголовке соединения (1,45 г, выход 61%) в виде светло-желтого твердого вещества. ИЭР-МС $(EI^+, m/z)$: 1104,5 $[M+Na]^+$. 15

[00361] Стадия 4. (26E,28E,30E,31E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-45,48-диметокси-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(3-морфолинопропокси)циклогексил]-1-метилэтил]-36,37,38,39,49,50-гексаметил-68,69-диокса-59-азатрициклогексатриаконта-26,28,30(49),31(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон. Смесь (22E,24E,26E,27E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,43R,44R,53R)-43,53-

20

25

30

дигидрокси-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-йодопропокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-41,44-диметокси-32,33,34,35,45,46-гексаметил-62,63-диокса-54-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(45),27(46)-тетраен-47,48,49,50,51-пентона (1,35 г, 1,25 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,48 г, 3,74 ммоль) в ДХМ (7,2 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили ДХМ и подкисляли 1 н. НС1 до рН 5. Органическую фазу промывали Н₂О, пропускали через фазовый сепаратор, затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ЭА:5% NH₃/MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (0,5 г, выход 37%) в виде светло-желтого твердого вещества. ИЭР-МС (ЕІ+, m/z): 1042,0 [М+Nа]⁺.

[00362] Стадия 5. (28Е,30Е,32Е,33Е,39R,40S,41R,42R,44S,46S,49S,51R,52R,61R)-48-(1,4-диоксан-2-илметокси)-51,61-дигидрокси-52-метокси-49-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(3-морфолинопропокси)циклогексил]-1-метилэтил]-39,40,41,42,53,54-гексаметил-74,75-диокса-63-азатрициклогексатриаконта-28,30,32(53),33(54)-тетраен-

55,56,57,58,59-пентон (I-12).К раствору (26E,28E,30E,31E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-45,48-диметокси-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(3морфолинопропокси)циклогексил]-1-метилэтил]-36,37,38,39,49,50-гексаметил-68,69-5 диокса-59-азатрициклогексатриаконта-26,28,30(49),31(50)-тетраен-51,52,53,54,55пентона (0,4 г, 0,38 ммоль) и 1,4-диоксан-2-илметанола (1,36 г, 11,52 ммоль) в ДХМ (16 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1,75 г, 15,36 ммоль) при 0 °C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при −10 °C, затем промывали ледяным насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл), водой (10 мл × 10 3) и солевым раствором (10 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали хроматографией с обращенной фазой, элюируя 50% CH₃CN в воде, с получением соединения I-12 (156 мг, выход 34%). ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1150,7 [M+Na]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,51–6,01 (м, 4H), 5,47 (д, J = 43,7 Гц, 3H), 5,33–5,10 (м, 2H), 4,22 (д, J = 31,5 Гц, 2H), 3,73 (дд, J =48,2, 40,9 Γ ц, 12H), 3,39 (дд, J = 28,6, 10,3 Γ ц, 10H), 3,02 (д, J = 10,8 Γ ц, 3H), 2,71 (д, J = 15 16,9 Гц, 9H), 2,32 (c, 2H), 2,12–1,37 (м, 31H), 1,35–0,75 (м, 20H).

Пример 9. Синтез (27E,29E,31E,32E,39R,40S,41R,42R,44S,46S,48S,49S,51R,52R,61R)-51,61-дигидрокси-52-метокси-49-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(3-

- 20 морфолинопропокси)циклогексил]-1-метилэтил]-39,40,41,42,53,54-гексаметил-48-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-73,74-диокса-63-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(53),32(54)-тетраен-55,56,57,58,59-пентона (I-14) и (27E,29E,31E,32E,39R,40S,41R,42R,44S,46S,48R,49S,51R,52R,61R)-51,61-дигидрокси-52-метокси-49-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(3-
- 25 морфолинопропокси)циклогексил]-1-метилэтил]-39,40,41,42,53,54-гексаметил-48-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-73,74-диокса-63-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(53),32(54)-тетраен-55,56,57,58,59-пентона (I-13)

[00363] Стадия 1. 3-(2-бензилоксиэтокси)оксетан. К раствору оксетан-3-ола (10 г, 135 ммоль) в ДМФА (160 мл) добавляли гидрид натрия (3,24 г, 135 ммоль) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали при этой температуре в течение 30 мин, затем добавляли 2-бромэтоксиметилбензол (43,55 г, 202,49 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, затем в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили добавлением 800 мл NH₄Cl (насыщ., водн.), затем экстрагировали 2x120 мл этилацетата, органические слои объединяли и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/ЭА (8: 1) с получением указанного в заголовке соединения (16,4 г, 78,75 ммоль) в виде бесцветной жидкости. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 231 [M+Na] $^+$. 1 H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,41–7,23 (м, 6H), 4,79–4,70 (м, 2H), 4,68–4,52 (м, 6H), 3,62–3,53 (м, 4H).

[00364] Стадия 2. 2-(оксетан-3-илокси)этанол. К раствору 3-(2-бензилоксиэтокси)оксетана (4 г, 19,21 ммоль) в МеОН (20 мл) добавляли Pd/C (2,04 г, 19,21 ммоль) в атмосфере N_2 , затем полученный раствор перемешивали в атмосфере H_2

при 40 °C в течение ночи, затем фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя петролейным эфиром: 9A = 1: 5, с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, выход 93%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,79 (тд, J = 5.8, 2,1 Гц, 2H), 4,62 (дт, J = 10.2, 4,9 Гц, 3H), 3,80–3,69 (м, 2H), 3,52–3,44 (м, 2H), 2,36 (с, 1H).

5

10

15

20

25

30

[00365] Стадия 3. 3-йодопропилтрифторметансульфонат. К смеси 3-иодопропан-1-ола (4 г, 21,5 ммоль) и 2,6-лутидина (4,61 г, 43 ммоль) в ДХМ (40 мл) при 0 °С в атмосфере N_2 по каплям добавляли трифторметилсульфонил трифторметансульфонат (6,67 г, 23,66 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, затем гасили 10% EtOAc в петролейном эфире и фильтровали через короткую колонку на силикагеле; фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (6,72 г, выход 98%) в виде светло-желтой жидкости.

[00366] Стадия 4. (22E,24E,26E,27E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,43R,44R,53R)-43,53-дигидрокси-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-иодпропокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-41,44-диметокси-32,33,34,35,45,46-гексаметил-62,63-диокса-54-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(45),27(46)-тетраен-47,48,49,50,51-пентон. Смесь рапамицина (2 г, 2,19 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (5,72 мл, 32,82 ммоль) в толуоле (40 мл) перемешивали при 50 °C в течение 16 ч, затем выливали в охлажденный льдом насыщенный раствор NaHCO₃ (50 мл), промывали ледяной водой (60 мл × 2), солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: \Im A = 3: 1) с получением указанного в заголовке соединения (1,45 г, выход 61%) в виде светло-желтого твердого вещества. И \Im P-MC (EI⁺, m/z): 1104,5 [M+Na]⁺.

[00367] Стадия 5. (26E,28E,30E,31E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-45,48-диметокси-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(3-морфолинопропокси)циклогексил]-1-метилэтил]-36,37,38,39,49,50-гексаметил-68,69-диокса-59-азатрициклогексатриаконта-26,28,30(49),31(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон. Смесь (22E,24E,26E,27E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,43R,44R,53R)-43,53-дигидрокси-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-йодопропокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-41,44-диметокси-32,33,34,35,45,46-гексаметил-62,63-диокса-54-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(45),27(46)-тетраен-47,48,49,50,51-пентона (промежуточное соединение II, 1,35 г, 1,25 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,65 мл, 3,74 ммоль) в ДХМ (7,2 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч.

Реакционную смесь разводили ДХМ и подкисляли 1 н. водным раствором HCl до pH=5.

Органическую фазу промывали H_2O , фильтровали через фазовый сепаратор, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (ЭА: 5% 7 M NH₃ в MeOH = 4: 1) с получением указанного в заголовке соединения (498 мг, выход 37%) в виде светложелтого твердого вещества. ИЭР-МС (EI $^+$, m/z): 1042,0 [M+Na] $^+$.

5

15

20

25

[00368] Стадия 6. (27E,29E,31E,32E,39R,40S,41R,42R,44S,46S,49S,51R,52R,61R)-51,61-дигидрокси-52-метокси-49-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(3-морфолинопропокси)циклогексил]-1-метилэтил]-39,40,41,42,53,54-гексаметил-48-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-73,74-диокса-63-азатрициклогексатриаконта-

- 10 27,29,31(53),32(54)-тетраен-55,56,57,58,59-пентон. К раствору (26E,28E,30E,31E,37R,38S,39R,40R,42S,44S,46S,47S,48R,49S,58R)-48-этил-49,58-дигидрокси-46-метокси-47-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(3-морфолинопропокси)циклогексил]-1-метилэтил]-37,38,39,40,50,51-гексаметил-69,70-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-26,28,30(50),31(51)-тетраен-52,53,54,55,56
 - пентона (200 мг, 0,19 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли по каплям 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,59 мл, 7,70 ммоль) при -50 °C в атмосфере N_2 . После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при -50 °C, затем к реакционной смеси добавляли 2-(оксетан-3-илокси)этанол (682 мг, 5,77 ммоль, растворенный в ДХМ) при той же температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при -10 °C, затем выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (15 мл) при 0 °C и экстрагировали ДХМ (20 мл). Органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой, элюируя 50% CH_3CN в воде, с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС ($E\Gamma^+$, m/z): 1126,69 [M+H] $^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, $CDCI_3$) δ 6,39–5,98 (м, 4H), 5,55–5,03 (м, 5H), 4,78–4,43 (м, 4H), 4,15 (д, J = 40,7 Γ ц, 2H), 3,71 (т, J = 21,3 Γ ц, 6H), 3,60–3,45 (м, 3H), 3,46–3,14 (м, 10H), 2,96 (д, J = 11,0 Γ ц, 3H), 2,56 (д, J = 54,3 Γ ц, 8H), 2,26 (с, 2H), 2,17–2,03 (м, 2H), 1,94 (с, 4H), 1,80–1,32 (м, 15H), 1,28–1,10 (м, 11H), 1,06–0,56 (м, 19H).
- 30 **[00369]** Стадия 7. (27E,29E,31E,32E,39R,40S,41R,42R,44S,46S,48S,49S,51R,52R,61R)-51,61-дигидрокси-52-метокси-49-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(3-морфолинопропокси)циклогексил]-1-метилэтил]-39,40,41,42,53,54-гексаметил-48-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-73,74-диокса-63-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(53),32(54)-тетраен-55,56,57,58,59-пентон **(I-14)** и

(27E,29E,31E,32E,39R,40S,41R,42R,44S,46S,48R,49S,51R,52R,61R)-51,61-дигидрокси-52-метокси-49-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(3-морфолинопропокси)циклогексил]-1-метил-этил]-39,40,41,42,53,54-гексаметил-48-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-73,74-диокса-63-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(53),32(54)-тетраен-55,56,57,58,59-

пентон (**I-13**). 120 мг (27E,29E,31E,32E,39R,40S,41R,42R,44S,46S,49S,51R,52R,61R)-51,61-дигидрокси-52-метокси-49-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(3-морфолинопропокси)циклогексил]-1-метилэтил]-39,40,41,42,53,54-гексаметил-48-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-73,74-диокса-63-азатрициклогексатриаконта-

27,29,31(53),32(54)-тетраен-55,56,57,58,59-пентона были выделены с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ, затем очищены с помощью хроматографии на силикагеле (17% МеОН в петролейном эфире: ДХМ: ЭА: 3: 3: 1) с получением **I-14** (7,2 мг, выход 6%) в виде белого твердого вещества и **I-13** (14,8 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества.

[00370] Способ хирального разделения:

15 колонка: CHIRALPAK IC

5

10

25

30

Размер колонки: 2,5 см внутр. диам. \times 25 см длина, 10 мкм

Раствор образца: 1,3 мг/мл в подвижной фазе

Впрыск: 8 мл

подвижная фаза: Гексан/EtOH=50/50 (об/об)

20 скорость потока: 20 мл/мин

длина волны: УФ 254 нм

Температура: 38°C

I-14: ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1126,8 [M+H]⁺; 1148,9 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,41–5,74 (м, 4H), 5,51–5,01 (м, 4H), 4,80–4,41 (м, 5H), 4,10 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 3,88–2,88 (м, 26H), 2,72–2,13 (м, 12H), 2,00–1,27 (м, 26H), 1,10–0,59 (м, 20H).

I-13: ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1126,8 [M+H]⁺; 1148,9 [M+Na]⁺.

 1 Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,41–5,80 (м, 4H), 5,63–5,01 (м, 4H), 4,76–4,45 (м, 5H), 4,25–3,92 (м, 2H), 3,87–2,88 (м, 25H), 2,71–2,04 (м, 12H), 1,91 (д, J = 28,3 Гц, 5H), 1,62 (ддт, J = 39,3, 32,9, 10,5 Гц, 14H), 1,47–1,29 (м, 7H), 1,08–0,55 (м, 20H).

Пример 10. Синтез (28E,30E,32E,33E,40R,41S,42R,43R,45S,47S,50S,52R,53R,62R)-52,62-дигидрокси-53-метокси-50-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]циклогексил]-1-метилэтил]-40,41,42,43,54, 55-гексаметил-49-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-74,75-диокса-65-

азатрициклогексатриаконта-28,30,32(54),33(55)-тетраен-56,57,58,59,60-пентона (I-15):

Стадия 1. (27E,29E,31E,32E,37R,38S,39R,40R,42S,44S,46S,47S,48R,49R,58R)-

48,58-дигидрокси-46,49-диметокси-47-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-[3-(4-5 метилпиперазин-1-ил)пропокси]циклогексил]-1-метилэтил]-37,38,39,40,50,51гексаметил-69,70-диокса-61-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(50),32(51)-тетраен-52,53,54,55,56-пентон. Смесь (22E,24E,26E,27E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,43R,44R,53R)-43,53-дигидрокси-10 42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-йодопропокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-41,44диметокси-32,33,34,35,45,46-гексаметил-62,63-диокса-54-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(45),27(46)-тетраен-47,48,49,50,51-пентона (промежуточное соединение II, 1,45 г, 1,34 ммоль), 1-метилпиперазина (0,16 г, 1,61 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2амина (0,52 г, 4,02 ммоль) в ДХМ (30 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч, затем 15 разводили ДХМ и подкисляли 1 н. HCl до pH 5. Органическую фазу промывали H₂O, пропускали через фазовый сепаратор, затем сушили над безводным Na₂SO₄ и очищали хроматографией силикагеле (ЭА:5% концентрировали. Остаток на NH3/MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (0,96 г, выход 68%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,95–6,39 (м, 4H), 20 5,16-5,55 (M, 4H), 4,10-4,22 (M, 2H), 3,55-3,87 (M, 6H), 3,30-3,43 (M, 8H), 2,98-3,17 (M, 6H), 2,67-2,86 (M, 9H), 2,50-2,64 (M, 3H), 2,46 (c, 2H), 2,27-2,35 (M, 2H), 1,95-2,05 (M, 7H), 1,79–1,86 (м, 3H), 1,74–1,76 (м, 3H), 1,58–1,71 (м, 8H), 1,46–1,54 (м, 3H), 1,31–1,35 (м, 2H), 0,86–1,35 (м, 23H).

[00372] Стадия 2. (28E,30E,32E,33E,40R,41S,42R,43R,45S,47S,50S,52R,53R,62R)-52,62-дигидрокси-53-метокси-50-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-[3-(4-

5 метилпиперазин-1-ил)пропокси]циклогексил]-1-метилэтил]-40,41,42,43,54,55гексаметил-49-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-74,75-диокса-65азатрициклогексатриаконта-28,30,32(54),33(55)-тетраен-56,57,58,59,60-пентон (І-15). К (27E,29E,31E,32E,37R,38S,39R,40R,42S,44S,46S,47S,48R,49R,58R)-48,58раствору дигидрокси-46,49-диметокси-47-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-[3-(4-метилпиперазин-10 1-ил)пропокси]циклогексил]-1-метилэтил]-37,38,39,40,50,51-гексаметил-69,70-диокса-61-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(50),32(51)-тетраен-52,53,54,55,56-пентона (0,78 г, 0,74 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли по каплям 2,2,2-трифторуксусную кислоту (3,38 г, 29,65 ммоль) при −40 °С в атмосфере N₂. После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при -40 °C, затем к реакционной смеси добавляли 2-(оксетан-3-илокси)этанол (2,63 г, 22,23 ммоль в ДХМ) при той же температуре. 15 Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при -20 °C, затем выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (25 мл) при 0 °C и экстрагировали ДХМ (25 мл). Органический слой промывали водой (25 мл) и солевым раствором (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. 20 Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой, элюируя 50% СН₃СN в 0,01% НСООН в воде, с получением І-15 (120 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1140,8 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 5,97–6,36 (M, 4H), 5,15-5,49 (M, 4H), 4,57-4,79 (M, 5H), 4,04-4,27 (M, 2H), 3,73-3,86 (M, 2H), 3,54-

Пример 11. Синтез [(40S,42R,44R)-4-[(2R)-2-[(27E,29E,31E,32E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,58R)-47,58дигидрокси-45,48-диметокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-51,52,53,54,55-пентаоксо-71,72-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(49),32(50)-тетраен-46ил]пропил]-44-метокси-42-циклогексил] N-метил-N-(2-морфолиноэтил)карбамата (I-16), [(43S,45R,47R)-4-[(2R)-2-[(28E,30E,32E,33E,39R,40S,41R,42R,44S,46S,48S,49S,51R,52R,62R)-51,62дигидрокси-52-метокси-39,40,41,42,53,54-гексаметил-48-[2-(оксетан-3-

3,64 (M, 3H), 3,33–3,52 (M, 11H), 2,64–3,09 (M, 15H), 2,48–2,63 (M, 4H), 2,28–2,35 (M, 2H),

1,86 –2,11 (M, 8H), 1,61–1,79 (M, 11H), 1,14–1,56 (M, 12H), 0,82–1,09 (M, 18H).

25

илокси)этокси]-55,56,57,58,59-пентаоксо-76,77-диокса-64-азатрициклогексатриаконта-28,30,32(53),33(54)-тетраен-49-ил]пропил]-47-метокси-45-циклогексил]N-метил-N-(2-морфолиноэтил)карбамата (I-18) и [(43S,45R,47R)-4-[(2R)-2-[(28E,30E,32E,33E,39R,40S,41R,42R,44S,46S,48R,49S,51R,52R,62R)-51,62-

илокси)этокси]-55,56,57,58,59-пентаоксо-76,77-диокса-64азатрициклогексатриаконта-28,30,32(53),33(54)-тетраен-49-ил]пропил]-47-метокси-45-циклогексил] N-метил-N-(2-морфолиноэтил)карбамата (I-17)

дигидрокси-52-метокси-39,40,41,42,53,54-гексаметил-48-[2-(оксетан-3-

5

10

[00373] Стадия 1. Трет-бутил-N-(2-морфолиноэтил)карбамат. К раствору 2-морфолиноэтанамина (10 г, 76,81 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли триэтиламин (5,35 мл, 38,41 ммоль) и трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбонат (18,44 г, 84,5 ммоль) при 0 °С и полученный раствор перемешивали в течение ночи при 25 °С. Реакционную

смесь разводили 200 мл дихлорметана и затем промывали 30 мл 10% бикарбоната натрия и 30 мл солевого раствора. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (17 г, выход 96%) в виде не совсем белого твердого вещества. ИЭР-МС (Е I^+ , m/z): 231,3 [M+H] $^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,78–3,62 (м, 4H), 3,24 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 2,45 (дд, J = 8,0, 3,9 Гц, 6H), 1,49–1,42 (м, 9H).

[00374] Стадия 2. Трет-бутил-N-метил-N-(2-морфолиноэтил)карбамат. Трет-бутил-N-(2-морфолиноэтил)карбамат (18 г, 78,16 ммоль) растворяли в ДМФА (240 мл), охлаждали до 0 °С и добавляли NaH (9,38 г, 234,47 ммоль, чистота 60%). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, затем охлаждали до 0 °С, добавляли йодметан (12,2 г, 85,97 ммоль) и смесь перемешивали еще 3 ч. Затем реакционную смесь разводили этилацетатом (500 мл) и последовательно промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (300 мл) и солевым раствором (300 мл \times 5). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (14 г, выход 73%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (ЕІ $^+$, m/z): 245,3 [М+Н] $^+$. 1 Н ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 3,74–3,64 (м, 4H), 3,34 (с, 2H), 2,93–2,81 (м, 3H), 2,48 (д, J = 4,8 Гц, 6H), 1,46 (с, 10H).

[00376]Стадия4.[(43S,45R,47R)-4-[(2R)-2-[(30E,32E,34E,35E,39R,40S,41R,42R,44S,46S,48S,49S,50R,51R,61R)-61-гидрокси-48,51-диметокси-39,40,41,42,52,53-гексаметил-54,55,56,57,58-пентаоксо-50-

триметилсилилокси-73,74-диокса-63-азатрициклогексатриаконта-30,32,34(52),35(53)-тетраен-49-ил]пропил]-47-метокси-45-циклогексил] N-метил-N-(2-морфолиноэтил)карбамат. К раствору (25E,27E,29E,30E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,43R,44R,53R)-53-гидрокси-42-

[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-41,44-диметокси-32,33,34,35,45,46-гексаметил-43-триметилсилилокси-62,63-диокса-54азатрициклогексатриаконта-25,27,29(45),30(46)-тетраен-47,48,49,50,51-пентона (0,5 г, 0,507 ммоль) и пиридина (160,4 мг, 2,03 ммоль, 164 мкл) в ДХМ (5 мл) при 0 °С в 5 атмосфере аргона через шприц по каплям добавляли трифосген (150,43 мг, 0507 ммоль, в ТГФ (20 мл)). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °C, затем добавляли триэтиламин (0,41 г, 4,06 ммоль) и N-метил-2-морфолиноэтанамин (1,46 г, 10,14 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 0°C в течение еще 1 ч, разводили ДХМ, промывали водным раствором NH₄Cl, водой, солевым раствором, 10 Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографией на силикагеле (8% МеОН в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (386 мг, выход 66%) в виде светло-желтого твердого вещества. ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1156,4 [M+H]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,57–5,93 (м, 4H), 5,73– 5,47 (M, 1H), 5,27–4,98 (M, 2H), 4,72 (c, 1H), 4,56 (c, 1H), 4,36–3,54 (M, 12H), 3,54–3,05 (M, 12H), 2,93 (c, 4H), 2,40 (μ T, J = 34.4, 23,8 μ T, 11H), 2,04 (c, 5H), 1,88–1,52 (μ T, 12H), 1,52– 15 1,17 (M, 10H), 1,20-0,73 (M, 17H), 0,10--0,14 (M, 9H). [00377] Стадия 5. [(40S,42R,44R)-4-[(2R)-2-[(27Е,29Е,31Е,32Е,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,58R)-47,58-дигидрокси-45,48-диметокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-51,52,53,54,55-пентаоксо-71,72-диокса-20 60-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(49),32(50)-тетраен-46-ил]пропил]-44-метокси-42-циклогексил] N-метил-N-(2-морфолиноэтил)карбамат. К раствору [(43S,45R,47R)-4-[(2R)-2-[(30E,32E,34E,35E,39R,40S,41R,42R,44S,46S,48S,49S,50R,51R,61R)-61гидрокси-48,51-диметокси-39,40,41,42,52,53-гексаметил-54,55,56,57,58-пентаоксо-50триметилсилилокси-73,74-диокса -63-азатрициклогексатриаконта-30,32,34(52),35(53)-25 тетраен-49-ил]пропил]-47-метокси-45-циклогексил] N-метил-N-(2морфолиноэтил) карбамата (1,8 г, 1,56 ммоль) в ацетоне (5 мл) и воде (5 мл) добавляли 0.5 н. серной кислоты (4.67 мл) при 0° С. Полученный раствор перемешивали при 0° С в течение 2 ч, а затем выливали в смесь 100 мл EtOAc и 100 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃. Органический слой промывали водой и солевым раствором, 30 высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5% МеОН в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, выход 83%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,47–5,84 (м, 4H), 5,60–5,05 (м, 4H), 4,77 (с, 1H), 4,55 (с, 1H), 4,34–4,10 (M, 1H), 3,92–3,52 (M, 7H), 3,52–3,23 (M, 10H), 3,13 (μ , J = 2,7 μ , 4H), 2,92 (c, 3H), 2,78–2,39 (м, 8H), 2,40–2,00 (м, 5H), 2,03–1,53 (м, 18H), 1,53–1,11 (м, 12H), 1,11–0,87 (м, 13H), 0,83 (д, J = 6,5 Γ ц, 2H).

[00378] Стадия

5

10

15

20

6.

[(43S,45R,47R)-4-[(2R)-2-

метокси-39,40,41,42,53,54-гексаметил-48-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-55,56,57,58,59-

пентаоксо-76,77-диокса-64-азатрициклогексатриаконта-28,30,32(53),33(54)-тетраен-49-

ил]пропил]-47-метокси-45-циклогексил] N-метил-N-(2-морфолиноэтил)карбамат (I-16).

К раствору

[(40S,42R,44R)-4-[(2R)-2-

[(27Е,29Е,31Е,32Е,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,58R)-47,58-дигидрокси-

45,48-диметокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-51,52,53,54,55-пентаоксо-71,72-диокса-

60-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(49),32(50)-тетраен-46-ил]пропил]-44-метокси-

42-циклогексил] N-метил-N-(2-морфолиноэтил)карбамата (0,2 г, 0,18 ммоль) в ДХМ (5

мл) в атмосфере азота, добавляли ТФУ (426 мкл, 5,53 ммоль) при $-10~^{\circ}\text{C}$, затем 2-

(оксетан-3-илокси)этанол (0,436 г, 3,69 ммоль) и смесь перемешивали при $-10\,^{\circ}\mathrm{C}$ в

течение 2 ч, затем промывали водным раствором NaHCO₃, водой и солевым раствором,

фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной

фазой (65% CH_3CN в воде) с получением **I-16** (63 мг, выход 29%) в виде белого

твердого вещества. ИЭР-МС (EI $^+$, m/z): 1170,8 [M+H] $^+$. 1 H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ

6,46-6,01 (м, 4H), 5,56-5,15 (м, 4H), 4,75 (с, 2H), 4,60 (с, 3H), 4,18 (с, 2H), 3,72 (с, 6H),

3,64–3,03 (м, 13H), 2,94 (с, 3H), 2,80–2,28 (м, 9H), 2,13–1,87 (м, 4H), 1,84–1,38 (м, 24H),

1,85-0,75 (M, 25H).

[00379] Стадия

7.

[(43S,45R,47R)-4-[(2R)-2-

[(28E,30E,32E,33E,39R,40S,41R,42R,44S,46S,48S,49S,51R,52R,62R)-51,62-дигидрокси-52-метокси-39,40,41,42,53,54-гексаметил-48-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-

25 55,56,57,58,59-пентаоксо-76,77-диокса-64-азатрициклогексатриаконта-

28,30,32(53),33(54)-тетраен-49-ил]пропил]-47-метокси-45-циклогексил] N-метил-N-(2-

И

морфолиноэтил)карбамат

(I-18)

[(43S,45R,47R)-4-[(2R)-2-

52-метокси-39,40,41,42,53,54-гексаметил-48-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-

30 55,56,57,58,59-пентаоксо-76,77-диокса-64-азатрициклогексатриаконта-

28,30,32(53),33(54)-тетраен-49-ил]пропил]-47-метокси-45-циклогексил] N-метил-N-(2-

морфолиноэтил) карбамат (I-17). 120 мг I-16 отделяли с помощью хиральной

препаративной ВЭЖХ с получением І-18 (27,5 мг, выход 23%) в виде белого твердого

вещества и І-17 (16,1 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества.

[00380] Способ хирального анализа:

колонка: CHIRALPAK IC(IC00CE-UF123)

Размер колонки: 0,46 см внутр. диам. × 25 см длина

Впрыск: 20 мкл

5 подвижная фаза: EtOH=100%

скорость потока: 1,0 мл/мин

длина волны: УФ 254 нм

Температура: 35 °С.

10

I-18: ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1170,8 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,40–5,78 (м, 4H), 5,62–5,03 (м, 4H), 4,76–4,39 (м, 6H), 4,12 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 3,88–3,59 (м, 6H), 3,56–3,00 (м, 17H), 2,86 (с, 3H), 2,79–2,18 (м, 11H), 2,15–1,81 (м, 5H), 1,59 (т, J = 15,2 Гц, 13H), 1,49–1,15 (м, 11H), 1,10–0,66 (м, 18H).

I-17: ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1170,7 [M+H]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,49–5,81 (м, 4H), 5,64–5,06 (м, 4H), 4,66 (д, J = 65,7 Гц, 3H), 4,23 (д, J = 26,2 Гц, 2H), 3,94–3,03 (м, 28H),

2,98–2,22 (M, 15H), 2,21–1,69 (M, 11H), 1,54–1,18 (M, 13H), 1,15–0,69 (M, 19H).

Пример 12. [(42S,44R,46R)-4-[(2R)-2-

[(27E,29E,31E,32E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,48S,50R,51R,61R)-50,61-дигидрокси-51-метокси-38,39,40,41,52,53-гексаметил-47-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-

- 20 54,55,56,57,58-пентаоксо-75,76-диокса-64-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(52),32(53)-тетраен-48-ил]пропил]-46-метокси-44-циклогексил] N-(2-морфолиноэтил)карбамат (I-19), [(42S,44R,46R)-4-[(2R)-2-[(27E,29E,31E,32E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47S,48S,50R,51R,61R)-50,61-дигидрокси-51-метокси-38,39,40,41,52,53-гексаметил-47-[2-(оксетан-3-
- 25 илокси]-54,55,56,57,58-пентаоксо-75,76-диокса-64-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(52),32(53)-тетраен-48-ил]пропил]-46-метокси-44-циклогексил] N-(2-морфолиноэтил)карбамат (I-21) и [(42S,44R,46R)-4-[(2R)-2-[(27E,29E,31E,32E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47R,48S,50R,51R,61R)-50,61-дигидрокси-51-метокси-38,39,40,41,52,53-гексаметил-47-[2-(оксетан-3-
- 30 илокси)этокси]-54,55,56,57,58-пентаоксо-75,76-диокса-64азатрициклогексатриаконта-27,29,31(52),32(53)-тетраен-48-ил]пропил]-46-метокси-44-циклогексил] N-(2-морфолиноэтил)карбамат (I-20)

[00381] Стадия 1. (25E,27E,29E,30E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,43R,44R,53R)-53-гидрокси-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-41,44-диметокси-32,33,34,35,45,46-гексаметил-43-триметилсилилокси-62,63-диокса-54-азатрициклогексатриаконта-25,27,29(45),30(46)-тетраен-47,48,49,50,51-пентон. К раствору рапамицина (5,5 г, 6,02 ммоль) и имидазола (3,2 г, 48 ммоль) в EtOAc (35 мл) по каплям добавляли TMSCl (5,2 г, 48 ммоль) при 0°C. После добавления полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем добавляли 0,5 н. раствор H_2SO_4 (24 мл) при 0°C. После добавления полученный раствор перемешивали при 0 °C в течение 1,5 ч, затем разводили EtOAc (100 мл) и солевым раствором (50 мл), органический слой

сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (4,33 г, 73% для 2 стадий) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (ЕІ $^+$, m/z): 1008,2 [M+Na] $^+$. 1 H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 6,50–5,80 (м, 4H), 5,61 (ддд, J = 23,0, 14,1, 7,6 Гц, 1H), 5,37–5,19 (м, 2H), 5,07 (ддд, J = 11,3, 9,1, 5,2 Гц, 1H), 4,71 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 3,89–3,56 (м, 4H), 3,50–3,30 (м, 6H), 3,29–3,18 (м, 3H), 3,18–3,04 (м, 3H), 2,97–2,86 (м, 1H), 2,84–2,45 (м, 3H), 2,43–2,05 (м, 4H), 1,97 (дд, J = 10,0, 5,4 Гц, 2H), 1,86–1,50 (м, 19H), 1,49–0,81 (м, 23H), 0,68 (дд, J = 23,6, 11,9 Гц, 1H), 0,05–0,07 (м, 9H).

[00382] Стадия

5

20

25

30

2.

[(42S,44R,46R)-4-[(2R)-2-

[(29E,31E,33E,34E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47S,48S,49R,50R,60R)-60-гидрокси-47,50-диметокси-38,39,40,41,51,52-гексаметил-53,54,55,56,57-пентаоксо-49-триметилсилилокси-72,73-диокса-63-азатрициклогексатриаконта-29,31,33(51),34(52)-тетраен-48-ил]пропил]-46-метокси-44-циклогексил] N-(2-морфолиноэтил)карбамат. К раствору (25E,27E,29E,30E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,43R,44R,53R)-53-гидрокси-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-

гидрокси-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-41,44-диметокси-32,33,34,35,45,46-гексаметил-43-триметилсилилокси-62,63-диокса-54-азатрициклогексатриаконта-25,27,29(45),30(46)-тетраен-47,48,49,50,51-пентон (2 г, 2,03 ммоль) и пиридин (0,64 г, 8,11 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли по каплям трифосген (0,6 г, 2,03 ммоль в 10 мл ДХМ) с помощью шприца при 0°С в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°С, затем к смеси добавляли ТЭА (0,62 г, 6,08 ммоль) и 2-морфолиноэтанамин (0,53 г, 4,06 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 0°С еще 1 ч, затем разводили ДХМ, промывали водным раствором NH₄Cl, водой, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (8% МеОН в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (2 г, выход 86%) в виде светложелтого твердого вещества.

[00383] Стадия 3. [(39S,41R,43R)-4-[(2R)-2-[(26E,28E,30E,31E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,57R)-46,57-дигидрокси-44,47-диметокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-50,51,52,53,54-пентаоксо-70,71-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-26,28,30(48),31(49)-тетраен-45-ил]пропил]-43-метокси-41-циклогексил] N-(2-морфолиноэтил)карбамат. К раствору [(42S,44R,46R)-4-[(2R)-2-[(29E,31E,33E,34E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47S,48S,49R,50R,60R)-60-гидрокси-47,50-диметокси-38,39,40,41,51,52-гексаметил-53,54,55,56,57-пентаоксо-49-триметилсилилокси-72,73-диокса-63-азатрициклогексатриаконта-29,31,33(51),34(52)-

тетраен-48-ил]пропил]-46-метокси-44-циклогексил]-N-(2-морфолиноэтил)карбамата (2 г, 1,75 ммоль) в ацетоне (40 мл) и H_2O (10 мл) добавляли 0,5 н. H_2SO_4 (2,63 ммоль, 5,3 мл) при 0° С. Полученный раствор перемешивали при 0° С в течение 8 ч, затем выливали в смесь 100 мл EtOAc и 100 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, выход 80%) в виде светложелтого твердого вещества.

5

10

15

20

25

30

[(39S,41R,43R)-4-[(2R)-2-

[00384] Стадия 4. [(42S,44R,46R)-4-[(2R)-2-[(27E,29E,31E,32E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,48S,50R,51R,61R)-50,61-дигидрокси-51-метокси-38,39,40,41,52,53-гексаметил-47-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-54,55,56,57,58-пентаоксо-75,76-диокса-64-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(52),32(53)-тетраен-48-ил]пропил]-46-метокси-44-циклогексил] N-(2-морфолиноэтил)карбамат. К раствору

- [(26E,28E,30E,31E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,57R)-46,57-дигидрокси-44,47-диметокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-50,51,52,53,54-пентаоксо-70,71-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-26,28,30(48),31(49)-тетраен-45-ил]пропил]-43-метокси-41-циклогексил] N-(2-морфолиноэтил)карбамата (0,2 г, 0,18 ммоль) в ДХМ (4 мл) в атмосфере азота добавляли ТФУ (0,85 г, 7,47 ммоль) при –40 °C. Добавляли 2-(оксетан-3-илокси)этанол (0,22 г, 1,87 ммоль) и смесь перемешивали при –30 °C в течение 2 ч. Смесь выливали в холодный насыщенный водный раствор NаНСО3 (30 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл), промывали водой (30 мл) и солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с обращенной фазой, элюируя 80% CH₃CN в воде, с получением I-19 (35 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (ЕГ⁺, m/z): 1179,6 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,41–5,90 (м, 4H), 5,58–5,39 (м, 2H), 5,30–5,15 (м, 2H), 4,80–4,51 (м, 5H), 4,32–3,95 (м, 2H), 3,92–3,66 (м, 7H), 3,60–3,40 (м, 4H), 3,39–3,20 (м, 11H), 3,19–3,05 (м, 2H), 2,79–2,62 (м, 2H), 2,61–2,40 (м, 7H), 2,37–2,20 (м, 2H), 2,15–1,90 (м, 5H), 1,84–1,58 (м, 17H), 1,54–1,16 (м, 7H), 1,15–0,83 (м, 17H), 0,82–0,75 (м, 1H).
- [00385] Стадия 5. [(42S,44R,46R)-4-[(2R)-2-[(27E,29E,31E,32E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47S,48S,50R,51R,61R)-50,61-дигидрокси-51-метокси-38,39,40,41,52,53-гексаметил-47-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-54,55,56,57,58-пентаоксо-75,76-диокса-64-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(52),32(53)-тетраен-48-ил]пропил]-46-метокси-44-циклогексил] N-(2-

морфолиноэтил) карбамат (**I-21**) и [(42S,44R,46R)-4-[(2R)-2-[(27E,29E,31E,32E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47R,48S,50R,51R,61R)-50,61-дигидрокси-51-метокси-38,39,40,41,52,53-гексаметил-47-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-54,55,56,57,58-пентаоксо-75,76-диокса-64-азатрициклогексатриаконта-

5 27,29,31(52),32(53)-тетраен-48-ил]пропил]-46-метокси-44-циклогексил] N-(2-морфолиноэтил)карбамат (**I-20**)

[00386] 115 мг [(42S,44R,46R)-4-[(2R)-2-[(27E,29E,31E,32E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,48S,50R,51R,61R)-50,61-дигидрокси-51-метокси-38,39,40,41,52,53-гексаметил-47-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-54,55,56,57,58-пентаоксо-75,76-диокса-64-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(52),32(53)-тетраен-48-ил]пропил]-46-метокси-44-циклогексил] N-(2-морфолиноэтил)карбамата отделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ, затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12% МеОН в петролейном эфире: ДХМ: 9A = 3: 3: 1) с получением **I-21** (23 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества и **I-20** (10 мг, выход 8,7%) в виде белого твердого вещества.

[00387] Способ хирального разделения:

Колонка: CHIRALPAK IC

Размер колонки: 2,5 см внутр. диам. × 25 см длина, 10 мкм

Раствор образца: 3 мг/мл в подвижной фазе

20 Впрыск: 10 мл

10

15

Подвижная фаза: EtOH=100% Скорость потока: 10 мл/мин Длина волны: УФ 254 нм

Температура: 35 °С.

I-21: ИЭР-МС (ЕІ⁺, *m/z*): 1156,9 [М+Н] ⁺, 1178,8 [М+Na] ⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,51–5,78 (м, 4H), 5,74–5,01 (м, 5H), 4,68 (ддд, *J* = 37,1, 11,1, 6,1 Гц, 6H), 4,32–4,13 (м, 1H), 3,96–3,06 (м, 23H), 2,79–2,24 (м, 10H), 2,17–1,18 (м, 29H), 1,17–0,76 (м, 19H). **I-20:** ИЭР-МС (ЕІ⁺, *m/z*): 1156,9 [М+Н] ⁺, 1178,8 [М+Na] ⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,58–5,81 (м, 4H), 5,67–5,02 (м, 5H), 4,44 (дд, J = 176,8, 44,7 Гц, 6H), 4,03–3,05 (м, 26H), 2,83–2,29 (м, 10H), 2,17–1,19 (м, 27H), 1,16–0,69 (м, 19H).

Пример 13. (22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46R,47R,56R)-44-[2-(2-аминоэтокси)этокси]-56-гидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46,47-диметокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-

66,67-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(48),27(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентон (I-23)

[00388] Стадия 1. (36E,38E,40E,41E,47R,48S,49R,50R,52S,54S,56S,57S,58R,59R,68R)-5 57-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтокси]-3метоксициклогексил]-1-метилэтил]-68-гидрокси-56,58,59-триметокси-47,48,49,50,60,61гексаметил-77,78-диокса-70-азатрициклогексатриаконта-36,38,40(60),41(61)-тетраен-62,63,64,65,66-пентон. К раствору (35E,37E,39E,40E,46R,47S,48R,49R,51S,53S,55S,56S,57R,58R,67R)-56-[(1R)-2-10 [(1S,3R,4R)-4-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтокси]-3-метоксициклогексил]-1метилэтил]-57,67-дигидрокси-55,58-диметокси-46,47,48,49,59,60-гексаметил-77,78диокса-69-азатрициклогексатриаконта-35,37,39(59),40(60)-тетраен-61,62,63,64,65пентона (промежуточное соединение IX получают по примеру 22, 2 г, 1,67 ммоль) и к 1,8-бис(диметиламино)нафталину (3,94 г, 18,39 ммоль) в толуоле (40 мл) по каплям 15 добавляли метилтрифторметансульфонат (2,19 г, 13,37 ммоль) при комнатной

температуре в атмосфере азота N₂. После добавления смесь нагревали до 50 °C в

течение 5 ч, затем охлаждали, фильтровали и разводили ЭА (60 мл), промывали насыщ. NH₄Cl (водн.) (60 мл \times 3), водой (60 мл) и солевым раствором (60 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: ЭА = 3: 1) с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, выход 35%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-МС (ЕІ $^+$, m/z): 1232,7 [M+Na] $^+$.

5

10

15

20

25

30

[00389] Стадия 2. (23E,25E,27E,28E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,43R,44R,53R)-53-гидрокси-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-41,43,44-триметокси-32,33,34,35,45,46-гексаметил-62,63-диокса-54-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(45),28(46)-тетраен-47,48,49,50,51-пентон. К раствору (36E,38E,40E,41E,47R,48S,49R,50R,52S,54S,56S,57S,58R,59R,68R)-57-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-68-гидрокси-56,58,59-триметокси-47,48,49,50,60,61-гексаметил-77,78-диокса-70-азатрициклогексатриаконта-36,38,40(60),41(61)-тетраен-62,63,64,65,66-пентона (600 мг, 0,496 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли пиридин НF (392 мг, 4,96

пентона (600 мг, 0,496 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли пиридин НГ (392 мг, 4,96 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 30 °С в течение 3 ч, затем гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали ЭА (30 мл) при 0 °С. Органический слой промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали.

Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:ацетон=3: 1) с получением указанного в заголовке соединения (430 мг, выход 89%) в виде светложелтого твердого вещества. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 994,7 [M +Na] $^+$.

[00390] Стадия 3. (22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46R,47R,56R)-44-[2-(2-азидоэтокси)этокси]-56-гидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46,47-диметокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-68,69-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(48),27(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентон. К раствору (23E,25E,27E,28E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,43R,44R,53R)-53-гидрокси-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-41,43,44-триметокси-32,33,34,35,45,46-гексаметил-62,63-диокса-54-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(45),28(46)-тетраен-47,48,49,50,51-пентона (450 мг,

азатрициклогексатриаконта-23,25,27(45),28(46)-тетраен-47,48,49,50,51-пентона (450 мг, 462,85 мкмоль) и 2-(2-азидоэтокси)этанола (1,21 г, 9,26 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли HND-8 (100 мг) при 50 °C в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали в течение 22 ч при 50 °C, затем охлаждали и фильтровали. Фильтрат выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (10 мл) при 0 °C и экстрагировали

ЭА (30 мл), органический слой промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (70% $\rm CH_3CN$ в воде) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, выход 50%) в виде светло-желтого твердого вещества. ИЭР-МС ($\rm EI^+$, $\it m/z$): 1093,4 [$\rm M+Na$] $^+$.

5

10

15

20

[00391] Стадия 4. (22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46R,47R,56R)-44-[2-(2-аминоэтокси)этокси]-56-гидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46,47-диметокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-66,67-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(48),27(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентон (I-23). К раствору

(22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46R,47R,56R)-44-[2-(2-азидоэтокси)этокси]-56-гидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46,47-диметокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-68,69-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(48),27(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентона (0,6 г, 0,56 ммоль) в ТГФ (10 мл) медленно добавляли трифенилфосфин (0,44 г, 1,68 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 60 °C в течение 2 ч, добавляли 0,05 мл воды, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, затем концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (СН₃CN/H₂O с 0,025% ТФУ) с получением **I-23** (40 мг, выход 7%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (ЕГ⁺, *m/z*): 1045,7 [М+Н]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8 4,61–5,96 (м, 4H), 5,69–5,07 (м, 4H), 4,51–4,01 (м, 3H), 3,82–3,52 (м, 7H), 3,47–3,37 (м, 5H), 3,31–3,04 (м, 13H), 2,88–2,52 (м, 2H), 2,38–1,97 (м, 7H), 1,85–1,52 (м, 17H), 1,38–

25 Пример 14. Синтез (1R,2R,4S)-4-((2R)-2- ((3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,23S,26R,27R,34aS)-21-((1,4-диоксан-2-ил)метокси)-27-гидрокси-9,10-диметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-1,5,11,28,29-пентаоксо-1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34,34а-тетракозагидро-3H-23,27-эпоксипиридо[2,1-с][1]окса[4]азациклогентриаконтин-3-ил)пропил)-2-метоксициклогексилдиметилфосфината (I-24) и (27E,29E,31E,32E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,47R,48R,57R)-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-диметилфосфорилокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-44-(1,4-диоксан-2-илметокси)-57-гидрокси-47,48-диметокси-35,36,37,38,49,50-гексаметил-

1,13 (M, 7H), 1,12–0,98 (M, 5H), 0,98–0,77 (M, 17H), 0,75–0,68 (M, 1H).

68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(49),32(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (I-25).

5 **[00392]** Стадия 1. (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-3- ((R)-1-((1S,3R,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метоксициклогексил)пропан-2- ил)-9,27-дигидрокси-10,21-диметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34а-гексадекагидро-3H-23,27- эпоксипиридо[2,1-c][1]окса[4]азациклогентриаконтин-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-пентаон. К раствору рапамицина (5 г, 5,47 ммоль) в ДМФА (60 мл) при к.т. добавляли имидазол (1,49 г, 21,88 ммоль) и трет-бутилхлордиметилсилан (2,47 г, 16,41 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 6 ч, затем выливали в смесь ледяного насыщенного водного раствора NH_4Cl (40 мл) и Et_2O :петролейного эфира (60 мл, 2:1). Органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл), промывали водой и солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире от 10% до 50%) с получением указанного в заголовке соединения (4 г, выход 71%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1050,5 [M+Na] $^+$.

5

Стадия 2. (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-3-[00393] 10 ((R)-1-((1S,3R,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метоксициклогексил)пропан-2ил)-27-гидрокси-9,10,21-триметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34а-гексадекагидро-3H-23,27эпоксипиридо[2,1-с][1]окса[4]азациклогентриаконтин-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-пентаон. К суспензии (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-3-((R)-1-15 ((1S,3R,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метоксициклогексил)пропан-2-ил)-9,27-дигидрокси-10,21-диметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34а-гексадекагидро-3H-23,27эпоксипиридо[2,1-с][1]окса[4]азациклогентриаконтин-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)пентаона (1 г, 0,97 ммоль) и 1,8-бис(диметиламино)нафталина (2,5 г, 11,67 ммоль) в 20 толуоле (15 мл) по каплям добавляли метилтрифторметансульфонат (1,6 мл, 14,59 ммоль) при к.т. в атмосфере N_2 . После добавления смесь нагревали до 50 °C в течение 6 ч, затем охлаждали, фильтровали и фильтрат очищали хроматографией на силикагеле с

25 **[00394]** Стадия 3. (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-27-гидрокси-3-((R)-1-((1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил)пропан-2-ил)-9,10,21-триметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34а-гексадекагидро-3H-23,27-эпоксипиридо[2,1-с][1]окса[4]азациклогентриаконтин-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-пентаон. К раствору

твердого вещества. ИЭР-МС (EI+, m/z): 1064,6 [M+Na]⁺.

получением указанного в заголовке соединения (0,45 г, 0,43 ммоль) в виде белого

30 (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-3-((R)-1-((1S,3R,4R)-4- ((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метоксициклогексил)пропан-2-ил)-27-гидрокси-9,10,21-триметокси-6,8,12,14,20,26- гексаметил-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34а-гексадекагидро-3H-23,27- эпоксипиридо[2,1-с][1]окса[4]азациклогентриаконтин-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-пентаон

(400 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли гидрофторид пиридина (3,34 мл, 38,37 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь подогревали до 45°С, перемешивали в течение 5 ч, затем разводили ДХМ и водным раствором NaHCO₃, промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,16 г, выход 45%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI $^+$, m/z): 949,9 [M+Na] $^+$.

5

[00395] Стадия 4. (1R,2R,4S)-4-((R)-2-((3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-27-гидрокси-9,10,21-триметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-1,5,11,28,29-пентаоксо-

- 10 1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34,34а-тетракозагидро-3H-23,27-эпоксипиридо[2,1-c][1]окса[4]азациклогентриаконтин-3-ил)пропил)-2-метоксициклогексилдиметилфосфинат. К раствору (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-27-гидрокси-3-((R)-1-((1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил)пропан-2-ил)-9,10,21-триметокси-
- 6,8,12,14,20,26-гексаметил-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34а-гексадекагидро-3H-23,27-эпоксипиридо[2,1-с][1]окса[4]азациклогентриаконтин-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-пентаона (0,26 г, 0,28 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2,6-дитрет-бутил-4-метилпиридин (0,173 г, 0,84 ммоль) и диметилфосфинхлорид (0,315 г, 2,8 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали при 0 °С в течение
 5 ч, затем разводили ЕtOAc, промывали водным раствором NaHCO₃, охлажденным льдом 0,5 н. раствором HCl, водой, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (ДХМ: МеОН = 40: 1) с получением указанного в заголовке соединения (0,1 г, выход 36%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (ЕI⁺, *m/z*): 1025,8
 [М+Na]⁺.

[00396] Стадия 5. (1R,2R,4S)-4-((2R)-2-((3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,23S,26R,27R,34aS)-21- ((1,4-диоксан-2-ил)метокси)-27-гидрокси-9,10-диметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-1,5,11,28,29-пентаоксо-1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34,34a-

30 тетракозагидро-3H-23,27-эпоксипиридо[2,1-с][1]окса[4]азациклогентриаконтин-3-ил)пропил)-2-метоксициклогексилдиметилфосфинат (**I-24**). К раствору (1R,2R,4S)-4-((R)-2-((3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-27-гидрокси-9,10,21-триметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-1,5,11,28,29-пентаоксо-1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34,34а-тетракозагидро-3H-

23,27-эпоксипиридо[2,1-c][1]окса[4]азациклогентриаконтин-3-ил)пропил)-2-метоксициклогексилдиметилфосфината (129 мг, 0,129 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (0,49 мл, 6,42 ммоль) при –50 °С. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 минут, затем добавляли 2-(оксетан-3-илокси)этанол (0,758 г, 6,42 ммоль), растворенный в ДХМ (0,5 мл), и смесь перемешивали при 0 °С в течение 6 ч. Затем реакционную смесь разводили ДХМ и водным раствором NаНСО₃, промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Затем остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (70% СН₃CN в воде) с получением **I-24** (30 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (ЕГ[†], *m/z*): 1112,8 [М+Nа][†]. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,49 (ушир., 4H), 5,63–5,06 (м, 4H), 4,78–4,05 (м, 3H), 3,66 (ддд, J = 23,6, 18,4, 8,5 Гц, 9H), 3,49–2,97 (м, 17H), 2,82–2,48 (м, 2H), 2,37–1,86 (м, 7H), 1,56–1,23 (м, 22H), 1,18–0,68 (м, 24H).

[100397] Стадия 6. (27E,29E,31E,32E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,47R,48R,57R)-45 [(1R) 2 [(1S, 3P,4R), 4 диметильности

45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-диметилфосфорилокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-44-(1,4-диоксан-2-илметокси)-57-гидрокси-47,48-диметокси-35,36,37,38,49,50-гексаметил-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(49),32(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон (**I-25**). 100 мг **I-24** разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ, а затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (8% МеОН в петролейном эфире: ДХМ: ЭА: 3: 3: 1) с получением **I-25** (14 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества.

[00398] Способ хирального разделения:

Колонка: CHIRALPAK IC

Размер колонки: 2,5 см внутр. диам. × 25 см длина, 10 мкм

Раствор образца: 9 мг/мл в подвижной фазе

25 Впрыск: 15 мл

5

10

15

20

Подвижная фаза: гексан/EtOH=50/50 (об/об)

Скорость потока: 30 мл/мин

Длина волны: УФ 254 нм

Температура: 35 °С.

30 ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1112,6 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,49–5,80 (м, 4H), 5,67–5,15 (м, 4H), 4,20–4,02 (м, 2H), 3,98–3,55 (м, 12H), 3,52–3,00 (м, 17H), 2,60 (ддд, J = 39,8, 34,1, 28,4 Гц, 6H), 2,37–1,83 (м, 7H), 1,66 (дт, J = 39,0, 20,7 Гц, 12H), 1,42–1,19 (м, 8H), 1,18–0,66 (м, 20H).

Пример 15. Синтез (25E,27E,29E,30E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,45R,46R,55R)-42-(1,4-диоксан-2-илметокси)-55-гидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45,46-диметокси-33,34,35,36,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-25,27,29(47),30(48)-тетраен-

- 5 49,50,51,52,53-пентона (I-26) и (25E,27E,29E,30E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42S,43S,45R,46R,55R)-42-(1,4-диоксан-2-илметокси)-55-гидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45,46-диметокси-33,34,35,36,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-25,27,29(47),30(48)-тетраен-
- 10 49,50,51,52,53-пентона (І-27)

[00399] Стадия 1. (25E,27E,29E,30E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,45R,46R,55R)-42- (1,4-диоксан-2-илметокси)-55-гидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45,46-диметокси-33,34,35,36,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-25,27,29(47),30(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон (I-26). К раствору (23E,25E,27E,28E,30R,31S,32R,33R,35S,37S,39S,40S,41R,42R,51R)-51-гидрокси-40-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-39,41,42-триметокси-30,31,32,33,43,44-гексаметил-60,61-диокса-52-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(43),28(44)-тетраен-45,46,47,48,49-пентона (промежуточное соединение X получено согласно примеру 16, 0,312 г, 0,336 ммоль) в ТГФ (15 мл) в атмосфере азота

при 0 °C добавляли 2-(оксетан-3-илокси)этанол (0,397 г, 3,36 ммоль) и HND-8 (624 мг). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 5 ч, затем очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой, элюируя 80% CH₃CN в воде, и методом TCX (петролейный эфир: EtOAc = 1: 2) с получением **I-26** (30 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (ЕІ⁺, m/z): 1035,8 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,57–5,90 (м, 3H), 5,71–5,00 (м, 3H), 4,72–4,10 (м, 1H), 3,91–3,52 (м, 7H), 3,38 (дд, J = 22,8, 12,9 Гц, 5H), 3,30–3,15 (м, 3H), 3,16–3,02 (м, 3H), 3,00–2,46 (м, 4H), 2,15 (дд, J = 97,2, 37,0 Гц, 5H), 1,85–1,53 (м, 23H), 1,52–1,21 (м, 9H), 1,19–0,82 (м, 14H), 0,69 (д, J = 11,9 Гц, 1H).

[00400] Стадия 2. (25E,27E,29E,30E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42S,43S,45R,46R,55R)-42-(1,4-диоксан-2-илметокси)-55-гидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45,46-диметокси-33,34,35,36,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-25,27,29(47),30(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон (I-27). 85 мг эпимерной смеси очищали препаративной хиральной ВЭЖХ, а затем хроматографией на силикагеле (гексан: ДХМ: EtOAc: MeOH = 3: 3: 1: 0,3) с получением I-27 (25 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества.

[00401] Способ хирального разделения:

Колонка: CHIRALPAK IC

Размер колонки: 5,0 см внутр. диам. × 25 см длина, 10 мкм

Раствор образца: 0,3 мг/мл в подвижной фазе

Впрыск: 3 мл

5

20

30

Подвижная фаза: гексан/EtOH=70/30 (об/об)

Скорость потока: 25 мл/мин

Длина волны: УФ 254 нм

25 Температура: 35 °С.

ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1036,4 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,44–5,80 (м, 4H), 5,65–5,01 (м, 4H), 4,64 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 3,99–3,52 (м, 11H), 3,47–3,02 (м, 16H), 3,02–2,46 (м, 5H), 2,43–1,85 (м, 8H), 1,83–1,64 (м, 9H), 1,46–1,19 (м, 10H), 1,16–0,83 (м, 18H), 0,79–0,59 (м, 1H).

Пример 16. Синтез (23E,25E,27E,28E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,46S,47R,48R,57R)-57-гидрокси-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47,48-диметокси-45-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]-36,37,38,39,49,50-

гексаметил-66,67-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(49),28(50)тетраен-51,52,53,54,55-пентона (I-28):

[00402] Стадия 1. (27E,29E,31E,32E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45,55-дигидрокси-43,46-диметокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-65,66-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(47),32(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон. К раствору (22E,24E,26E,27E,29R,30S,31R,32R,34S,36S,38S,39S,40R,41R,50R)-40,50-дигидрокси-39-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-38,41-диметокси-29,30,31,32,42,43-гексаметил-60,61-диокса-51-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(42),27(43)-тетраен-44,45,46,47,48-пентона (2 г, 2,19 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли имидазол (0,596 г, 8,75 ммоль) и трет-бутилхлордиметилсилан (0,989 г, 6,56 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 5 ч, затем выливали в охлажденный льдом насыщенный водный раствор NH₄Cl

(40 мл) и $\rm Et_2O$:петролейный эфир (60 мл, 2:1). Органический слой промывали насыщенным водным раствором $\rm NH_4C1$ (20 мл), промывали водой и солевым раствором (20 мл), сушили над $\rm Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле ($\rm EtOAc$ в петролейном эфире от 10% до 50%) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, выход 67%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС ($\rm EI^+$, $\it m/z$): 1049,8 [$\rm M+Na$] $^+$.

5

10

15

20

[00403] Стадия 2. (28E,30E,32E,33E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,56R)-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-56-гидрокси-44,46,47-триметокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-65,66-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-28,30,32(48),33(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентон. К суспензии (27E,29E,31E,32E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45,55-дигидрокси-43,46-диметокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-65,66-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(47),32(48)-тетраен-49,50,51,52,53-

пентона (0,6 г, 0,58 ммоль) и 1,8-бис(диметиламино)нафталина (1,5 г, 7 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли по каплям метилтрифторметансульфонат (0,957 г, 5,83 ммоль) при к.т. в атмосфере N_2 . После добавления смесь нагревали до 50 °C в течение 6 ч, затем охлаждали, фильтровали и фильтрат очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc:петролейный эфир = 4: 1) с получением указанного в заголовке соединения (0,24 г, выход 39%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1063,8 [M+Na]⁺.

[00404] Стадия 3. (23E,25E,27E,28E,30R,31S,32R,33R,35S,37S,39S,40S,41R,42R,51R)-51-гидрокси-40-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-39,41,42-триметокси-30,31,32,33,43,44-гексаметил-60,61-диокса-52-

25 азатрициклогексатриаконта-23,25,27(43),28(44)-тетраен-45,46,47,48,49-пентон. К раствору (28E,30E,32E,33E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,56R)-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-56-гидрокси-44,46,47-триметокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-65,66-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-28,30,32(48),33(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентона (0,24 г, 0,23 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли гидрофторид пиридина (2,28 г, 23,02 ммоль, 2 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 45 °C в течение 5 ч, затем разбавляли ДХМ и насыщенным водным раствором NаНСО₃, промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (78% CH₃CN в воде) с получением указанного в

заголовке соединения (0,105 г, выход 49%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС $(EI^+, m/z)$: 949,7 $[M+Na]^+$.

Стадия 4. (23E,25E,27E,28E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,46S,47R,48R,57R)-57-[00405] гидрокси-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-5 47,48-диметокси-45-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]-36,37,38,39,49,50гексаметил-66,67-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(49),28(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон (I-28).К раствору (23E,25E,27E,28E,30R,31S,32R,33R,35S,37S,39S,40S,41R,42R,51R)-51-гидрокси-40-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-39,41,42-10 триметокси-30,31,32,33,43,44-гексаметил-60,61-диокса-52-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(43),28(44)-тетраен-45,46,47,48,49-пентона (0,15 г, 0,16 ммоль) в ТГФ (15 мл) в атмосфере азота при 0 °C добавляли 2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этанол (0,265 г, 1,62 ммоль) и HND-8 (0,3 г) и смесь перемешивали при 50 °C в течение 8 ч. Реакционную смесь очищали хроматографией с обращенной фазой, элюируя 80% СН₃CN в воде, 15 затем препаративной ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 1: 2) с получением (23E,25E,27E,28E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,46S,47R,48R,57R)-57-гидрокси-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47,48-диметокси-45-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]-36,37,38,39,49,50-гексаметил-66,67-диокса-58азатрициклогексатриаконта-23,25,27(49),28(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (36,5)20 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI $^+$, m/z): 1035,8 [M+Na] $^+$. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,59–5,88 (м, 3H), 5,85–4,93 (м, 4H), 4,72–4,18 (M, 1H), 4,15–3,76 (M, 2H), 3,74–3,52 (M, 8H), 3,50–3,30 (M, 8H), 3,29–3,03 (M, 5H), 3,03-2,47 (M, 5H), 2,45-1,89 (M, 6H), 1,90-1,52 (M, 21H), 1,32 (ддд, <math>J = 28,1, 22,9, 5,8 Γ ц, 9H), 1,19–0,78 (м, 14H), 0,69 (д, J = 12,0 Γ ц, 1H).

25

30

Пример 17. Синтез (24E,26E,28E,29E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46R,47R,56R)-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-56-гидрокси-46,47-диметокси-44-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-35,36,37,38,48,49-гексаметил-64,65-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(48),29(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентона (I-29), (24E,26E,28E,29E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,56R)-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-56-гидрокси-46,47-диметокси-44-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-35,36,37,38,48,49-гексаметил-64,65-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(48),29(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентона (I-31) и (24E,26E,28E,29E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44R,45S,46R,47R,56R)-

45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-56-гидрокси-46,47-диметокси-44-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-35,36,37,38,48,49-гексаметил-64,65-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(48),29(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентона (I-30)

[00406] Стадия 1. (24E,26E,28E,29E,31R,32S,33R,34R,36S,38S,40S,41S,42R,43R,52R)-41-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-52-гидрокси-40,42,43-триметокси-31,32,33,34,44,45-гексаметил-60,61-диокса-53-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(44),29(45)-тетраен-46,47,48,49,50-пентон. К раствору (22E,24E,26E,27E,29R,30S,31R,32R,34S,36S,38S,39S,40R,41R,50R)-40,50-дигидрокси-39-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-38,41-

5

10

диметокси-29,30,31,32,42,43-гексаметил-60,61-диокса-51-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(42),27(43)-тетраен-44,45,46,47,48-пентона (0,2 г, 0,219 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли протонную губку (0,938)Γ, 4,38 ммоль), a затем метилтрифторметансульфонат (0,539 г, 3,28 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при 50 °C в течение 6 ч, охлаждали и очищали хроматографией на силикагеле, а затем хроматографией с обращенной фазой (85% СН₃CN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС $(EI^+, m/z)$: 964,2 $[M+Na]^+$. 1 H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,50–5,80 (м, 4H), 5,62 (ддд, J=22,9, 14,5, 7,9 Γ ц, 1H), 5,32 (дт, J = 11,6,7,7 Γ ц, 2H), 5,18–5,03 (м, 1H), 4,68 (с, 1H), 3,95– 3,54 (M, 5H), 3,50–3,33 (M, 7H), 3,32–3,21 (M, 3H), 3,18–2,92 (M, 8H), 2,83–2,48 (M, 3H), 2,25 (дд, J = 30,1, 10,7 Γ ц, 2H), 2,02 (ддд, J = 34,0, 26,3, 9,6 Γ ц, 4H), 1,88-1,56 (м, 14H), 1,51–1,16 (M, 9H), 1,15–0,82 (M, 18H), 0,79–0,68 (M, 1H).

5

10

20

25

[00407] Стадия 2. (24E,26E,28E,29E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46R,47R,56R)-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-56-гидрокси-46,47-

15 диметокси-44-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-35,36,37,38,48,49-гексаметил-64,65-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(48),29(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентон (**I-29**). К раствору (24E,26E,28E,29E,31R,32S,33R,34R,36S,38S,40S,41S,42R,43R,52R)-41-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-52-гидрокси-40,42,43-триметокси-31,32,33,34,44,45-гексаметил-60,61-диокса-53-азатрициклогексатриаконта-

метоксиэтокси)этанола (0,43 г, 3,61 ммоль) в сульфолане (5 мл) добавляли HND-8 (35 мг) при 50 °C в атмосфере N_2 . Полученный раствор перемешивали при 50 °C в течение 3 ч, фильтровали и фильтрат пропускали через колонку C18, элюируя 85% CH₃CN в воде, с получением **I-29** (65 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (ЕІ⁺, m/z): 1052,5 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,46–5,81 (м, 4H), 5,74–5,03 (м, 4H), 4,68–4,15 (м, 2H), 3,99–3,52 (м, 11H), 3,50–3,22 (м, 16H), 3,21–2,98 (м, 6H), 2,94–2,44 (м, 3H), 2,37–1,89 (м, 7H), 1,86–1,69 (м, 7H), 1,52–1,24 (м, 9H), 1,22–0,84 (м, 21H), 0,74 (дд, J = 22,3, 10,9 Гц, 1H).

24,26,28(44),29(45)-тетраен-46,47,48,49,50-пентона (0,17 г, 0,18 ммоль) и 2-(2-

[00408] Стадия 3. (24E,26E,28E,29E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,56R)-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-56-гидрокси-46,47-диметокси-44-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-35,36,37,38,48,49-гексаметил-64,65-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(48),29(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентон (I-31) и (24E,26E,28E,29E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44R,45S,46R,47R,56R)-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-56-гидрокси-46,47-диметокси-44-

[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-35,36,37,38,48,49-гексаметил-64,65-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(48),29(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентон (**I-30**). 130 мг смеси разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ, затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан: ДХМ: EtOAc: MeOH из 3: 3: 1: 0–3: 3: 1: 0,4) с получением **I-31** (45 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества и **I-30** (40 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества.

[00409] Способ хирального разделения:

Колонка: CHIRALPAK IC

Размер колонки: 5,0 см внутр. диам. × 25 см длина, 10 мкм

Раствор образца: 1,4 мг/мл в подвижной фазе

Впрыск: 15 мл

5

10

Подвижная фаза: гексан/EtOH=50/50 (об/об)

Скорость потока: 60 мл/мин

Длина волны: УФ 254 нм

15 Температура: 35 °С.

I-31: ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1052,1 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,51–5,82 (м, 4H), 5,76–5,03 (м, 4H), 4,51 (дд, J = 56,0, 27,4 Гц, 1H), 4,35–4,06 (м, 1H), 4,00–3,20 (м, 26H), 3,19–2,98 (м, 5H), 2,88–2,48 (м, 3H), 2,40–1,85 (м, 7H), 1,82–1,65 (м, 11H), 1,38 (ддд, J = 37,8, 31,6, 21,3 Гц, 10H), 1,21–0,83 (м, 18H), 0,79–0,68 (м, 1H).

1-30: ИЭР-МС (ЕГ⁺, m/z): 1052,2 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,52–5,81 (м, 4H), 5,77–5,04 (м, 5H), 4,70–4,14 (м, 2H), 4,01–2,97 (м, 31H), 2,64 (дд, J = 50,7, 36,3 Гц, 3H), 2,42–1,68 (м, 16H), 1,50–0,61 (м, 30H).

Пример 18. Синтез (25E,27E,29E,30E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,46S,47R,48R,57R)-46[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-диметилфосфорилокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]57-гидрокси-47,48-диметокси-45-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-36,37,38,39,49,50гексаметил-66,67-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-25,27,29(49),30(50)тетраен-51,52,53,54,55-пентона (I-32),
(25E,27E,29E,30E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,57R)-46-[(1R)-2[(1S,3R,4R)-4-диметилфосфорилокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-57гидрокси-47,48-диметокси-45-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-36,37,38,39,49,50гексаметил-66,67-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-25,27,29(49),30(50)тетраен-51,52,53,54,55-пентона (I-34) и

(25E,27E,29E,30E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45R,46S,47R,48R,57R)-46-[(1R)-2-

[(1S,3R,4R)-4-диметилфосфорилокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-57-гидрокси-47,48-диметокси-45-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-36,37,38,39,49,50-гексаметил-66,67-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-25,27,29(49),30(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (I-33)

[00410] Стадия 1. (27E,29E,31E,32E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45,55-дигидрокси-43,46-диметокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-65,66-

5

диокса-57-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(47),32(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон. К раствору (22E,24E,26E,27E,29R,30S,31R,32R,34S,36S,38S,39S,40R,41R,50R)-40,50-дигидрокси-39-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-38,41-диметокси-29,30,31,32,42,43-гексаметил-60,61-диокса-51-

5

10

15

- азатрициклогексатриаконта-22,24,26(42),27(43)-тетраен-44,45,46,47,48-пентона (2 г, 2,19 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли имидазол (0,298 г, 4,38 ммоль) и третбутилхлордиметилсилан (0,495 г, 3,28 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 5 ч, затем выливали в охлажденный льдом насыщенный водный раствор NH₄Cl (10 мл) и смесь Еt₂О:петролейный эфир (300 мл, 2:1), органический слой промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl (100 мл), промывали водой и солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ЕtOAc в петролейном эфире от 10% до 50%) с получением указанного в заголовке соединения (1,85 г, выход 82%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI $^+$, m/z): 1050,2 [M+Na] $^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,44-5,83 (м, 4H), 5,60-5,07 (м, 4H), 4,32-4,04 (м, 2H), 3,79 (д, J=13,4 Гц, 1H), 3,70 (д, J=13,4 Гц, 1H), J=13,4 Гц, = 6,1 Гц, 1H), 3,65 (дд, J = 9,8, 5,5 Гц, 1H), 3,62–3,53 (м, 1H), 3,43–3,28 (м, 8H), 3,13 (с, 3H), 2,94–2,81 (м, 1H), 2,73 (дд, J=16.8, 5,9 Гц, 2H), 2,63–2,47 (м, 1H), 2,33 (д, J=16.812,7 Гц, 2H), 2,07–1,89 (м, 4H), 1,89–1,40 (м, 19H), 1,38–1,02 (м, 15H), 1,02–0,76 (м, 18H), 0,69 (с, 1H), 0,05 (дд, J = 8,2,5,1 Гц, 6H).
- 20 **[00411]** Стадия 2. (27E,29E,31E,32E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,48S,49R,50R,59R)-48- [(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-49,59-дигидрокси-50-метокси-47-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]- 38,39,40,41,51,52-гексаметил-69,70-диокса-61-азатрициклогексатриаконта- 27,29,31(51),32(52)-тетраен-53,54,55,56,57-пентон. К раствору
- 25 (27E,29E,31E,32E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45,55-дигидрокси-43,46-диметокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-65,66-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(47),32(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (1,7 г, 1,65 ммоль) и 2-(2-метоксиэтокси)этанола (3,97 г, 33,06 ммоль) в сульфолане (20 мл) добавляли HND-8 (255 мг) при 50 °C в атмосфере N2, затем полученный раствор перемешивали при 50 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали ЕtOAc, промывали водой и солевым раствором, сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (50% ЕtOAc в петролейном эфире), а затем хроматографией с обращенной фазой (85%

 ${
m CH_3CN}$ в воде) с получением указанного в заголовке соединения (950 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (${
m EI}^+, m/z$): 1138,2 ${
m [M+Na]}^+$.

[00412] Стадия 3. (28E,30E,32E,33E,39R,40S,41R,42R,44S,46S,49S,50R,51R,60R)-49-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метоксициклогексил]-1-

- 5 метилэтил]-60-гидрокси-50,51-диметокси-48-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]- 39,40,41,42,52,53-гексаметил-69,70-диокса-62-азатрициклогексатриаконта-28,30,32(52),33(53)-тетраен-54,55,56,57,58-пентон. К раствору (27E,29E,31E,32E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,48S,49R,50R,59R)-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-49,59-
- 10 дигидрокси-50-метокси-47-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-38,39,40,41,51,52-гексаметил-69,70-диокса-61-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(51),32(52)-тетраен-53,54,55,56,57-пентона (0,5 г, 0,448 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли N1,N1,N8,N8-тетраметилнафталин-1,8-диамин (1,92 г, 8,96 ммоль) и метилтрифторметансульфонат (1,10 г, 6,72 ммоль) при к.т. Полученный раствор перемешивали при 50 °С в течение 3 ч, затем фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc в петролейном эфире от 0% до 50%, затем хроматографией с обращенной фазой (CH₃CN в воде от 0% до 100%) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, выход 32%) в виде светло-желтого твердого вещества. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1152,2 [M+Na]⁺.
- 20 **[00413]** Стадия 4. (23E,25E,27E,28E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,55R)-55-гидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]- 45,46-диметокси-43-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-34,35,36,37,47,48-гексаметил-64,65-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(47),28(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон. К раствору (28E,30E,32E,33E,39R,40S,41R,42R,44S,46S,49S,50R,51R,60R)-49- [(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-60-гидрокси-50,51-диметокси-48-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-
- 39,40,41,42,52,53-гексаметил-69,70-диокса-62-азатрициклогексатриаконта-28,30,32(52),33(53)-тетраен-54,55,56,57,58-пентона (0,58 г, 0,513 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли Ру·НF (2,54 г, 25,65 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, затем разбавляли ДХМ и насыщенным водным раствором NaHCO₃, промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (75% CH₃CN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (ЕІ⁺, *m/z*): 1038,1 [M+Na]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц,

CDCl₃) δ 6,49–5,79 (m, 4H), 5,69–5,03 (m, 4H), 4,62 (μ , J = 13,2 μ , 1H), 4,00–3,07 (m, 28H), 3,02–2,47 (m, 6H), 2,41–1,68 (m, 16H), 1,54–1,21 (m, 11H), 1,17–0,82 (m, 18H), 0,79–0,55 (m, 1H).

Стадия 5. (25E,27E,29E,30E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,46S,47R,48R,57R)-46-[00414] 5 [(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-диметилфосфорилокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-57гидрокси-47,48-диметокси-45-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-36,37,38,39,49,50гексаметил-66,67-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-25,27,29(49),30(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон (I-32).К раствору (23E,25E,27E,28E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,55R)-55-гидрокси-44-[(1R)-2-10 [(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45,46-диметокси-43-[2-(2метоксиэтокси)этокси]-34,35,36,37,47,48-гексаметил-64,65-диокса-56азатрициклогексатриаконта-23,25,27(47),28(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (0,18 г, 0,177 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпиридин (0,273 г, 1,33 ммоль) и диметилфосфинхлорид (0,1 г, 0,89 ммоль, растворенный в 0,5 мл ДХМ) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали при 0 °C в течение 3,5 ч, затем разводили 15 EtOAc, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, промывали водой и

мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1114,1 [M+Na]⁺. 20
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,49–5,81 (м, 4H), 5,74–4,96 (м, 4H), 4,67–4,03 (м, 2H), 4,00–3,01 (м, 29H), 2,99–2,46 (м, 4H), 2,44–1,73 (м, 17H), 1,59–1,22 (м, 15H), 1,19–0,83 (м, 18H), 0,82–0,59 (м, 1H).

солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток

очищали хроматографией с обращенной фазой (CH₃CN в воде) с получением **I-32** (90

[00415] Стадия 6. (25E,27E,29E,30E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,57R)-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-диметилфосфорилокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-57-гидрокси-47,48-диметокси-45-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-36,37,38,39,49,50-гексаметил-66,67-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-25,27,29(49),30(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон (I-34) и

(25E,27E,29E,30E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45R,46S,47R,48R,57R)-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-диметилфосфорилокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-57-

25

30 гидрокси-47,48-диметокси-45-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-36,37,38,39,49,50-гексаметил-66,67-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-25,27,29(49),30(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон (**I-33**). 125 мг эпимерной смеси разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ, затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан: ДХМ: EtOAc: MeOH из 3: 3: 1: 0–3: 3: 1: 0,3) с получением **I-34** (25 мг, выход

20%) в виде белого твердого вещества и **I-33** (15 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества.

[00416] Способ хирального разделения:

Колонка: CHIRALPAK IC

5 Размер колонки: 5,0 см внутр. диам. \times 25 см длина, 10 мкм

Раствор образца: 1,2 мг/мл в подвижной фазе

Впрыск: 10 мл

Подвижная фаза: Гексан/EtOH=40/60 (об/об)

Скорость потока: 25 мл/мин

10 Длина волны: УФ 254 нм

15

Температура: 35 °С.

I-34: ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1114,1 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,41–6,01 (м, 3H), 5,87 (дд, J = 83,6, 10,7 Гц, 1H), 5,57–5,40 (м, 1H), 5,38–4,97 (м, 3H), 4,57 (с, 1H), 4,02 (д, J = 20,9 Гц, 1H), 3,92–3,62 (м, 3H), 3,61–2,94 (м, 26H), 2,78–2,40 (м, 3H), 2,29–1,79 (м, 9H), 1,60–1,38 (м, 15H), 1,36–1,11 (м, 9H), 1,08–0,76 (м, 18H), 0,75–0,64 (м, 1H). **I-33**: ИЭР-МС (ЕІ⁺, m/z): 1114,1 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,48–5,79 (м, 4H), 5,63–5,02 (м, 4H), 4,56 (д, J = 62,6 Гц, 1H), 3,99–3,09 (м, 28H), 3,01–2,49 (м, 5H), 2,40–1,72 (м, 18H), 1,54–1,19 (м, 14H), 1,18–0,81 (м, 19H), 0,78–0,59 (м, 1H).

- 20 Пример 19. Синтез (23E,25E,27E,28E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,46S,47R,48R,57R)-57-гидрокси-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47,48-диметокси-45-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-36,37,38,39,49,50-гексаметил-66,67-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(49),28(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (I-35),
- 25 (23E,25E,27E,28E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,57R)-57-гидрокси-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47,48-диметокси-45-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-36,37,38,39,49,50-гексаметил-66,67-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(49),28(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (I-37)

И

30 (23E,25E,27E,28E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45R,46S,47R,48R,57R)-57-гидрокси-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47,48-диметокси-45-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-36,37,38,39,49,50-гексаметил-66,67-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(49),28(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (I-36).

Стадия 1. (36E,38E,40E,41E,47R,48S,49R,50R,52S,54S,56S,57S,58R,59R,68R)-[00417] 57-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтокси]-3метоксициклогексил]-1-метилэтил]-68-гидрокси-56,58,59-триметокси-47,48,49,50,60,61гексаметил-77,78-диокса-70-азатрициклогексатриаконта-36,38,40(60),41(61)-тетраен-К 62,63,64,65,66-пентон. суспензии [(1S,3R,4R)-4-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтокси]-3-метоксициклогексил]-1метилэтил]-57,67-дигидрокси-55,58-диметокси-46,47,48,49,59,60-гексаметил-77,78диокса-69-азатрициклогексатриаконта-35,37,39(59),40(60)-тетраен-61,62,63,64,65пентона (промежуточное соединение IX получали по примеру 22, 1,8 г, 1,5 ммоль) и 1,8-бис(диметиламино)нафталина (6,45 г, 30,08 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляли по каплям метилтрифторметансульфонат (3,70 г, 22,56 ммоль) при к.т. в атмосфере N_2 . После добавления смесь нагревали до 50 °C в течение 5 ч, затем смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл) при 0 °C. Органический слой промывали водой (50 мл \times 3) и солевым раствором (50 мл \times 3), сушили над

5

10

15

безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc = 3: 1) с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, выход 38%) в виде светло-желтого твердого вещества. ИЭР-МС (ЕІ $^+$, m/z): 1232,2 [M+Na] $^+$. 1 H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 7,70–7,68 (м, 4H), 7,43–7,26 (м, 6H), 6,40–5,87 (м, 4H), 5,68–5,07 (м, 4H), 4,67 (с, 1H), 4,48–4,13 (м, 1H), 3,81–3,57 (м, 7H), 3,47–3,33 (м, 5H), 3,20–3,08 (м, 7H), 3,07–2,97 (м, 1H), 2,71–2,50 (м, 2H), 2,35–2,20 (м, 2H), 2,09–1,97 (м, 3H), 1,70–1,66 (м, 6H), 1,61–1,58 (м, 11H), 1,38–1,20 (м, 10H), 1,15–1,10 (м, 5H), 1,09–1,05 (м, 10H), 0,98–0,73 (м, 13H), 0,71–0,66 (м, 1H).

5

30

10 [00418] Стадия 2. (23E,25E,27E,28E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,43R,44R,53R)-53-гидрокси-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1метилэтил]-41,43,44-триметокси-32,33,34,35,45,46-гексаметил-62,63-диокса-54-К азатрициклогексатриаконта-23,25,27(45),28(46)-тетраен-47,48,49,50,51-пентон. раствору (36E,38E,40E,41E,47R,48S,49R,50R,52S,54S,56S,57S,58R,59R,68R)-57-[(1R)-2-15 [(1S,3R,4R)-4-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтокси]-3-метоксициклогексил]-1метилэтил]-68-гидрокси-56,58,59-триметокси-47,48,49,50,60,61-гексаметил-77,78диокса-70-азатрициклогексатриаконта-36,38,40(60),41(61)-тетраен-62,63,64,65,66пентона (0,7 г, 0,578 ммоль) в ТГФ (7 мл) добавляли Ру·НF (0,457 г, 5,78 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 30 °С в течение 3 ч, затем гасили путем добавления 20 насыщенного водного раствора NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл) при 0°C. Органический слой промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:ацетон=3: 1) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, выход 44%) в виде светло-желтого 25 твердого вещества. ИЭР-МС (EI $^+$, m/z): 995,0 [M+Na] $^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,48-6,01 (M, 4H), 5,71-5,08 (M, 4H), 4,68 (c, 1H), 4,50-4,08 (M, 1H), 3,83-3,55 (M, 7H). 3,45-3,08 (M, 17H), 3,00-2,51 (M, 2H), 2,40-2,32 (M, 2H), 2,16-1,97 (M, 3H), 1,75-1,58 (M, 15H), 1,30–1,24 (M, 6H), 1,15–1,10 (M, 5H), 0,98–0,82 (M, 17H), 0,78–0,68 (M, 1H). Стадия 3. (23E,25E,27E,28E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,46S,47R,48R,57R)-57-

гидрокси-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47,48-диметокси-45-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-36,37,38,39,49,50-гексаметил-66,67-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(49),28(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон (**I-35**). К раствору (23E,25E,27E,28E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,43R,44R,53R)-53-гидрокси-42-

[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-41,43,44-триметокси-32,33,34,35,45,46гексаметил-62,63-диокса-54азатрициклогексатриаконта-23,25,27(45),28(46)-тетраен-47,48,49,50,51-пентона (0,25 г, 0,257 ммоль) и 2-(2-метоксиэтокси) этанола (0,618 г, 5,14 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли HND-8 (80 мг) при 0 °C. Смесь перемешивали при 50 °C в течение 4 ч, затем гасили путем добавления насыщенного водного раствора NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл) при 0 °C. Органический слой промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенной фазой (85% СН₃CN в воде) с 10 получением **I-35** (0,12 г, выход 44%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС $(EI^+,$ m/z): 1082,8 [M+Na]⁺. ¹H 9MP (400 MF4, CDCl₃) δ 6,42–5,98 (M, 4H), 5,85–5,08 (M, 4H), 4,72-4,65 (M, 1H), 4,51-4,10 (M, 1H), 3,83-3,75 (M, 2H), 3,65-3,55 (M, 7H), 3,40-3,06 (M, 17H), 2,71–2,46 (M, 2H), 2,40–2,20 (M, 2H), 2,15–1,88 (M, 3H), 1,75 –1,58 (M, 21H), 1,42– 1,30 (M, 5H), 1,19–1,00 (M, 13H), 0,97–0,82 (M, 10H), 0,78–0,68 (M, 1H).

15 Стадия 4. (23E.25E.27E.28E.36R.37S.38R.39R.41S.43S.45S.46S.47R.48R.57R)-57-гидрокси-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1метилэтил]-47,48-диметокси-45-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-36,37,38,39,49,50гексаметил-66,67-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(49),28(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон (I-37)

И

(23E,25E,27E,28E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45R,46S,47R,48R,57R)-57-гидрокси-46-20 [(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47,48диметокси-45-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-36,37,38,39,49,50-гексаметил-66,67-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(49),28(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон (**I-36**). 140 мг эпимерной смеси очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с 25 получением I-37 (30 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества и I-36 (30 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества.

Способ хирального разделения:

Колонка: CHIRALPAK IC

Размер колонки: 5,0 см внутр. диам. \times 25 см длина, 10 мкм

Раствор образца: 4 мг/мл в подвижной фазе

Впрыск: 5 мл

30

5

Подвижная фаза: гексан/EtOH=70/30 (об/об)

Скорость потока: 30 мл/мин

Длина волны: УФ 254 нм

Температура: 38°C

5

I-37: ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1081,7 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,52–6,10 (м, 3H), 5,96 (дд, *J* = 62,3, 11,6 Гц, 1H), 5,62 (ддд, *J* = 40,8, 14,6, 7,8 Гц, 1H), 5,24 (ддд, *J* = 66,7, 18,2, 10,9 Гц, 3H), 4,68 (с, 1H), 3,93–3,52 (м, 9H), 3,51–3,03 (м, 17H), 3,01–2,49 (м, 3H), 2,40–1,63 (м, 24H), 1,53–1,18 (м, 12H), 1,18–0,81 (м, 18H), 0,78–0,62 (м, 1H). **I-36**: ИЭР-МС (ЕІ⁺, *m/z*): 1081,7 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,56–5,81 (м, 4H), 5,75–5,15 (м, 4H), 4,01–3,51 (м, 16H), 3,51–3,06 (м, 20H), 2,85–2,49 (м, 2H), 2,45–1,64 (м, 18H), 1,47–1,19 (м, 10H), 1,17–0,61 (м, 19H).

10 Пример 20. Синтез (26E,28E,30E,31E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,46R,47R,56R)-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-43-(1,4-диоксан-2илметокси)-56-гидрокси-46,47-диметокси-34,35,36,37,48,49-гексаметил-66,67диокса-57-азатрициклогексатриаконта-26,28,30(48),31(49)-тетраен-50,51,52,53,54пентона (І-38), (26Е, 28Е,30Е,31Е,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,46R,47R,56R)-44-15 [(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метил-этил]-43-(1,4-диоксан-2илметокси)-56-гидрокси-46,47-диметокси-34,35,36,37,48,49-гексаметил-66,67диокса-57-азатрициклогексатриаконта-26,28,30(48),31(49)-тетраен-50,51,52,53,54пентона (І-40) и (26Е,28Е,30Е,31Е,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,46R,47R,56R)-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1- метил-этил]-43-(1,4-диоксан-20 2-илметокси)-56-гидрокси-46,47-диметокси-34,35,36,37,48,49-гексаметил-66,67диокса-57 -азатрициклогексатриаконта-26,28,30(48),31(49)-тетраен-50,51,52,53,54пентона (I-39)

Стадия 1. (26Е,28Е,30Е,31Е,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,46R,47R,56R)-44-

[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-43-(1,4-диоксан-2илметокси)-56-гидрокси-46,47-диметокси-34,35,36,37,48,49-гексаметил-66,67-5 диокса-57-азатрициклогексатриаконта-26,28,30(48),31(49)-тетраен-50,51,52,53,54пентон (I-38).К раствору (24E,26E,28E,29E,31R,32S,33R,34R,36S,38S,40S,41S,42R,43R,52R)-41-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-52-гидрокси-40,42,43триметокси-31,32,33,34,44,45-гексаметил-60,61-диокса-53-азатрициклогексатриаконта-10 24,26,28(44),29(45)-тетраен-46,47,48,49,50-пентона (0,05 г, 0,053 ммоль) и 2-(оксетан-3илокси)этанола (0,125 г, 1,06 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли HND-8 (0,02 г) при 50 °C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 50 °C, затем охлаждали, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой, элюируя 80% СН₃СN в воде, с получением **I-38** (0,019 г, выход 35%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI $^+$, m/z): 1050,1 [M+Na] $^+$. ¹H ЯМР 15 (400 MF4, CDCl₃) δ 6,44–5,98 (m, 4H), 5,69–5,01 (m, 4H), 4,66–4,27 (m, 2H), 3,89–3,56 (m, 9H), 3,44–3,31 (M, 10H), 3,28–3,21 (M, 3H), 3,07–2,96 (M, 7H), 2,95–2,51 (M, 4H), 2,34–1,82 (M, 7H), 1,77-1,48 (M, 27H), 1,44-1,22 (M, 8H), 1,20-1,01 (M, 13H), 1,01-0,88 (M, 8H), 0.85-0.65 (M, 2H).

[00421]

Стадия 2. (26E,28E,30E,31E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,46R,47R,56R)-[00422] 44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-43-(1,4-диоксан-2илметокси)-56-гидрокси-46,47-диметокси-34,35,36,37,48,49-гексаметил-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-26,28,30(48),31(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентон (**I-40**) 5 (26E,28E,30E,31E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,46R,47R,56R)-44-[(1R)-2-И [(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метил-этил]-43-(1,4-диоксан-2-илметокси)-56-гидрокси-46,47-диметокси-34,35,36,37,48,49-гексаметил-66,67-диокса-57азатрициклогексатриаконта-26,28,30(48),31(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентон (I-39). 140 мг эпимерной смеси очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с 10 получением І-40 (36,6 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества и І-39 (17,2 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества.

[00423] Способ хирального разделения:

Колонка: CHIRALPAK IC

Размер колонки: 5,0 см внутр. диам. × 25 см длина, 10 мкм

Раствор образца: 2 мг/мл в подвижной фазе

Впрыск: 5 мл

15

Подвижная фаза: Гексан/EtOH=70/30 (об/об)

Скорость потока: 30 мл/мин

Длина волны: УФ 254 нм

20 Температура: 38°C

I-40: ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1049,8 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,47–5,80 (м, 4H), 5,75–5,50 (м, 1H), 5,49–5,04 (м, 3H), 4,69–4,41 (м, 1H), 4,36–4,11 (м, 1H), 3,91–3,50 (м, 10H), 3,48–2,99 (м, 19H), 2,79–2,51 (м, 2H), 2,38–1,85 (м, 7H), 1,83–1,58 (м, 12H), 1,53–1,17 (м, 10H), 1,14–0,84 (м, 18H), 0,75 (д, J = 10,9 Гц, 1H).

1-39: ИЭР-МС (ЕГ⁺, m/z): 1049,8 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,60–5,70 (м, 4H), 5,66–5,01 (м, 4H), 4,72–4,14 (м, 2H), 4,10–3,50 (м, 9H), 3,49–2,98 (м, 18H), 2,59 (дд, J = 79,6, 49,4 Гц, 3H), 2,40–1,64 (м, 19H), 1,52–1,20 (м, 10H), 1,19–0,65 (м, 20H).

Пример 21. Синтез (24E,26E,28E,29E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46R,47R,56R)-45-30 [(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-56-гидрокси-46,47-диметокси-44-[2-(2-метоксиэтилсульфонил)этокси]-35,36,37,38,48,49-гексаметил-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(48),29(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентона (I-41), (24E,26E,28E,29E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,56R)-45-[(1R)-2-

[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-56-гидрокси-46,47-диметокси-44-[2-(2-метоксиэтилсульфонил)этокси]-35,36,37,38,48,49-гексаметил-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(48),29(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентона (I-43) и

(24E,26E,28E,29E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44R,45S,46R,47R,56R)-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-56-гидрокси-46,47диметокси-44-[2-(2-метоксиэтилсульфонил)этокси]-35,36,37,38,48,49-гексаметил-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(48),29(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентона (I-42)

5

10

Стадия 1. (24E,26E,28E,29E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46R,47R,56R)-45-[00424] [(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-56-гидрокси-46,47диметокси-44-[2-(2-метоксиэтилсульфонил)этокси]-35,36,37,38,48,49-гексаметил-66,67диокса-57-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(48),29(49)-тетраен-50,51,52,53,54-15 (I-41).К пентон раствору (24E,26E,28E,29E,31R,32S,33R,34R,36S,38S,40S,41S,42R,43R,52R)-41-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-52-гидрокси-40,42,43триметокси-31,32,33,34,44,45-гексаметил-60,61-диокса-53-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(44),29(45)-тетраен-46,47,48,49,50-пентона (промежуточное соединение I, 0,15 Γ , 0,16 ммоль) и 2-(2-метоксиэтилсульфонил)этанола (0,268 Γ , 1,59 ммоль) в ТГФ (5 мл) 20

добавляли HND-8 (50 мг) при 0 °C. Смесь перемешивали при 50 °C в течение 10 ч, затем гасили путем добавления насыщенного раствора NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл) при 0 °C. Органический слой промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (85% CH₃CN в воде) с получением I-41 (44 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1100,0 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,50–5,96 (м, 4H), 5,80–5,02 (м, 4H), 4,83–4,75 (м, 1H), 4,76–4,39 (м, 1H), 3,85–3,80 (м, 2H), 3,75–3,53 (м, 4H), 3,45–3,10 (м, 17H), 3,09–2,85 (м, 3H), 2,81–2,48 (м, 3H), 2,35–1,85 (м, 7H), 1,76–1,57 (м, 21H), 1,39–1,22 (м, 5H), 1,17–0,83 (м, 18H), 0,79–0,66 (м, 1H).

[00425] Стадия 2. (24E,26E,28E,29E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,56R)-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-56-гидрокси-46,47-диметокси-44-[2-(2-метоксиэтилсульфонил)этокси]-35,36,37,38,48,49-гексаметил-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(48),29(49)-тетраен-50,51,52,53,54-

15 пентон (**I-43**) и (24E,26E,28E,29E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44R,45S,46R,47R,56R)-45- [(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил] -1-метилэтил]-56-гидрокси-46,47- диметокси-44-[2-(2-метоксиэтилсульфонил)этокси]-35,36,37,38,48,49-гексаметил-66,67- диокса-57-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(48),29(49)-тетраен-50,51,52,53,54- пентон (**I-42**). 140 мг эпимерной смеси очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением **I-43** (18 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества и **I-42**

(26 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества.

[00426] Способ хирального разделения:

Колонка: CHIRALPAK IC

Размер колонки: 5,0 см внутр. диам. \times 25 см длина, 10 мкм

Раствор образца: 2,5 мг/мл в подвижной фазе

Впрыск: 8 мл

5

10

25

Подвижная фаза: Гексан/EtOH=50/50 (об/об)

Скорость потока: 40 мл/мин

Длина волны: УФ 254 нм

30 Температура: 35 °С.

I-43: ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1099,7 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,48–5,83 (м, 4H), 5,56 (дд, J = 14,8, 8,1 Гц, 1H), 5,49–5,02 (м, 3H), 4,75 (с, 1H), 3,91–3,51 (м, 9H), 3,46–3,18 (м, 18H), 3,16–2,98 (м, 6H), 2,96–2,45 (м, 3H), 2,38–1,66 (м, 17H), 1,54–1,16 (м, 13H), 1,25–0,65 (м, 19H).

I-42: ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1100,0 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,65–5,86 (м, 4H), 5,75–5,02 (м, 5H), 4,81–4,31 (м, 2H), 4,08–2,99 (м, 34H), 2,97–2,49 (м, 4H), 2,45–1,65 (м, 17H), 1,51–0,53 (м, 25H).

Пример 22. Синтез

- 5 (23E,25E,27E,28E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-гидроксипропокси)-3-метоксициклогексил]-1метилэтил]-48-метокси-35,36,37,38,49,50-гексаметил-44-[2-(оксетан-3илокси)этокси]-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(49),28(50)тетраен-51,52,53,54,55-пентона (I-45) и
- 10 (23E,25E,27E,28E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44R,45S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-гидроксипропокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-35,36,37,38,49,50-гексаметил-44-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(49),28(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (I-44)

трифторметансульфонат. К смеси 3-[трет-бутил(дифенил)силил]оксипропан-1-ола (7 г, 22,26 ммоль) и DIPEA (5,82 мл, 33,39 ммоль) в ДХМ (80 мл) при 0 °С в атмосфере N_2 добавляли трифторметилсульфонил трифторметансульфонат (6,91 г, 24,48 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Смесь разводили ДХМ (150 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (50 мл), водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 3-[трет-бутил(дифенил)силил]оксипропил трифторметансульфоната (9,9 г, выход 99,6%) в виде коричневого масла. Неочищенный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 1 H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,67–7,63 (м, 4H), 7,47–7,37 (м, 6H), 4,77–4,73 (т, J = 6 Гц, 2H), 3,79–3,75 (т, J = 6 Гц, 2H), 2,04–1,98 (м, 2H), 1,06 (с, 1H).

[00428] Стадия 2. (35E,37E,39E,40E,47R,48S,49R,50R,52S,54S,56S,57S,58R,59R,68R)-57-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[3-[трет-бутил(дифенил)силил]оксипропокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-58,68-дигидрокси-56,59-диметокси-47,48,49,50,60,61-гексаметил-78,79-диокса-70-азатрициклогексатриаконта-

5

10

15

- 35,37,39(60),40(61)-тетраен-62,63,64,65,66-пентон. Смесь (22E,24E,26E,27E,29R,30S,31R,32R,34S,36S,38S,39S,40R,41R,50R)-40,50-дигидрокси-39-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-38,41диметокси-29,30,31,32,42,43-гексаметил-60,61-диокса-51-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(42),27(43)-тетраен-44,45,46,47,48-пентона (2 г, 2,19 ммоль), бутил(дифенил)силил]оксипропил трифторметансульфоната (9,77 г, 21,88 ммоль) и Nэтил-N-изопропилпропан-2-амина (4,57 мл, 26,25 ммоль) в толуоле (40 мл) перемешивали при 58°C в течение 18 ч. Смесь выливали в ледяной насыщенный раствор NaHCO₃ (150 мл), экстрагировали EtOAc (200 мл), органический слой промывали водой (150 мл × 3) и солевым раствором (150 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: ЭА = 3: 1) с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, выход 68%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1232,7 [M+Na]⁺.
- [00429] Стадия 3. (22E,24E,26E,27E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,43R,44R,53R)-43,53-дигидрокси-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-гидроксипропокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-41,44-диметокси-32,33,34,35,45,46-гексаметил-63,64-диокса-54-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(45),27(46)-тетраен-47,48,49,50,51-пентон. К раствору (35E,37E,39E,40E,47R,48S,49R,50R,52S,54S,56S,57S,58R,59R,68R)-57-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[3-[трет-бутил(дифенил)силил]оксипропокси]-3-
- 25 метоксициклогексил]-1-метилэтил]-58,68-дигидрокси-56,59-диметокси-47,48,49,50,60,61-гексаметил-78,79-диокса-70-азатрициклогексатриаконта-35,37,39(60),40(61)-тетраен-62,63,64,65,66-пентона (1,8 г, 1,49 ммоль) в ТГФ (15 мл), добавляли пиридин·НГ (1,2 мл, 14,87 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 3 ч. Смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали ЭА (30 мл) при 0 °С. Органический слой промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:ацетон = 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,1

г, выход 76%) в виде светло-желтого твердого вещества. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 994,7 $[M+Na]^+$.

[00430] Стадия 4. (23E,25E,27E,28E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-гидроксипропокси)-3-

- 5 метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-35,36,37,38,49,50-гексаметил-44-[2- (оксетан-3-илокси)этокси]-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта- 23,25,27(49),28(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон. К раствору (22E,24E,26E,27E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,43R,44R,53R)-43,53-дигидрокси- 42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-гидроксипропокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-
- 41,44-диметокси-32,33,34,35,45,46-гексаметил-63,64-диокса-54-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(45),27(46)-тетраен-47,48,49,50,51-пентона (0,2 г, 0,206 ммоль) в ДХМ (4 мл) в атмосфере азота добавляли ТФУ (0,32 мл, 4,11 ммоль) при -40°С, затем добавляли 2-(оксетан-3-илокси)этанол (0,49 г, 4,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 3 ч, затем выливали в охлажденный льдом насыщенный водный раствор NаНСО₃ и экстрагировали ДХМ, сушили, фильтровали и концентрировали. Затем остаток очищали хроматографией с обращенной фазой, элюируя 80% СН₃СN в воде, с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1080,3 [M+Na]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,41–5,92 (м, 4H), 5,57–5,08 (м, 4H), 4,70–4,55 (м, 5H), 4,35–4,0
 (м, 3H), 3,92–3,69 (м, 5H), 3,68–3,54 (м, 3H), 3,53–3,30 (м, 7H), 3,29–2,98 (м, 4H), 2,88–
- 20 (M, 3H), 3,92–3,69 (M, 5H), 3,68–3,54 (M, 3H), 3,53–3,30 (M, 7H), 3,29–2,98 (M, 4H), 2,88–2,40 (M, 4H), 2,38–2,25 (M, 2H), 2,22–1,90 (M, 5H), 1,87–1,57 (M, 17H), 1,54–1,16 (M, 10H), 1,15–0,83 (M, 17H), 0,76–0,62 (M, 1H).
 - [00431] Стадия 5. (23E,25E,27E,28E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-гидроксипропокси)-3-
- метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-35,36,37,38,49,50-гексаметил-44-[2-25 (оксетан-3-илокси)этокси]-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(49),28(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон **(I**) -45) И (23E,25E,27E,28E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44R,45S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-45-[(1R)-2 -[(1S,3R,4R)-4-(3-гидроксипропокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-35,36,37,38,49,50-гексаметил-44-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-68,69-диокса-30 58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(49),28(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон (**I-44**). 139 (23E,25E,27E,28E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,47R,48R,57R)-47,57-МΓ дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-гидроксипропокси)-3-метоксициклогексил]-1-

метилэтил]-48-метокси-35,36,37,38,49,50-гексаметил-44-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-

68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(49),28(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона отделены с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ, затем очищены с помощью хроматографии на силикагеле (13% МеОН в петролейном эфире:ДХМ:ЭА = 3:3:1) с получением **I-45** (30 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества и **I-44** (17 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества.

[00432] Способ хирального разделения:

Колонка: CHIRALPAK IC

Размер колонки: 2,5 см внутр. диам. × 25 см длина, 10 мкм

Раствор образца: 2 мг/мл в подвижной фазе

10 Впрыск: 8 мл

5

15

20

25

30

Подвижная фаза: Гексан/EtOH=50/50 (об/об)

Скорость потока: 23 мл/мин

Длина волны: УФ 254 нм

Температура: 35°С

I-45: ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1079,9 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,46–5,83 (м, 4H), 5,62–5,02 (м, 4H), 4,87–4,51 (м, 6H), 4,17 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 3,94–2,96 (м, 24H), 2,90–2,52 (м, 3H), 2,41–1,71 (м, 15H), 1,62–1,40 (м, 8H), 1,39–1,18 (м, 7H), 1,15–0,79 (м, 18H), 0,76–0,65 (м, 1H).

I-44: ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1079,8 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,48–5,81 (м, 4H), 5,75–5,08 (м, 4H), 4,87–4,53 (м, 5H), 4,40–4,11 (м, 2H), 4,06–3,71 (м, 5H), 3,70–2,89 (м, 24H), 2,87–1,74 (м, 17H), 1,55–1,17 (м, 11H), 1,16–0,82 (м, 18H), 0,73–0,65 (м, 1H).

Пример 23. Синтез (24E,26E,28E,29E,37R,38S,39R,40R,42S,44S,47S,48R,49R,58R)-58-гидрокси-48,49-диметокси-46-[2-(2-метоксиэтфокси)этокси]-47-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-37,38,39,40,50,51-гексаметил-66,67-диокса-59-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(50),29(51)-тетраен-52,53,54,55,56-пентона (I-46) и (24E,26E,28E,29E,37R,38S,39R,40R,42S,44S,46S,47S,48R,49R,58R)-58-гидрокси-48,49-диметокси-46-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-47-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-37,38,39,40,50,51-гексаметил-66,67-диокса-59-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(50),29(51)-тетраен-52,53,54,55,56-пентона (I-47)

Стадия 1. (24E,26E,28E,29E,31R,32S,33R,34R,36S,38S,40S,41S,42R,43R,52R)-[00433] 41-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-52-гидрокси-40,42,43триметокси-31,32,33,34,44,45-гексаметил-60,61-диокса-53-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(44),29(45)-тетраен-46,47,48,49,50-пентон. К суспензии (23E,25E,27E,28E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,43R,44R,53R)-43,53-дигидрокси-41,44-диметокси-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1метилэтил]-32,33,34,35,45,46-гексаметил-62,63-диокса-54-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(45),28(46)-тетраен-47,48,49,50,51-пентона (промежуточное соединение III, 1,4 г, 1,44 ммоль) и 1,8-бис(диметиламино)нафталина (4,63 г, 21,6 ммоль) в толуоле (24 мл) добавляли по каплям метилтрифторметансульфонат (2,36 г, 14,4 ммоль, 1,58 мл) при комнатной температуре в атмосфере N₂. После добавления смесь нагревали до 50 °C в течение 3 ч, затем фильтровали, разводили EtOAc (60 мл), промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl (60 мл × 2), водой (60 мл) и солевым раствором (60 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc = 7: 3) и хроматографией с обращенной фазой, элюируя 80% СН₃СN в воде, с получением указанного в заголовке соединения (0,22 г, выход 15%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI+, m/z): 1009,5 [M+Na]⁺.

5

10

15

20 **[00434]** Стадия 2. (24E,26E,28E,29E,37R,38S,39R,40R,42S,44S,47S,48R,49R,58R)-58-гидрокси-48,49-диметокси-46-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-47-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-

метокси-4-(2-метокси)циклогексил]-1-метилэтил]-37,38,39,40,50,51-гексаметил-66,67-диокса-59-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(50),29(51)-тетраен-52,53,54,55,56-пентон (I-46). К раствору (24E,26E,28E,29E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42S,43S,44R,45R,54R)-54-гидрокси-42,44,45-триметокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-

42,44,45-триметокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-33,34,35,36,46,47-гексаметил-62,63-диокса-55-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(46),29(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентона $(0,1 \, \Gamma, \, 0,101 \, \text{ммоль})$ и 2-(2-метоксиэтокси) этанол $(0,244 \, \Gamma, \, 2,03 \, \text{ммоль})$ в ТГФ $(10 \, \text{мл})$ добавляли HND-8 (0,04 г) при 50 °C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при 50 °C, затем охлаждали, фильтровали и фильтрат выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (20 мл) при 0 °C и экстрагировали EtOAc (15 мл). Органический слой промывали водой (15 мл) и солевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc:петролейный эфир = 4: 1) с получением **I-46** (0,065 г. выход 60%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI $^+$. m/z): 1095,8 $[M+Na]^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,43–5,84 (м, 4H), 5,72–5,06 (м, 4H), 4,84-4,17 (M, 2H), 3,96-3,73 (M, 4H), 3,70-3,52 (M, 10H), 3,50-3,43 (M, 4H), 3,41-3,30 (M, 8H), 3,29–3,20 (M, 3H), 3,18–2,99 (M, 5H), 2,96–2,50 (M, 4H), 2,35–2,14 (M, 3H), 2,05–1,84 (M, 5H), 1,80–1,56 (M, 21H), 1,55–1,23 (M, 10H), 1,16–1,00 (M, 11H), 0,97–0,84 (M, 9H), 0.81-0.69 (M, 1H).

[00435] Стадия 3. (24E,26E,28E,29E,37R,38S,39R,40R,42S,44S,46S,47S,48R,49R,58R)-58-гидрокси-48,49-диметокси-46-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-47-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-37,38,39,40,50,51-гексаметил-66,67-диокса-59-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(50),29(51)-тетраен-52,53,54,55,56-пентон (I-47). 50 мг эпимерной смеси очищали препаративной хиральной ВЭЖХ, а затем хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: ДХМ: EtOAc: MeOH = 3: 3: 1: 0,2) с получением I-47 (13 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества.

[00436] Способ хирального разделения:

Колонка: CHIRALPAK IC

Размер колонки: 5,0 см внутр. диам. \times 25 см длина, 10 мкм

Раствор образца: 0,55 мг/мл в подвижной фазе

Впрыск: 15 мл

5

10

15

20

25

30

Подвижная фаза: Гексан/EtOH=70/30 (об/об)

Скорость потока: 30 мл/мин

Длина волны: УФ 254 нм

Температура: 38°C

5

10

15

ИЭР-МС (EI+, m/z): 1095,8 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,44–5,72 (м, 4H), 5,72–4,98 (м, 4H), 3,96–3,14 (м, 32H), 3,05 (д, J = 7,9 Гц, 5H), 2,76–2,42 (м, 3H), 2,37–1,57 (м, 22H), 1,46–1,17 (м, 16H), 1,14–0,77 (м, 18H), 0,73–0,61 (м, 1H).

Пример 24. Синтез (23E.25E.27E.28E.34R.35S.36R.37R.39S.41S.43S.44S.45R.46R.55R)-55-гидрокси-44-

(23E,25E,27E,28E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)-55-гидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45,46-диметокси-43-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-34,35,36,37,47,48-гексаметил-64,65-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(47),28(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-49) и (23E,25E,27E,28E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45R,46R,55R)-55-гидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45,46-диметокси-43-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-34,35,36,37,47,48-гексаметил-64,65-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(47),28(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-48)

[00437] Стадия 1. (23E,25E,27E,28E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)-55-гидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45,46-диметокси-43-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-34,35,36,37,47,48-гексаметил-64,65-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(47),28(48)-тетраен-49,50,51,52,53-

пентон (**I-49**) и (23E,25E,27E,28E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45R,46R,55R)-55-гидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]- 45,46-диметокси-43-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-34,35,36,37,47,48-гексаметил-64,65-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(47),28(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон (**I-48**). 116 мг эпимерной смеси разделяли с помощью хиральной препаративной

ВЭЖХ, затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан: ДХМ: EtOAc: MeOH = 3: 3: 1: 0,4) с получением **I-49** (40 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества и **I-48** (35 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества.

[00438] Способ хирального разделения:

Колонка: CHIRALPAK IC

15 Размер колонки: 5,0 см внутр. диам. \times 25 см длина, 10 мкм

Раствор образца: 0,7 мг/мл в подвижной фазе

Впрыск: 18 мл

5

10

25

Подвижная фаза: Гексан/EtOH=60/40 (об/об)

Скорость потока: 60 мл/мин

20 Длина волны: УФ 254 нм

Температура: 35 °С.

I-49: ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1038,1 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,46–5,81 (м, 4H), 5,75–5,02 (м, 4H), 4,61 (д, J = 16,7 Гц, 1H), 3,99–3,21 (м, 25H), 3,21–3,06 (м, 3H), 3,01–2,50 (м, 5H), 2,41–1,68 (м, 14H), 1,63–1,19 (м, 14H), 1,17–0,82 (м, 18H), 0,77–0,64 (м, 1H).

I-48: ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1038,1 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,62–5,87 (м, 4H), 5,77–5,02 (м, 4H), 4,72–4,27 (м, 1H), 3,99–3,06 (м, 28H), 3,00–2,47 (м, 6H), 2,43–1,70 (м, 15H), 1,52–1,20 (м, 12H), 1,18–0,79 (м, 18H), 0,69 (д, J = 11,7 Гц, 1H).

30 Пример 25. (25Е,27Е,29Е,30Е,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,46R,47R,56R)-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-56-гидрокси-46,47-диметокси-34,35,36,37,48,49-гексаметил-43-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-65,66-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-25,27,29(48),30(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентон (I-50)

[00439] Стадия 1. (25E,27E,29E,30E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,46R,47R,56R)-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-56-гидрокси-46,47диметокси-34,35,36,37,48,49-гексаметил-43-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-65,66-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-25,27,29(48),30(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентон (**I-50**). К раствору (24Е,26Е,28Е,29Е,31R,32S,33R,34R,36S,38S,40S,41S,42R,43R,52R)-41-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-52-гидрокси-40,42,43триметокси-31,32,33,34,44,45-гексаметил-60,61-диокса-53-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(44),29(45)-тетраен-46,47,48,49,50-пентона (промежуточное соединение I, 0,72 г, 0,76 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1,18 мл, 15,28 ммоль) по каплям при -55 °C в атмосфере N₂. После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при -45 °C, затем к реакционной смеси при той же температуре добавляли 2-(оксетан-3-илокси)этанол (1,81 г, 15,28 ммоль, растворенный в ДХМ). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при -45 °C, затем выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (60 мл) при 0 °C и экстрагировали ДХМ (60 мл). Органический слой промывали водой (60 мл) и солевым раствором (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (100% ЭА), затем хроматографией с обращенной фазой (элюирование 67% СН₃СN в воде) с получением I-50 (0,07 г. выход 9%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1049,9 [M+Na]⁺. ¹Н ЯМР (400 M Γ u, CDCl₃) δ 6,41–6,01 (m, 4H), 5,35–4,94 (m, 4H), 4,78–4,57 (m, 5H), 4,50–4,13 (m, 1H), 3,89–3,58 (M, 4H), 3,55–3,31 (M, 11H), 3,28–3,201 (M, 4H), 3,21–3,10 (M, 3H), 3,07– 2,97 (M, 2H), 2,78–2,54 (M, 3H), 2,30 –2,27 (M, 2H), 2,10–1,95 (M, 5H), 1,79–1,48 (M, 13H), 1,45–1,04 (M, 19H), 0,97–0,84 (M, 8H) 0,78–0,73 (M, 1H).

5

10

15

Пример 26. Синтез (24Е,26Е,28Е,29Е,37R,38S,39R,40R,42S,44S,47S,48R,49R,58R)-47-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-58-гидрокси-48,49диметокси-46-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]-37,38,39,40,50,51-гексаметил-66,67-диокса-59-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(50),29(51)-тетраен-52,53,54,55,56-пентона (І-51)

[00440] Стадия 1. (24E,26E,28E,29E,37R,38S,39R,40R,42S,44S,47S,48R,49R,58R)-47-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-58-гидрокси-48,49диметокси-46-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-37,38,39,40,50,51-гексаметил-66,67-диокса-59-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(50),29(51)-тетраен-52,53,54,55,56пентон (I-51).К раствору (24E,26E,28E,29E,31R,32S,33R,34R,36S,38S,40S,41S,42R,43R,52R)-41-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-52-гидрокси-40,42,43триметокси-31,32,33,34,44,45-гексаметил-60,61-диокса-53-азатрициклогексатриаконта-15 24,26,28(44),29(45)-тетраен-46,47,48,49,50-пентона (промежуточное соединение I, 0,2 г, 0,212 ммоль) и 2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этанола (0,349 г, 2,12 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли HND-8 (50 мг) в атмосфере N_2 при 50 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 15 ч, затем разводили ЕtOAc, фильтровали, затем промывали водой, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, снова фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc:петролейный эфир = 1: 0,8) и хроматографией с обращенной фазой (85% СН₃CN в воде) с получением І-51 (40 мг, выход 18%) в виде светло-желтого твердого вещества. ИЭР-МС (EI $^+$, m/z): 1095,8 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,60–5,79 (м, 4H), 5,76–5,06 (м, 4H), 3,93–2,97 (м, 33H), 2,92–2,49 (м, 3H), 2,47–1,75 (м, 22H), 1,51–0,63 (м, 29H).

20

5

Пример 27. Синтез (25E,27E,29E,30E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46R,47R,56R)-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-56-гидрокси-46,47-диметокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-44-[3-(1,2,4-триазол-4-ил)пропокси]-67,68-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-25,27,29(48),30(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентона (I-52)

[00441] Стадия 1. 3-(1,2,4-триазол-4-ил)пропан-1-ол. Смесь формогидразида (10 г, 166,51 ммоль) и диэтоксиметоксиэтана (29,61 г, 199,82 ммоль) в метаноле (200 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, затем по каплям добавляли 3-аминопропан-1-ол (12,51 г, 166,51 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч, затем концентрировали и очищали хроматографией с обращенной фазой (10% СН₃CN в воде), затем хроматографией на силикагеле (ДХМ: СН₃OH = 12: 1) с получением указанного в заголовке соединения (20,6 г, выход 97%) в виде бледного твердого вещества. ИЭР-МС (ЕІ+, m/z): 128,1 [М+Н]⁺, T = 0,189 мин. 1 H ЯМР (400 МГц, МеОD- d_4) δ 8,49 (c, 2H), 4,18 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 3,48 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,00–1,90 (м, 2H).

[00442] Стадия 2 (25E,27E,29E,30E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46R,47R,56R)-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-56-гидрокси-46,47-диметокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-44-[3-(1,2,4-триазол-4-ил)пропокси]-67,68-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-25,27,29(48),30(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентон (I-52). К смеси 3-(1,2,4-триазол-4-ил)пропан-1-ола (0,22 г, 1,75 ммоль), (24E,26E,28E,29E,31R,32S,33R,34R,36S,38S,40S,41S,42R,43R,52R)-41-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-52-гидрокси-40,42,43-триметокси-31,32,33,34,44,45-гексаметил-60,61-диокса-53-азатрициклогексатриаконта-

24,26,28(44),29(45)-тетраен-46,47,48,49,50-пентон (промежуточное соединение I, 0,33 г, 0,35 ммоль) и ТФУ (0,48 г, 4,20 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 3-(1,2,4-триазол-4-ил)пропан-1-ол (0,22 г, 1,75 ммоль) и перемешивали при –30 °С в течение 3 ч. Смесь выливали в насыщенный водный раствор NаНСО₃ и органический слой дважды промывали водой, а затем солевым раствором. После концентрирования остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (MeOH: ДХМ=1:15) с получением **I-52** (60 мг, выход 17%). ИЭР-МС (ЕІ+, m/z): 1038,3 [М+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8 8,36–7,82 (м, 1H), 6,49–5,92 (м, 4H), 5,75–4,96 (м, 5H), 4,51–3,92 (м, 2H), 3,64 (ддд, *J* = 34,7, 33,2, 24,8 Гц, 4H), 3,48–3,20 (м, 11H), 3,08 (дд, *J* = 38,8, 18,3 Гц, 7H), 2,92–2,42 (м, 5H), 2,25 (дд, *J* = 76,9, 68,3 Гц, 8H), 1,94–1,46 (м, 19H), 1,44–0,96 (м, 20H), 0,96–0,62 (м, 9H).

5

10

Пример 28. Синтез (23E,25E,27E,28E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,42S,44R,45R,55R)-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-44,55-15 дигидрокси-45-метокси-32,33,34,35,46,47-гексаметил-41-[2-(оксетан-3илокси)этокси]-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(46),28(47)тетраен-48,49,50,51,52-пентона (І-108), (23E,25E,27E,28E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,44R,45R,55R)-42-[(1R)-2-[(1\$,3R,4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-44,55-20 дигидрокси-45-метокси-32,33,34,35,46,47-гексаметил-41-[2-(оксетан-3илокси)этокси]-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(46),28(47)тетраен-48,49,50,51,52-пентона (I-105) (23E,25E,27E,28E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41R,42S,44R,45R,55R)-42-[(1R)-2-[(1S,3R, 4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-44,55-дигидрокси-45-25 метокси-32,33,34,35,46,47-гексаметил-41-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-65,66диокса-56-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(46),28(47)-тетраен-48,49,50,51,52пентона (I-104)

[00443] Стадия 1. (22E,24E,26E,27E,29R,30S,31R,32R,34S,36S,38S,39S,40R,41R,51R)-39-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-40,51-дигидрокси-38,41-диметокси-29,30,31,32,42,43-гексаметил-60,61-диокса-52-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(42),27(43)-тетраен-44,45,46,47,48-пентон. К раствору рапамицина (2 г, 2,19 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли КНF₂ (2,56 г, 32,82 ммоль в 2 мл воды) и бромдифтор(триметилсилил)метан (4,44 г, 21,88 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, затем разводили ДХМ и водным раствором NaHCO₃, промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА=3:1) с получением (22E,24E,26E,27E,29R,30S,31R,32R,34S,36S,38S,39S,40R,41R,51R)-39-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-40,51-

15 дигидрокси-38,41-диметокси-29,30,31,32,42,43-гексаметил-60,61-диокса-52-

5

азатрициклогексатриаконта-22,24,26(42),27(43)-тетраен-44,45,46,47,48-пентона (0,4 г, выход 19%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (ЕІ $^+$, m/z): 986,5 [M+Na] $^+$. 1 H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 6,43–5,86 (м, 4H), 5,58–5,07 (м, 4H), 4,49 (с, 1H), 4,18–4,09 (м, 2H), 3,89–3,56 (м, 4H), 3,47–3,28 (м, 7H), 3,19–3,02 (м, 4H), 2,90–2,55 (м, 3H), 2,41–2,21 (м, 2H), 2,20–1,91 (м, 6H), 1,90–1,41 (м, 20H), 1,40–1,13 (м, 7H), 1,12–0,81 (м, 14H), 0,80–0,67 (м, 1H).

[00444] Стадия 2. (23E,25E,27E,28E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,42S,44R,45R,55R)-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-44,55-дигидрокси-45-метокси-32,33,34,35,46,47-гексаметил-41-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(46),28(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентон (I-108). К раствору (22E,24E,26E,27E,29R,30S,31R,32R,34S,36S,38S,39S,40R,41R,51R)-39-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-40,51-дигидрокси-38,41-диметокси-29,30,31,32,42,43-гексаметил-60,61-диокса-52-

азатрициклогексатриаконта-22,24,26(42),27(43)-тетраен-44,45,46,47,48-пентона (0,3 г, 0,31 ммоль) в ДХМ (6 мл) в атмосфере азота добавляли ТФУ (0,71 г, 6,22 ммоль, 0,48 мл) при -40 °C. Смесь перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли 2-(оксетан-3-илокси)этанол (0,74 г, 6,22 ммоль) и смесь перемешивали при -20 °C в течение 2 ч. Смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл) при 0 °C. Органический слой промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой, элюируя 80% CH₃CN в воде, с получением **I-108** (50 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (ЕІ⁺, m/z): 1072,7 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,41–5,93 (м, 4H), 5,57–5,07 (м, 4H), 5,82–4,53 (м, 5H), 4,31–3,99 (м, 2H), 3,93–3,65 (м, 3H), 3,63–3,04 (м, 13H), 2,90–2,27 (м, 5H), 2,26–1,86 (м, 5H), 1,85–1,55 (м, 17H), 1,53–1,17 (м, 9H), 1,16 –0,77 (м, 17H), 0,76–0,65 (м, 1H).

[00445] Стадия 3. (23E,25E,27E,28E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,44R,45R,55R)-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-44,55-дигидрокси-45-метокси-32,33,34,35,46,47-гексаметил-41-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(46),28(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентон (I-105) (23E,25E,27E,28E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41R,42S,44R,45R,55R)-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(дифторметокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-44,55-дигидрокси-45-метокси-32,33,34,35,46,47-гексаметил-41-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-

65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(46),28(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентон (**I-104**). 0,17 г **I-108** разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ, а затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (8% МеОН в смеси ПЭ:ДХМ:ЭА=3:3:1) с получением **I-105** (18 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества и **I-104** (15 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества.

Способ хирального анализа:

Колонка: CHIRALPAKIC (IC00CD-NA012)

Размер колонки: 0,46 см внутр. диам. × 15 см длина

Впрыск: 10 мкл

5

20

10 Подвижная фаза: Гексан/EtOH=60/40 (об/об)

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Длина волны: УФ 254 нм

Температура: 35°C

Оборудование для ВЭЖХ: Shimadzu LC-20AT

I-105: ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1072,6 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,67–5,84 (м, 5H), 5,56–5,02 (м, 4H), 4,81–4,53 (м, 5H), 4,17 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 3,93–3,63 (м, 4H), 3,60–3,04 (м, 14H), 2,94–2,52 (м, 3H), 2,40–1,82 (м, 7H), 1,81–1,40 (м, 19H), 1,25 (ддд, J = 23,7, 20,7, 10,9 Гц, 5H), 1,14–0,65 (м, 18H).

I-104: ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1072,7 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,63–5,90 (м, 5H), 5,73–5,03 (м, 4H), 4,80–4,54 (м, 5H), 4,31–3,66 (м, 5H), 3,59–3,04 (м, 14H), 2,93–1,96 (м, 10H), 1,94–1,59 (м, 12H), 1,54–1,19 (м, 11H), 1,15–0,63 (м, 19H).

Пример 29. Синтез (1R,2R,4S)-4-((2R)-2-

((3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,23S,26R,27R,34aS)-21-((1,4-диоксан-2-

- 25 ил)метокси)-9,27-дигидрокси-10-метокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-1,5,11,28,29-пентаоксо-1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34,34а-тетракозагидро-3H-23,27-эпоксипиридо[2,1-с][1]окса[4]азациклогентриаконтин-3-ил)пропил)-2-метоксициклогексил(2-морфолиноэтил)карбамата (I-107), [(42S,44R,46R)-4-[(2R)-2-
- 30 [(28Е,30Е,32Е,33Е,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47S,48S,50R,51R,61R)-47-(1,4-диоксан-2-илметокси)-50,61-дигидрокси-51-метокси-38,39,40,41,52,53-гексаметил-54,55,56,57,58-пентаоксо-76,77-диокса-64-азатрициклогексатриаконта-28,30,32(52),33(53)-тетраен-48-ил]пропил]-46-метокси-44-циклогексил] N-(2-морфолиноэтил)карбамата (I-103) и [(42S,44R,46R)-4-[(2R)-2-

[(28Е,30Е,32Е,33Е,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47R,48S,50R, 51R,61R)-47-(1,4-диоксан-2-илметокси)-50,61-дигидрокси-51-метокси-38,39,40,41,52,53-гексаметил-54,55,56,57,58-пентаоксо-76,77-диокса-64-азатрициклогексатриаконта-28,30,32(52),33(53)-тетраен-48-ил]пропил]-46-метокси-44-циклогексил] N-(2-морфолиноэтил)карбамата (I-102)

5

10

15

[00446] Стадия 1. (1R,2R,4S)-4-((R)-2-

((3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-9,27-дигидрокси-10,21-диметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-1,5,11,28,29-пентаоксо-

1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34,34а-тетракозагидро-3H-23,27-эпоксипиридо[2,1-c][1]окса[4]азациклогентриаконтин-3-ил)пропил)-2-метоксициклогексил(2-морфолиноэтил)карбамат. К раствору рапамицина (1 г, 1,09 ммоль) и пиридина (0,35 мл, 4,38 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли по каплям трифосген (0,325 г, 1,09 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) через шприц при 0 °С в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С, затем к смеси добавляли ТЭА (1,22 мл, 8,75 ммоль) и 2-морфолиноэтанамин (2,85 мл, 21,88 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, затем разводили ДХМ, промывали водным раствором NH₄Cl и водой, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (8%

```
MeOH
                              ДХМ)
                                                                         (1R,2R,4S)-4-((R)-2-
                     В
                                            c
                                                     получением
      ((3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-9,27-дигидрокси-10,21-
      диметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-1,5,11,28,29-пентаоксо-
      1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34,34а-тетракозагидро-3Н-
 5
      23,27-эпоксипиридо[2,1-с][1]окса[4]азациклогентриаконтин-3-ил)пропил)-2-
      метоксициклогексил(2-морфолиноэтил)карбамата (0,25 г, выход 21%) в виде светло-
      желтого твердого вещества. ИЭР-МС (EI^+, m/z): 1070,4 [M+H]^+.
                                               2.
      [00447]
                Стадия
                                                                        (1R,2R,4S)-4-((2R)-2-
      ((3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,23S,26R,27R,34aS)-21-((1,4-диоксан-2-
10
      ил)метокси)-9,27-дигидрокси-10-метокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-1,5,11,28,29-
      пентаоксо-1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34,34а-
                           -3H-23,27-эпоксипиридо[2,1-с][1]окса[4]азациклогентриаконтин-3-
      тетракозагидро
      ил)пропил)-2-метоксициклогексил(2-морфолиноэтил)карбамат (I-107). К раствору
      [(39S,41R,43R)-4-[(2R)-2-
15
      [(26E,28E,30E,31E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,57R)-46,57-дигидрокси-
      44,47-диметокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-50,51,52,53,54-пентаоксо-70,71-диокса-
      60-азатрициклогексатриаконта-26,28,30(48),31(49)-тетраен-45-ил]пропил]-43-метокси-
      41-циклогексил] N-(2-морфолиноэтил)карбамата (0,4 г, 0,37 ммоль) в ДХМ (6 мл)
      добавляли ТФУ (1,15 мл, 14,95 ммоль) при -50 °C. Смесь перемешивали в течение 10
20
      минут, затем добавляли 1,4-диоксан-2-илметанол (1,32 г, 11,21 ммоль), растворенный в
      ДХМ (10 мл), и смесь перемешивали при -10 °C в течение 5 ч. Реакционную смесь
      разводили ДХМ и водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, промывали водой и солевым раствором,
                                 фильтровали и концентрировали.
                                                                         Остаток
                      Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,
      хроматографией с обращенной фазой с получением І-107 (63 мг, выход 15%) в виде
25
      белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI<sup>+</sup>, m/z): 1179,6 [M+Na]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,
      CDCl<sub>3</sub>) \delta 6,41–5,86 (M, 4H), 5,61–4,99 (M, 4H), 4,43 (\piT, J = 105,0, 47,9 \GammaH, 3H), 3,88–3,52
      (M, 11H), 3,46–3,01 (M, 14H), 2,82–2,18 (M, 10H), 2,15–1,59 (M, 22H), 1,53–0,65 (M, 29H).
      [00448]
                                             3.
                Стадия
                                                                    [(42S,44R,46R)-4-[(2R)-2-
      [(28E,30E,32E,33E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47S,48S,50R,51R,61R)-47-(1,4-диоксан-2-
30
      илметокси)-50,61-дигидрокси-51-метокси-38,39,40,41,52,53-гексаметил-54,55,56,57,58-
      пентаоксо-76,77-диокса-64-азатрициклогексатриаконта-28,30,32(52),33(53)-тетраен-48-
      ил]пропил]-46-метокси-44-циклогексил] N-(2-морфолиноэтил)карбамат
                                                                                 (I-103)
      [(42S,44R,46R)-4-[(2R)-2-
```

[(28E,30E,32E,33E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47R,48S,50R,51R,61R)-47-(1,4-диоксан-2-

илметокси)-50,61-дигидрокси-51-метокси-38,39,40,41,52,53-гексаметил-54,55,56,57,58-пентаоксо-76,77-диокса-64-азатрициклогексатриаконта-28,30,32(52),33(53)-тетраен-48-ил]пропил]-46-метокси-44-циклогексил] N-(2-морфолиноэтил)карбамат (**I-102**). 124 мг **I-107** разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ с получением **I-103** (23,7 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества и **I-102** (21,3 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества.

Способ хирального анализа:

Колонка: CHIRALPAKIC (IC00CD-NA012)

Размер колонки: 0,46 см внутр. диам. × 15 см длина

10 Впрыск: 20 мкл

5

Подвижная фаза: гексан/ЕtOH=50/50 (об/об)

Скорость потока: 0,8 мл/мин

Длина волны:УФ 254 нм

Температура: комнатная температура

15 Оборудование для ВЭЖХ: Shimadzu LC-20AD

I-103: ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1156,8 [M+H]⁺, 1178,8 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,35–5,75 (м, 4H), 5,52–4,93 (м, 4H), 4,50 (с, 1H), 4,14 (дд, J = 25,0, 13,4 Гц, 1H), 3,85–3,44 (м, 14H), 3,41–2,93 (м, 15H), 2,83–1,77 (м, 17H), 1,76–1,11 (м, 17H), 1,08–0,62 (м, 24H).

- **I-102:** ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1156,8 [M+H]⁺, 1178,8 [M+Na]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,58–5,85 (м, 4H), 5,57–5,08 (м, 4H), 4,63–3,92 (м, 3H), 3,88–3,04 (м, 24H), 2,80–1,94 (м, 14H), 1,87–1,44 (м, 28H), 1,13–0,60 (м, 20H).
- Пример 30. Синтез (27E,29E,31E,32E,39R,40S,41R,44R,46S,48S,51S,53R,54R,63R)-51- [(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[3-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]пропокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-53,63-дигидрокси-54-метокси-39,40,41,44,55,56-гексаметил-50-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-75,76-диокса-64-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(55),32(56)-тетраен-57,58,59,60,61-пентон (I-109), (27E,29E,31E,32E,39R,40S,41R,44R,46S,48S,50S,51S,53R,54R,63R)-51-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[3-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]пропокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-53,63-дигидрокси-54-метокси-39,40,41,44,55,56-гексаметил-50-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-75,76-диокса-64-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(55),32(56)-тетраен-57,58,59,60,61-пентона (I-

101) и (27E,29E,31E,32E,39R,40S,41R,44R,46S,48S,50R,51S,53R,54R,63R)-51-[(1R)-2-

[(1S,3R,4R)-4-[3-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]пропокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-53,63-дигидрокси-54-метокси-39,40,41,44,55,56-гексаметил-50-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-75,76-диокса-64-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(55),32(56)-тетраен-57,58,59,60,61-пентона (I-100)

5

10

[00449] Стадия 1. (26E,28E,30E,31E,36R,37S,38R,41R,43S,45S,47S,48S,49R,50R,59R)-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[3-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]пропокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-49,59-дигидрокси-47,50-диметокси-36,37,38,41,51,52-гексаметил-70,71-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-

26,28,30(51),31(52)-тетраен-53,54,55,56,57-пентон. Раствор промежуточного соединения II (0,5 г, 0,46 ммоль) и N-этил-N-изопропил-пропан-2-амина (179,14 мг, 1,39 ммоль, 0,24 мл) в ДХМ (10 мл) перемешивали в течение 20 ч при 25 °C. Реакционную смесь разводили ДХМ (30 мл) и промывали насыщенным раствором NH_4Cl (30 мл \times 3), водой

- $(30 \text{ мл} \times 3)$ и солевым раствором $(30 \text{ мл} \times 3)$, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой, элюируя 50% CH₃CN в воде, с получением (26E,28E,30E,31E,36R,37S,38R,41R,43S,45S,47S,48S,49R,50R,59R)-48-[(1R)-2-
- 5 [(1S,3R,4R)-4-[3-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]пропокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-49,59-дигидрокси-47,50-диметокси-36,37,38,41,51,52-гексаметил-70,71-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-26,28,30(51),31(52)-тетраен-53,54,55,56,57-пентона (0,2 г, выход 40,5%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1069,1 [М+H]⁺, T = 1,918 мин, чистота 98%, 254 нм.
 - [00450] Стадия 2. (27E,29E,31E,32E,39R,40S,41R,44R,46S,48S,51S,53R,54R,63R)-51-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[3-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]пропокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-53,63-дигидрокси-54-метокси-39,40,41,44,55,56-гексаметил-50-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-75,76-диокса-64-
- 15 азатрициклогексатриаконта-27,29,31(55),32(56)-тетраен-57,58,59,60,61-пентон (**I-109**). К раствору (26E,28E,30E,31E,36R,37S,38R,41R,43S,45S,47S,48S,49R,50R,59R)-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[3-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]пропокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-49,59-дигидрокси-47,50-диметокси-36,37,38,41,51,52-гексаметил-70,71-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-
- 20 26,28,30(51),31(52)-тетраен-53,54,55,56,57-пентона (1,12 г, 1,05 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли по каплям 2,2,2-трифторуксусную кислоту (3,58 г, 31,42 ммоль, 2,42 мл) при -45 °C в атмосфере N₂, и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Добавляли 2-(оксетан-3-илокси)этанол (2,47 г, 20,95 ммоль в ДХМ) и смесь перемешивали в течение 2 ч при -45 °C. Реакционную смесь выливали в насыщенный 25 раствор NaHCO₃ (5 мл) при 0 °C и экстрагировали ДХМ (10 мл). Органический слой промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали на колонке с обращенной фазой, элюируя 40% СН₃СN в воде (0,001% НСООН), с получением **I-109** (0,074 г, выход 6%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI $^+$, m/z): 1155,8 [M+H]⁺, T = 1,849 мин, 254 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,40–5,94 (м, 30 4H), 5,55-5,13 (M, 5H), 4,79-4,54 (M, 5H), 4,45-4,03 (M, 4H), 3,89-3,58 (M, 4H), 3,15-3,54 (M, 15H), 3,14-2,91 (M, 5H), 2,86-2,39 (M, 3H), 2,35-1,85 (M, 11H), 1,85-1,40 (M, 30H),

1,40 –1,12 (m, 19H), 1,09–0,85 (m, 21H), 0,76–0,52 (m, 2H).

[00451] Стадия 3. (27E,29E,31E,32E,39R,40S,41R,44R,46S,48S,50S,51S,53R,54R,63R)-51-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[3-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]пропокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-53,63-дигидрокси-54-метокси-39,40,41,44,55,56-гексаметил-50-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-75,76-диокса-64-

- 5 азатрициклогексатриаконта-27,29,31(55),32(56)-тетраен-57,58,59,60,61-пентон (**I-101**) и (27E,29E,31E,32E,39R,40S,41R,44R,46S,48S,50R,51S,53R,54R,63R)-51-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[3-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]пропокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-53,63-дигидрокси-54-метокси-39,40,41,44,55,56-гексаметил-50-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-75,76-диокса-64-
- азатрициклогексатриаконта-27,29,31(55),32(56)-тетраен-57,58,59,60,61-пентон (**I-100**). 94 мг **I-109** разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ с получением (27E,29E,31E,32E,39R,40S,41R,44R,46S,48S,50S,51S,53R,54R,63R)-51-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[3**I-101** (14 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества и **I-100** (5 мг, выход 5%) в виде белого твердого вещества.

15 Способ хирального анализа:

Колонка: CHIRALPAKIC (IC00CD-NA012)

Размер колонки: 0,46 см внутр. диам. × 15 см длина

Впрыск: 20 мкл

Подвижная фаза: Гексан/EtOH=50/50 (об/об)

20 Скорость потока: 0,8 мл/мин

30

Длина волны: УФ 254 нм

Температура: Комнатная температура

Оборудование для ВЭЖХ: Shimadzu LC-20AD

I-101: ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1155,8 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,36–5,74 (м, 4H), 5,51–4,97 (м, 4H), 4,71–4,42 (м, 5H), 4,10 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 3,87–3,06 (м, 19H), 3,03–2,87 (м, 2H), 2,84–2,46 (м, 4H), 2,39–1,62 (м, 18H), 1,56–1,32 (м, 12H), 1,11–0,89 (м, 13H)), 0,88–0,58 (м, 20H).

I-100: ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1155,8 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,55–5,80 (м, 4H), 5,55–5,03 (м, 4H), 4,85–4,45 (м, 5H), 4,11 (дд, J = 100,9, 30,7 Гц, 3H), 3,88–3,15 (м, 19H), 3,10–2,09 (м, 14H), 2,01–1,74 (м, 18H), 1,54–1,14 (м, 15H), 1,09–0,63 (м, 20H).

Пример 31. Синтез [(40S,42R,44R)-4-[(2R)-2-[(27E,29E,31E,32E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,58R)-47,58дигидрокси-45,48-диметокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-51,52,53,54,55-пентаоксо-

71,72-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(49),32(50)-тетраен-46-ил]пропил]-44-метокси-42-циклогексил] N-метил-N-(2-морфолиноэтил)карбамата (I-99)

[00452] 1. Трет-бутил-N-(2-морфолиноэтил)карбамат. Стадия К морфолиноэтанамина (10 г. 76,81 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли триэтиламин (5,35 мл, 38,41 ммоль) и трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбонат (18,44 г, 84,49 ммоль) при 0 °C, и полученный раствор перемешивали в течение ночи при 25 °C. Реакционную смесь разводили 200 мл дихлорметана и затем промывали 30 мл 10% бикарбоната натрия и 30 мл солевого раствора. Органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали получением трет-бутил-N-(2фильтровали И c морфолиноэтил) карбамата (17 г. выход 96%) в виде не совсем белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI $^+$, m/z): 231,3 [M+H] $^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,78–3,62 (м, 4H), 3,24 (д, J = 5,5 Γ ц, 2H), 2,45 (дд, J = 8,0, 3,9 Γ ц, 6H), 1,49–1,42 (м, 9H).

5

10

15

20

[00453] Стадия 2. Трет-бутил-N-метил-N-(2-морфолиноэтил) карбамат. Трет-бутил-N-(2-морфолиноэтил) карбамат (18 г, 78,16 ммоль) растворяли в ДМФА (240 мл), охлаждали до 0 °С и добавляли NaH (9,38 г, 234,47 ммоль, чистота 60%). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, затем охлаждали до 0 °С и добавляли йодметан (12,2 г, 85,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, затем разводили этилацетатом (500 мл) и последовательно промывали

насыщенным водным раствором хлорида аммония (300 мл) и солевым раствором (300 мл \times 5). Органический слой сушили сульфатом натрия, затем концентрировали с получением трет-бутил-N-метил-N-(2-морфолиноэтил)карбамата (14 г, выход 73%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI+, m/z): 245,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,74–3,64 (м, 4H), 3,34 (с, 2H), 2,93–2,81 (м, 3H), 2,48 (д, J = 4,8 Гц, 6H), 1,46 (с, 10H).

5

10

15

20

25

[00454] Стадия 3. N-метил-2-морфолиноэтанамин. К трет-бутил-N-метил-N-(2-морфолиноэтил)карбамату (14 г, 57,30 ммоль) добавляли хлористоводородную кислоту (4 М, 143,25 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 50 мин, концентрировали и добавляли NH₃ (7 М, 81,86 мл). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ: МеОН: ТЭА = 90: 10: 0,1) с получением N-метил-2-морфолиноэтанамина (7,4 г, выход 90%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-МС (ЕІ+, m/z): 145,1 [М+H]⁺. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО- 2 6) δ 9,03 (c, 2H), 3,80 (c, 4H), 3,26 (дд, 2 7 44,9, 20,4 Гц, 8H), 2,63 (c, 3H).

[00455] Стадия 4. [(43S,45R,47R)-4-[(2R)-2-[(30E,32E,34E,35E,39R,40S,41R,42R,44S,46S,48S,49S,50R,51R,61R)-61-гидрокси-48,51-диметокси-39,40,41,42,52,53-гексаметил-54,55,56,57,58-пентаоксо-50-триметилсилилокси-73,74-диокса-63-азатрициклогексатриаконта-30,32,34(52),35(53)-

тетраен-49-ил]пропил]-47-метокси-45-циклогексил] N-метил-N-(2-морфолиноэтил)карбамат. К раствору рапамицина (0,5 г, 0,507 ммоль) и пиридина (2,03 ммоль, 0,164 мл) в ДХМ (5 мл) добавляли по каплям трифосген (150,43 мг, 0,507 ммоль в 20 мл ТГФ) при 0 °С в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С, затем добавляли ТЭА (410 мг, 4,06 ммоль) и N-метил-2-морфолиноэтанамин (1,46 г, 10,14 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 0 °С еще в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили ДХМ, промывали водным раствором NH₄Cl, водой, солевым раствором, затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (8% MeOH в ДХМ) с

30 [(30E,32E,34E,35E,39R,40S,41R,42R,44S,46S,48S,49S,50R,51R,61R)-61-гидрокси-48,51-диметокси-39,40,41,42,52,53-гексаметил-54,55,56,57,58-пентаоксо-50-триметилсилилокси-73,74-диокса-63-азатрициклогексатриаконта-30,32,34(52),35(53)-тетраен-49-ил]пропил]-47-метокси-45-циклогексил] N-метил-N-(2-морфолиноэтил)карбамата (386 мг, выход 66%) в виде светло-желтого твердого

вещества. ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1156,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,57–5,93 (м, 4H), 5,73–5,47 (м, 1H), 5,27–4,98 (м, 2H), 4,72 (с, 1H), 4,56 (с, 1H), 4,36–3,54 (м, 12H), 3,54–3,05 (м, 12H), 2,93 (с, 4H), 2,40 (дт, J = 34,4, 23,8 Гц, 11H), 2,04 (с, 5H), 1,88–1,52 (м, 12H), 1,52–1,17 (м, 10H), 1,20–0,73 (м, 17H), 0,10–0,14 (м, 9H).

5 5. [00456] Стадия [(40S, 42R, 44R)-4-[(2R)-2-[(27Е,29Е,31Е,32Е,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,58R)-47,58-дигидрокси-45,48-диметокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-51,52,53,54,55-пентаоксо-71,72-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(49),32(50)-тетраен-46-ил]пропил]-44-метокси-42-циклогексил] N-метил-N-(2-морфолиноэтил)карбамат. К раствору [(43S,45R,47R)-4-10 [(2R)-2-[(30E,32E,34E,35E,39R,40S,41R,42R,44S,46S,48S,49S,50R,51R,61R)-61гидрокси-48,51-диметокси-39,40,41,42,52,53-гексаметил-54,55,56,57,58-пентаоксо-50триметилсилилокси-73,74-диокса-63-азатрициклогексатриаконта-30,32,34(52),35(53)тетраен-49-ил]пропил]-47-метокси-45-циклогексил] N-метил-N-(2морфолиноэтил) карбамата (1,8 г, 1,56 ммоль) в ацетоне (5 мл) и воде (5 мл) добавляли 15 0,5 н. серную кислоту (0,5 М, 4,67 мл) при 0°С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, затем выливали в смесь 100 мл EtOAc и 100 мл насыщенного раствора NaHCO₃. Органический слой промывали водой и солевым раствором,

[(40S,42R,44R)-4-[(2R)-2-[(27E,29E,31E,32E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,58R)-47,58-дигидрокси-45,48-диметокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-51,52,53,54,55-пентаоксо-71,72-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(49),32(50)-тетраен-46-ил]пропил]-44-метокси-42-циклогексил] N-метил-N-(2-морфолиноэтил)карбамата (1,4 г, выход 83%) в виде светло-желтого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,47–5,84 (м, 4H), 5,60– 5,05 (м, 4H), 4,77 (с, 1H), 4,55 (с, 1H), 4,34–4,10 (м, 1H), 3,92–3,52 (м, 7H), 3,52–3,23 (м, 10H), 3,13 (д, J = 2,7 Гц, 4H), 2,92 (с, 3H), 2,78–2,39 (м, 8H), 2,40–2,00 (м, 5H), 2,03–1,53 (м, 18H), 1,53–1,11 (м, 12H), 1,11–0,87 (м, 13H), 0,83 (д, J = 6,5 Гц, 2H).

высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт

очищали хроматографией на силикагеле (5% МеОН в ДХМ) с получением

20

25

[00457]

Стадия

30 [(29Е,31Е,33Е,34Е,39R,40S,41R,42R,44S,46S,49S,51R,52R,62R)-48-(1,4-диоксан-2-илметокси)-51,62-дигидрокси-52-метокси-39,40,41,42,53,54-гексаметил-55,56,57,58,59-пентаоксо-77,78-диокса-64-азатрициклогексатриаконта-29,31,33(53),34(54)-тетраен-49-ил]пропил]-47-метокси-45-циклогексил] N-метил-N-(2-морфолиноэтил)карбамат (**I-99**). К раствору [(40S,42R,44R)-4-[(2R)-2-

6.

[(43S,45R,47R)-4-[(2R)-2-

[(27E,29E,31E,32E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,58R)-47,58-дигидрокси-45,48-диметокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-51,52,53,54,55-пентаоксо-71,72-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(49),32(50)-тетраен-46-ил]пропил]-44-метокси-42-циклогексил] N-метил-N-(2-морфолиноэтил)карбамата (0,4 г, 0,37 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,14 мл, 14,76 ммоль) при $-40\,^{\circ}$ С в атмосфере N_2 , затем добавляли 1,4-диоксан-2-илметанол (0,87 г, 7,38 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч при $-40\,^{\circ}$ С. Затем реакционную смесь выливали в смесь ДХМ и охлажденного льдом водного раствора NaHCO₃, органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (68% CH₃CN в воде) с получением **I-99** (70 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1170,8 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,52–5,80 (м, 4H), 5,61–5,04 (м, 4H), 4,33 (дт, J = 75,6, 73,9 Γ ц, 5H), 3,93–3,03 (м, 26H), 3,00–1,89 (м, 18H), 1,88–1,58 (м, 6H), 1,52–1,18 (м, 11H), 1,14–0,69 (м, 19H).

15 Пример 32. Синтез (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)1-гидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1метилэтил]-18,19-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28тетраен-2,3,10,14,20-пентона (I-97)

[00458] 220 мг **I-11** отделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ, а затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением **I-97** (71,5 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества.

Способ хирального анализа:

колонка: CHIRALPAKIC (IC00CD-TB016)

Размер колонки: 0,46 см внутр. диам. × 15 см длина

Впрыск: 80 мкл

20

25

5

Подвижная фаза: Гексан/EtOH=50/50 (об/об)

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Длина волны: УФ 254 нм

Температура: 35°C

5

15

20

Оборудование для ВЭЖХ: Shimadzu LC-20AT

I-97: ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1036,6 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,48–5,82 (м, 4H), 5,72–5,04 (м, 4H), 4,81–4,50 (м, 5H), 3,97–3,09 (м, 20H), 3,00–2,48 (м, 5H), 2,36–1,86 (м, 7H), 1,83–1,55 (м, 14H), 1,52–1,20 (м, 9H), 1,17–0,61 (м, 19H).

Пример 33. Синтез (25E,27E,29E,30E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,46S,47R,48R,57R)-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-[2-[2-(диметиламино)этокси]этокси]-57-гидрокси-47,48-диметокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-66,67-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-25,27,29(49),30(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (I-95)

[00459] Стадия 1. (23E,25E,27E,28E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,55R)-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-55-гидрокси-43-[2-(2-иодэтокси)этокси]-45,46-диметокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-63,64-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(47),28(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон. К раствору (24E,26E,28E,29E,31R,32S,33R,34R,36S,38S,40S,41S,42R,43R,52R)-41-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-52-гидрокси-40,42,43-триметокси-31,32,33,34,44,45-гексаметил-60,61-диокса-53-азатрициклогексатриаконта-

24,26,28(44),29(45)-тетраен-46,47,48,49,50-пентона (0,5 г, 0,53 ммоль) в ДХМ (10 мл) в атмосфере азота добавляли ТФУ (1,82 г, 15,92 ммоль, 1,23 мл) при –40 °C. Затем добавляли 2-(2-иодэтокси)этанол (2,29 г, 10,61 ммоль) и смесь перемешивали при – 20 °C в течение 3 ч. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл) при 0 °C. Органический слой промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА=1:1) с получением (23E,25E,27E,28E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,55R)-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-

5

25

13H), 0,79–0,69 (M, 1H).

3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-55-гидрокси-43-[2-(2-иодэтокси)этокси]-45,46-диметокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-63,64-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(47),28(48)-тетраен-49,50,51, 52,53-пентона (0,2 г, выход 33%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (ЕІ⁺, *m/z*): 1148,4 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,46–5,97 (м, 4H), 5,71–5,03 (м, 4H), 4,19–4,04 (м, 1H), 3,93–3,53 (м, 7H), 3,50–3,38 (м, 8H), 3,37–3,21 (м, 7H), 3,20–2,97 (м, 6H), 2,96–2,50 (м, 4H), 2,40–2,19 (м, 4H), 2,18–1,85 (м, 6H), 1,82–1,55 (м, 13H), 1,53–1,21 (м, 10H), 1,20–0,81 (м,

[00460] Стадия 2. (25E,27E,29E,30E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,46S,47R,48R,57R)-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-[2-[2-

20 (диметиламино)этокси]этокси]-57-гидрокси-47,48-диметокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-66,67-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-25,27,29(49),30(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон (**I-95**). Раствор (23E,25E,27E,28E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,55R)-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-55-гидрокси-43-[2-(2-иодэтокси)этокси]-

45,46-диметокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-63,64-диокса-56-

азатрициклогексатриаконта-23,25,27(47),28(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (0,3 г, 0,27 ммоль), N-метилметанамина (120 мг, 2,66 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (344 мг, 2,66 ммоль) в ДХМ (5 мл) перемешивали в течение 18 ч при 30 °C. Реакционную смесь разводили ДХМ (10 мл) и промывали насыщенным раствором NH₄Cl (10 мл), водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой, элюируя 50% CH₃CN в воде, с получением **I-95** (70 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1044,7 [M+H]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,81−6,70 (м, 1H), 6,39−5,87 (м, 4H), 5,58−5,39 (м, 2H), 4,50−3,91 (м,

4H), 3,87–3,49 (м, 7H), 3,48–3,35 (м, 7H), 3,34–3,20 (м, 5H), 3,19–2,97 (м, 6H), 2,90–2,76 (м, 6H), 2,69–1,97 (м, 17H), 1,88 –1,40 (м, 11H), 1,37–0,92 (м, 21H), 0,91–0,77 (м, 3H).

5

10

15

Пример 34. Синтез (25E,27E,29E,30E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,46S,48R,49R,58R)-58-гидрокси-48,49-диметокси-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метокси)циклогексил]-1-метилэтил]-36,37,38,39,50,51-гексаметил-45-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-67,68-диокса-59-азатрициклогексатриаконта-25,27,29(50),30(51)-тетраен-52,53,54,55,56-пентона (I-94), (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1-гидрокси-18,19-диметокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.04,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (I-83) и (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30R,32S,35R)-1-гидрокси-18,19-диметокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метокси)циклогексил]-1-метилэтил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-[2-(оксетан-3-илокси)зтокси]-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.04,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3, 10,14,20-пентона (I-82)

[00461] Стадия 1. (25E,27E,29E,30E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,46S,48R,49R,58R)-58-20 гидрокси-48,49-диметокси-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-36,37,38,39,50,51-гексаметил-45-[2-(оксетан3-илокси)этокси]-67,68-диокса-59-азатрициклогексатриаконта-25,27,29(50),30(51)- тетраен-52,53,54,55,56-пентон (**I-94**). К раствору (24E,26E,28E,29E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42S,43S,44R,45R,54R)-54-гидрокси-42,44,45-триметокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-

5

10

15

20

30

метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-33,34,35,36,46,47-гексаметил-62,63-диокса-55-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(46),29(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентона (промежуточное соединение VI, 0,62 г, 0,63 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли 2 2,2трифторуксусную кислоту (1,43 г, 12,57 ммоль, 0,97 мл) по каплям при −55 °C в атмосфере N2. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при -45 °C, добавляли 2-(оксетан-3-илокси)этанол (1,49 г, 12,57 ммоль в ДХМ), и смесь перемешивали в течение 2 ч при -45 °C. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (40 мл) при 0 °C и экстрагировали ДХМ (40 мл). Органический слой промывали водой (40 мл) и солевым раствором (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ЭА:ПЭ=9:1), затем хроматографией с обращенной фазой (элюирование 40% CH₃CN в воде) с получением **I-94** (0,074 г, выход 11%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI $^+$, m/z): 1094,8 [M+H] $^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,45–5,98 (m, 4H), 5,66–4,97 (m, 4H), 4,43–4,78 (m, 5H), 4,31–4,18 (m, 1H), 3,91– 3,69 (M, 4H), 3,67–3,24 (M, 17H), 3,21–2,99 (M, 5H), 2,86–2,50 (M, 3H), 2,30–1,84 (M, 6H), 1,78–1,59 (M, 20H), 1,51 –1,23 (M, 10H), 1,20–1,03 (M, 11H), 0,97–0,84 (M, 8H), 0,78–0,69 (M, 1H).

[00462] Стадия 2. (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1-гидрокси-18,19-диметокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-[2-(оксетан-

И

25 З-илокси)этокси]-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28тетраен-2,3,10,14,20-пентон (**I-83**) (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30R,32S,35R)-1-гидрокси-18,19-

диметокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.04,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентон (**I-82**). 130 мг **I-94** отделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ, а затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением **I-83** (50,8 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества и **I-82** (6,2 мг, выход 5%) в виде белого твердого вещества.

Способ хирального анализа:

Колонка: CHIRALPAKIC (IC00CD-TB016)

Размер колонки: 0,46 см внутр. диам. × 15 см длина

Впрыск: 10 мкл

5 Подвижная фаза: Гексан/ЕtOH=50/50 (об/об)

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Длина волны: УФ 254 нм

Температура: 35°C

Оборудование для ВЭЖХ: Shimadzu-LC-20AD

10 **I-83:** ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1094,7 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,46–5,82 (м, 4H), 5,71–5,02 (м, 4H), 4,81–4,49 (м, 5H), 4,00–3,20 (м, 24H), 3,19–2,98 (м, 5H), 2,95–2,43 (м, 3H), 2,36–1,84 (м, 7H), 1,80–1,56 (м, 13H), 1,52–1,22 (м, 9H), 1,19–0,68 (м, 19H). **I-82:** ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1094,6 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,46–5,84 (м, 4H), 5,78–5,02 (м, 4H), 4,74–4,42 (м, 5H), 3,91–2,79 (м, 29H), 2,72–1,56 (м, 24H), 1,46–0,59 (м, 27H).

Пример 35. Синтез (24E,26E,28E,29E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,47R,48R,57R)-44- (1,4-диоксан-2-илметокси)-47,57-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-гидроксипропокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси- 35,36,37,38,49,50-гексаметил-69,70-диокса-58-азатрициклогексатриаконта- 24,26,28(49),29(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (I-106), (24E,26E,28E,29E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,47R,48R,57R)-44-(1,4-диоксан-2-илметокси)-47,57-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-гидроксипропокси)-3-метоксициклогексатриаконта-24,26,28(49),29(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (I-93) и (24E,26E,28E,29E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44R,45S,47R,48R,57R)-44-(1,4-диоксан-2-илметокси)-47,57-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-гидроксипропокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-35,36,37,38,49,50-гексаметил-69,70-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-

24,26,28(49),29(50)-тетраен-51,52,53,54, 55-пентона (І-92)

[00463] Стадия 1. 3-(2-бензилоксиэтокси)оксетан. К раствору оксетан-3-ола (10 г, 135 ммоль) в ДМФА (160 мл) добавляли гидрид натрия (3,24 г, 135 ммоль) при 0 °С, полученный раствор перемешивали при этой температуре в течение 30 мин, затем добавляли 2-бромэтоксиметилбензол (43,55 г, 202,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С на бане с ледяной водой, затем нагревали до к.т. и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию гасили 1200 мл NH₄Cl (насыщ., водн.), экстрагировали этилацетатом (2×120 мл), органические слои объединяли и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с ПЭ/ЭА (8:1) с получением 3-(2-бензилоксиэтокси)оксетана (16,4 г, выход 58%) в виде бесцветной жидкости. ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 231 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,41–7,23 (м, 6H), 4,79–4,70 (м, 2H), 4,68–4,52 (м, 6H), 3,62–3,53 (м, 4H).

[00464] Стадия 2. 2-(оксетан-3-илокси)этанол. К раствору 3-(2-бензилоксиэтокси)оксетана (4 г, 19,21 ммоль) в МеОН (20 мл) добавляли палладий (10% на углероде) (2,04 г, 19,21 ммоль) в атмосфере N_2 . Раствор перемешивали в атмосфере H_2 при 40 °C в течение ночи, затем фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (ПЭ: ЭА = 1: 5) с получением 2-(оксетан-3-илокси)этанола (2,1 г, выход 93%) в виде бесцветной жидкости. 1 H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,79 (тд, J = 5,8, 2,1 Гц, 2H), 4,62 (дт, J = 10,2, 4,9 Гц, 3H), 3,80–3,69 (м, 2H), 3,52–3,44 (м, 2H), 2,36 (с, 1H).

5

10

15

20

30

[00465] Стадия 3. 1,4-диоксан-2-илметанол. Смесь 2-(оксетан-3-илокси)этанола (4 г, 33,86 ммоль) и HND-8 (1,2 г) в ТГФ (60 мл) перемешивали при 50 °С в течение 3 ч. Смесь фильтровали и концентрировали с получением 1,4-диоксан-2-илметанола (3,66 г, выход 92%) в виде бесцветного масла. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,86–3,42 (м, 9H), 1,98 (c, 1H).

Стадия 4. 2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтилтрифторметансульфонат. К [00466] раствору 2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтанола (7 г, 23,3 ммоль) и DIЭА (4,52 г, N_2 ДXM (20 мл) при 0 °C в атмосфере добавляли 34,95 ммоль) в трифторметилсульфонил трифторметансульфонат (7,23 г, 25,63 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч, затем разводили ДХМ (150 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (50 мл), водой (50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 2-[третбутил(дифенил)силил]оксиэтил трифторметансульфоната в виде коричневого масла. Его использовали без дополнительной очистки. 1 Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,68–7,65 (м, 4H), 7,47–7,38 (м, 6H), 4,59–4,53 (м, 2H), 3,94–3,86 (м, 2H), 1,07 (д, J = 5,4 Γ ц, 9H).

[00467] Стадия 5. (35E,37E,39E,40E,46R,47S,48R,49R,51S,53S,55S,56S,57R,58R,67R)56-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтокси]-3метоксициклогексил]-1-метилэтил]-57,67-дигидрокси-55,58-диметокси46,47,48,49,59,60-гексаметил-77,78-диокса-69-азатрициклогексатриаконта35,37,39(59),40(60)-тетраен-61,62,63,64,65-пентон. Смесь рапамицина (2 г, 2,19 ммоль),

2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил трифторметансульфоната (9,46 г, 21,88 ммоль) и N-этил-N-изопропил-пропан-2-амина (3,39 г, 26,25 ммоль) в толуоле (20 мл) перемешивали при 58 °C в течение 18 ч, затем выливали в холодный насыщенный NaHCO₃ (150 мл). Его экстрагировали EtOAc (200 мл) и органический слой промывали водой (150 мл \times 3) и солевым раствором (150 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле

```
(\Pi \ni : \ni A = 3:1)
                                                c
                                                                               получением
      (35E,37E,39E,40E,46R,47S,48R,49R,51S,53S,55S,56S,57R,58R,67R)-56-[(1R)-2-
      [(1S,3R,4R)-4-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтокси]-3-метоксициклогексил]-1-
      метилэтил]-57,67-дигидрокси-55,58-диметокси-46,47,48,49,59,60-гексаметил-77,78-
 5
      диокса-69-азатрициклогексатриаконта-35,37,39(59),40(60)-тетраен-61,62,63,64,65-
      пентона в виде желтого твердого вещества. ИЭР-МС (EI^+, m/z):1218,6 [M+Na]^+.
                Стадия 6. (22E,24E,26E,27E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,43R,44R,53R)-
      43,53-дигидрокси-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-гидроксипропокси)-3-
      метоксициклогексил]-1-метилэтил]-41,44-диметокси-32,33,34,35,45,46-гексаметил-
10
      63,64-диокса-54-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(45),27(46)-тетраен-47,48,49,50,51-
      пентон. К раствору (35E,37E,39E,40E,47R,48S,49R,50R,52S,54S,56S,57S,58R,59R,68R)-
      57-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[3-[трет-бутил(дифенил)силил]оксипропокси]-3-
      метоксициклогексил]-1-метилэтил]-58,68-дигидрокси-56,59-диметокси-
      47,48,49,50,60,61-гексаметил-78,79-диокса-70-азатрициклогексатриаконта-
15
      35,37,39(60),40(61)-тетраен-62,63,64,65,66-пентона (3,46 г, 2,86 ммоль) в ТГФ (70 мл)
      при 0 °C добавляли пиридин·HF (2,26 г, 28,58 ммоль). Смесь перемешивали при 30 °C в
      течение 3 ч, затем охлаждали до 0 °C, гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>
      (20 мл) и экстрагировали ЭА (30 мл). Органический слой промывали водой (100 мл) и
      солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и
20
      концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА = 2:3) с
                    (22E,24E,26E,27E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,43R,44R,53R)-43,53-
      получением
      дигидрокси-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-гидроксипропокси)-3-метоксициклогексил]-1-
      метилэтил]-41,44-диметокси-32,33,34,35,45,46-гексаметил-63,64-диокса-54-
      азатрициклогексатриаконта-22,24,26(45),27(46)-тетраен-47,48,49,50,51-пентона в виде
25
      светло-желтого твердого вещества. ИЭР-МС (EI^+, m/z):994,5 [M+Na]^+.
                Стадия 7. (24E,26E,28E,29E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,47R,48R,57R)-44-
      (1,4-диоксан-2-илметокси)-47,57-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-
      гидроксипропокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-35,36,37,38,49,50-
      гексаметил-69,70-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(49),29(50)-тетраен-
30
      51,52,53,54,55-пентон
                                          (I-106).
                                                                 К
                                                                                  раствору
      (22E,24E,26E,27E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,43R,44R,53R)-43,53-дигидрокси-
      42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-гидроксипропокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-
      41,44-диметокси-32,33,34,35,45,46-гексаметил-63,64-диокса-54-
      азатрициклогексатриаконта-22,24,26(45),27(46)-тетраен-47,48,49,50,51-пентона (0,6 г.
```

0,62 ммоль) и 1,4-диоксан-2-илметанола (2,19 г, 18,51 ммоль) в ДХМ (40 мл) при –40 °С в атмосфере N_2 добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (2,81 г, 24,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при –10 °С, затем промывали ледяным насыщенным раствором NaHCO₃ (100 мл), водой (100 мл × 3) и солевым раствором (100 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой, элюируя 65% CH_3CN в воде, с получением **I-106**. ИЭР-МС (EI^+ , m/z):1080,4 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,44–5,89 (м, 4H), 5,61–5,37 (м, 2H), 5,31–5,12 (м, 2H), 4,79 (д, J=18,7 Гц, 1H), 4,29 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,95–3,53 (м, 11H), 3,53–3,27 (м, 9H), 3,27–2,96 (м, 5H), 2,71 (с, 1H), 2,58 (д, J=13,9 Гц, 1H), 2,34 (д, J=11,8 Гц, 2H), 2,08 (с, 3H), 1,87–1,57 (м, 20H), 1,47 (дд, J=22,8, 10,6 Гц, 3H), 1,26–0,77 (м, 19H), 0,70 (дд, J=23,6, 12,0 Гц, 1H).

[00470] Стадия 8. (24Е,26Е,28Е,29Е,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,47R,48R,57R)-44-(1,4-диоксан-2-илметокси)-47,57-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-

15 гидроксипропокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-35,36,37,38,49,50-гексаметил-69,70-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(49),29(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон (**I-93**) и

(24E,26E,28E,29E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44R,45S,47R,48R,57R)-44-(1,4-диоксан-2-илметокси)-47,57-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-гидроксипропокси)-3-

20 метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-35,36,37,38,49,50-гексаметил-69,70-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(49),29(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон (**I-92**). 240 мг **I-106** разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ, а затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (9% МеОН в смеси ДХМ: ПЭ: ЭА = 3: 3: 1) с получением **I-93** (45 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества и **I-92** (25 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества.

Способ хирального анализа:

Колонка: CHIRALPAKIC (IC00CD-TB016)

Размер колонки: 0,46 см внутр. диам. × 15 см длина

Впрыск: 100 мкл

5

10

30 Подвижная фаза: Гексан/EtOH=60/40 (об/об)

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Длина волны: УФ 254 нм

Температура: 35 °С.

Оборудование для ВЭЖХ: Shimadzu LC-20AT

I-93: ИЭР-МС (EI⁺, m/z):1080,8 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,37–5,74 (м, 4H), 5,51–5,00 (м, 4H), 4,10 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 3,86–3,44 (м, 14H), 3,40–2,90 (м, 15H), 2,82–2,45 (м, 3H), 2,34–1,34 (м, 24H), 1,30–1,10 (м, 7H), 1,05–0,53 (м, 19H).

I-92: ИЭР-МС (EI⁺, m/z):1080,7 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,46–5,88 (м, 4H), 5,70–5,06 (м, 4H), 4,23 (т, J = 32,2 Гц, 2H), 4,01–3,52 (м, 12H), 3,52–2,88 (м, 16H), 2,78–1,98 (м, 9H), 1,92–1,72 (м, 8H), 1,51–1,20 (м, 17H), 1,14–0,60 (м, 19H).

Пример 36. Синтез (27E,29E,31E,32E,39R,40S,41R,42R,44S,46S,49S,51R,52R,62R)-51,62-дигидрокси-52-метокси-49-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-[3-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пропокси]циклогексил]-1-метилэтил]-39,40,41,42,53,54-гексаметил-48-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-74,75-диокса-63-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(53),32(54)-тетраен-55,56,57,58,59-пентона (I-91)

Промежуточное соединение II

5

10

15 **[00471]** Стадия 1. (26E,28E,30E,31E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,58R)-47,58-дигидрокси-45,48-диметокси-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-[3-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пропокси]циклогексил]-1-метилэтил]-36,37,38,39,49,50-гексаметил-69,70-диокса-59-азатрициклогексатриаконта-26,28,30(49),31(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон. Раствор промежуточного соединения II (2,9 г, 2,68 ммоль), 2-окса-6-азаспиро[3,3]гептана (0,797 г, 8,04 ммоль, 0,123 мл) и N-этил-N-изопропил-пропан-2-амина (1,04 г, 8,04 ммоль, 1,40 мл) в ДХМ (50 мл) перемешивали в течение 20 ч при 22 °C. Реакционную смесь разводили ДХМ (10 мл) и промывали насыщенным

раствором NH₄Cl (10 мл \times 3), водой (10 мл \times 3) и солевым раствором (10 мл \times 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой, элюируя 50% CH₃CN в воде, с получением (26E,28E,30E,31E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,58R)-47,58-дигидрокси-45,48-диметокси-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-[3-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пропокси]циклогексил]-1-метилэтил]-36,37,38,39,49,50-гексаметил-69,70-диокса-59-азатрициклогексатриаконта-26,28,30(49),31(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (1,5 г, выход 53%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI+, m/z): 1053,8 [M+H] $^+$, T = 1,882 мин, чистота 100%, 254 нм.

5

30

[00472] Стадия 2. (26E,28E,30E,31E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,58R)-10 47,58-дигидрокси-45,48-диметокси-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-[3-(2-окса-6азаспиро[3.3] гептан-6-ил) пропокси] циклогексил]-1-метилэтил]-36,37,38,39,49,50гексаметил-69,70-диокса-59-азатрициклогексатриаконта-26,28,30(49),31(50)-тетраен-К 51,52,53,54,55-(I-91).пентон раствору (26E,28E,30E,31E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,58R)-47,58-дигидрокси-15 45,48-диметокси-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-[3-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пропокси]циклогексил]-1-метил-этил]-36,37,38,39,49,50-гексаметил-69,70-диокса-59-азатрициклогексатриаконта-26,28,30(49),31(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (0,5 г, 0,47 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли по каплям 2,2,2-трифторуксусную кислоту 20 $(1,89\ \Gamma,\ 16,61\ \text{ммоль},\ 1,28\ \text{мл})\ \text{при}\ -55\ ^{\circ}\text{C}\ \text{в}\ \text{атмосфере}\ \text{N}_{2}.$ Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при -45 °C, затем добавляли 2-(оксетан-3илокси) этанол (1,12 г, 9,49 ммоль в ДХМ) и реакционную смесь перемешивали еще 2 ч при -20 °C. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (40 мл) при 0 °С и экстрагировали ДХМ (40 мл). Органический слой промывали водой (40 мл) и 25 солевым раствором (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой, элюируя 40% CH₃CN в воде (0,01% HCOOH), с получением **I-91** (0,06 г, выход 11%) в виде

белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI $^+$, m/z): 1139,8 [M+H] $^+$, T = 1,814 мин, чистота 98%, 254 нм. 1 Н ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 6,40–5,95 (м, 4H), 5,54–5,12 (м, 4H), 4,85 (ушир., 4H), 4,79–4,54 (м, 5H), 4,45–4,03 (м, 6H), 3,94–3,64 (м, 4H), 3,57–3,19 (м, 15H), 3,13–2,95 (м, 6H), 2,77–2,13 (м, 6H), 2,03–1,56 (м, 27H), 1,53–1,37 (м, 5H), 1,38–081 (м, 33H), 0,69–0,61 (м, 3H).

Пример 37. Синтез (24E,26E,28E,29E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46R,47R,56R)-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-56-гидрокси-46,47-диметокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-44-[2-[2-(метиламино)этокси]этокси]-65,66-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(48),29(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентона (I-90)

[00473] Стадия 1. (23E,25E,27E,28E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,55R)-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-55-гидрокси-43-[2-(2-иодэтокси)]-45,46-диметокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-63,64-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(47),28(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон. К раствору промежуточного соединения I (2,9 г, 2,68 ммоль) в ДХМ (10 мл) в атмосфере азота добавляли ТФУ (1,82 г, 15,92 ммоль, 1,23 мл) при –40 °C. Затем добавляли 2-(2-иодэтокси)]-1-метил-1-м

[00474] Стадия 2. (24E,26E,28E,29E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46R,47R,56R)-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-56-гидрокси-46,47-

диметокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-44-[2-[2-(метиламино)этокси]этокси]-65,66диокса-58-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(48),29(49)-тетраен-50,51,52,53,54пентон (І-90). Раствор (23E,25E,27E,28E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,55R)-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3,4-диметоксициклогексил]-1-метилэтил]-55-гидрокси-43-[2-(2иодэтокси)этокси]-45,46-диметокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-63,64-диокса-56азатрициклогексатриаконта-23,25,27(47),28(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (0,38 г, 0,34 ммоль), метанамина (0,105 г, 3,37 ммоль, 0,117 мл) и N-этил-N-изопропил-пропан-2-амина (0,436 г, 3,37 ммоль, 0,588 мл) в ДХМ (8 мл) перемешивали в течение 24 ч при 22 °C. Реакционную смесь разводили ДХМ (10 мл) и промывали насыщенным 10 раствором NH_4Cl (10 мл \times 3), водой (10 мл \times 3) и солевым раствором (10 мл \times 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой, элюируя 50% СН₃CN в воде, с получением І-90 (55 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества.

15 Пример 38. Синтез

5

- (23Е,25Е,27Е,28Е,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41R,42S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45метокси-32,33,34,35,46,47-гексаметил-41-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-65,66диокса-55-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(46),28(47)-тетраен-48,49,50,51,52пентона (І-88), (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18дигидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1метилэтил]-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-[2-(оксетан-3илокси)этокси]-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.04,9]гексатриаконта-16,24,26,28тетраен-2,3,10,14,20-пентона (І-72) и
- 25 (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30R,32S,35R)-1,18-дигидрокси-12-[(1R)-2 -[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-11,36-диокса-4азатрицикло[30.3.1.04,9] гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (І-71)

Стадия 1. (23E,25E,27E,28E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41R,42S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1метилэтил]-45-метокси-32,33,34,35,46,47-гексаметил-41-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-65,66-диокса-55-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(46),28(47)-тетраен-48,49,50,51,52пентон (І-88). К раствору рапамицина (0,5 г, 0,547 ммоль) в ДХМ (10 мл) в атмосфере азота добавляли ТФУ (1,87 г, 16,41 ммоль) при -40°C, а затем 2-(оксетан-3илокси)этанол (1,29 г, 10,94 ммоль) и смесь перемешивали при −20 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл) при 0 °C. Органический слой промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой, элюируя 80% CH₃CN в воде, с получением **I-88** (120 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI $^+$, m/z): 1022,7 [M+Na] $^+$. ¹H ЯМР (400 MΓ_II, CDCl₃) δ 6,42–5,88 (M, 4H), 5,58–5,08 (M, 4H), 4,83–4,54 (M, 5H), 4,35–3,93 (M, 2H), 3,91–3,68 (M, 3H), 3,53–3,21 (M, 13H), 2,99–2,41 (M, 5H), 2,38–1,87 (M, 7H), 1,85–1,58 (M, 13H), 1,55–1,17 (M, 11H), 1,16–0,82 (M, 17H), 0,80–0,63 (M, 1H). Стадия 2. (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-

5

10

15

20 метилэтил]-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.04,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен2,3,10,14,20-пентон (І-72)

(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30R,32S,35R)-1,18-дигидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-11,36-диокса-4-

азатрицикло[30.3.1.04,9] гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентон (**I-71**). 200 мг **I-88** отделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ, а затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением **I-72** (31 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества и **I-71** (18 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества.

Способ хирального анализа:

10 Колонка: CHIRALPAKIC-3 (IC30CE-NJ008)

Размер колонки: 0,46 см внутр. диам. × 25 см длина

Впрыск: 10 мкл

Подвижная фаза: гексан/ЕtOH=50/50 (об/об)

Скорость потока: 1,0 мл/мин

15 Длина волны: УФ 254 нм

Температура: 35°С

Оборудование для ВЭЖХ: Shimadzu LC-20AT

I-72: ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1022,3 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,37–5,77 (м, 4H), 5,51–4,99 (м, 4H), 4,77–4,45 (м, 5H), 4,12 (дд, J=13.5, 6.1 Гц, 1H), 3,84–3,58 (м, 3H), 3,54–2,99 (м, 15H), 2,93–2,48 (м, 5H), 2,34–1,63 (м, 14H), 1,49–1,10 (м, 14H), 1,08–0,71 (м, 19H), 0,59 (дт, J=16.8, 8.4 Гц, 1H).

I-71: ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1022,3 [M+Na]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,44–5,86 (м, 4H), 5,66–4,99 (м, 4H), 4,77–4,46 (м, 5H), 4,25–3,59 (м, 5H), 3,55–3,02 (м, 15H), 2,96–1,83 (м, 13H), 1,81–1,59 (м, 10H), 1,46–1,10 (м, 10H), 1,08–0,48 (м, 19H).

25

30

20

5

Пример 39. Синтез (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-диметилфосфорилокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-1,18-дигидрокси-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.04,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (I-89)

[00477] К раствору

5

10

15

(23E,25E,27E,28E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41R,42S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-32,33,34,35,46,47-гексаметил-41-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-65,66-диокса-55азатрициклогексатриаконта-23,25,27(46),28(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентона (**I -88**) (0,290 г, 0,290 ммоль) в ДХМ (7 мл) добавляли 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпиридин (0,447 г, 2,17 ммоль) при $0 \, ^{\circ}\text{C}$, а затем диметилфосфинхлорид (0,16 г, 1,45 ммоль) в ДХМ (2 мл). Полученный раствор перемешивали при 0 °C в течение 7 ч, затем разводили ДХМ, промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл), 0,5 н. водным раствором HCl, водой (30 мл), солевым раствором (50 мл), затем органический слой Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографией на силикагеле (МеОН в ПЭ:ЭА:ДХМ (3:3:10) от 0 до 15%), затем хроматографией с обращенной фазой (60% СН₃CN в воде) с получением **I-89** (0,13 г, выход 42%) в виде белого твердого вещества.

Пример 40. Синтез (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,23S,26R,27R,34aS)-27-гидрокси-3-((R)-1-((1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил)пропан-2-ил)-9,10-диметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-21-(2-(оксетан-3-илокси)этокси)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34а-гексадекагидро-3H-23,27-эпоксипиридо[2,1-с][1]окса[4]азациклогентриаконтин-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-пентаона (I-87)

(3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,23S,26R,27R,34aS)-27-[00478] Стадия гидрокси-3-((R)-1-((1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил)пропан-2ил)-9,10-диметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-21-(2-(оксетан-3 -илокси)этокси)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34а-гексадекагидро-3H-23,27эпоксипиридо[2,1-с][1]окса[4]азациклогентриаконтин-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-пентаон (I-87). К раствору промежуточного соединения V (0,66 г, 0,679 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (3,1 г, 27,15 ммоль, 2,09 мл) при -50 °C. Через 10 минут добавляли 2-(оксетан-3-илокси) этанол (2,41 г, 20,37 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) и смесь перемешивали при 0 °C в течение 5 ч. Добавляли ДХМ и водный раствор NaHCO₃, органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой получением I-87 (129,4 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI^{+} , m/z): 1080,6 [M+Na]⁺. ¹H 9MP (500 MF4, CDCl₃) δ 6,46–5,93 (M, 4H), 5,65–5,01 (M, 4H), 4,82-4,15 (M, 4H), 3,92-3,54 (M, 9H), 3,51-3,07 (M, 16H), 2,95-2,48 (M, 3H), 2,37-1,83 (M, 6H), 1,82-1,46 (M, 19H), 1,44-1,21 (M, 7H), 1,17-0,81 (M, 18H), 0,74 (Γ , J=11,9 Γ II, 1H).

5

10

15

20

Пример 41. Синтез (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-диметилфосфорилокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-1,18-дигидрокси-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-(2-тетрагидропиран-4-илоксиэтокси)-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.04,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (I-86)

(25E,27E,29E,30E,34R,35S,36R,37R,40S,42S,45S,46R,47R,56R)-[00479] 1. Стадия 46,56-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1метилэтил]-47-метокси-34,35,36,37,48,49-гексаметил-44-(2-тетрагидропиран-4илоксиэтокси)-67,68-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-25,27,29(48),30(49)тетраен-50,51,52,53,54-пентон. К раствору рапамицина (0,5 г, 0,547 ммоль) и 2тетрагидропиран-4-илоксиэтанола (2,4 г, 16,41 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли 2,2,2трифторуксусную кислоту (2,49 г, 21,88 ммоль) при 0 °C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч, затем промывали холодным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл), водой (10 мл \times 3) и солевым раствором (10 мл \times 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой, элюируя 70% СН₃CN в воде, с (25E,27E,29E,30E,34R,35S,36R,37R,40S,42S,45S,46R,47R,56R)-46,56получением дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-34,35,36, 37,48,49-гексаметил-44-(2-тетрагидропиран-4-илоксиэтокси)-67,68-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-25,27,29(48),30(49)-тетраен-50,51, 52,53,54-пентона (175 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (ЕІ+, m/z):1050,6 [M+Na]⁺.

5

10

15

20

[00480] Стадия 2. (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-диметилфосфорилокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-

1,18-дигидрокси-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-(2-тетрагидропиран-4илоксиэтокси)-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28тетраен-2,3,10,14,20-пентон (I-86). К раствору (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-1,18-дигидрокси-12-[(1R)-5 2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-(2-тетрагидропиран-4-илоксиэтокси)-11,36-диокса-4азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}] гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (0,25 г, 0,24 ммоль) в ДХМ (9 мл) добавляли 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпиридин (0,37 г, 1,82 ммоль) и [хлор(метил)фосфорил]метан (0,137 г, 1,22 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 0 °С в 10 атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 6 ч, затем разводили ДХМ (30 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл), 0,5 н. водным раствором HCl, водой (30 мл), солевым раствором (50 мл), затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (МеОН в ПЭ:ЭА:ДХМ (3:3:10) от 0 до 15%) с 15 получением І-86 (130 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (ЕІ⁺, m/z):1126,4 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,53–5,81 (м, 4H), 5,6–5,12 (м, 4H), 4,33-3,70 (M, 7H), 3,65-2,90 (M, 16H), 2,84-1,97 (M, 8H), 1,95-1,17 (M, 36H), 1,14-0,63 (M, 19H).

20 [00481] Пример 42. Синтез (24Е,26Е,28Е,29Е,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,46R,47R,56R)-43-[[(2S)-1,4-диоксанметокси]-46,56-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-2-ил] метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-34,35,36,37,48,49-гексаметил-68,69диокса-57-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(48),29(49)-тетраен-50,51,52,53,54-25 пентона (І-110), (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-30-[[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метокси]-1,18-дигидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4азатрицикло[30.3.1.04,9] гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (І-30 85) и (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30R,32S,35R)-30-[[(2S)-1,4диоксан-2-ил]метокси]-1,18-дигидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-

азатрицикло[30,3.1.04,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (I-84)

5

10

15

20

Стадия 1. (24E,26E,28E,29E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,46R,47R,56R)-43-[00482] [[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метокси]-46,56-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-34,35,36,37,48,49гексаметил-68,69-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(48),29(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентон (**I-110**). К раствору эверолимуса (1 г, 1,04 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляли по каплям 2,2,2-трифторуксусную кислоту (2,38 г, 20,88 ммоль, 1,61 мл) при -55 °C в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при -45 °C, затем добавляли [(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метанол (0,493 г, 4,17 ммоль) в ДХМ и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при -20 °C. Смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (80 мл) при 0 °C и экстрагировали ДХМ (80 мл). Органический слой промывали водой (80 мл) и солевым раствором (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой, затем повторно очищали хроматографией на силикагеле (100% ЭА) с получением І-110 (65 мг, выход 6%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1066,4 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,39–5,92 (м, 4H), 5,56–4,81 (M, 5H), 4,26–3,98 (M, 2H), 3,84–3,68 (M, 9H), 3,62–3,53 (M, 3H), 3,48–3,04 (M, 15H), 2,87–2,55 (M, 4H), 2,35–1,83 (M, 7H), 1,79–1,38 (M, 27H), 1,34–1,22 (M, 7H), 1,18-0,79 (M, 19H), 0,76-0,67 (M, 1H).

Стадия 2. (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-[00483] метокси]-1,18-дигидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-30-[[(2S)-1,4-диоксан-2-ил] гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-19-метокси-15,17,21,23,29,35гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.04,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-5 2,3,10,14,20-пентон (I-85)И (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30R,32S,35R)-30-[[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метокси]-1,18-дигидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4азатрицикло[30.3.1.04,9] гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентон (**I-84**). 10 110 мг (І-110) разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ, а затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением І-85 (32,2 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества и І-84 (12 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества.

Способ хирального анализа:

15

25

30

Колонка: CHIRALPAKIC (IC00CD-TB016)

Размер колонки: 0,46 см внутр. диам. × 15 см длина

Впрыск: 20 мкл

Подвижная фаза: Гексан/EtOH=50/50 (об/об)

Скорость потока: 1,0 мл/мин

20 Длина волны: УФ 254 нм

Температура: 35°C

Оборудование для ВЭЖХ: Shimadzu LC-20AT

I-85: ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1066,3 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,42–5,82 (м, 4H), 5,59–5,07 (м, 4H), 4,81 (с, 1H), 4,17 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 3,89–3,53 (м, 15H), 3,47–3,01 (м, 16H), 2,90–2,52 (м, 3H), 2,41–1,85 (м, 8H), 1,82–1,42 (м, 8H), 1,39–1,18 (м, 10H), 1,15–0,61 (м, 19H).

I-84: ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1066,3 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,42–5,86 (м, 4H), 5,59–5,07 (м, 4H), 4,30–3,95 (м, 3H), 3,87–3,03 (м, 28H), 2,97–1,71 (м, 21H), 1,52–1,17 (м, 14H), 1,13–0,64 (м, 19H).

Пример 43. Синтез (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-1-гидрокси-18,19-диметокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метокси)циклогексил]-1-метилэтил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-[2-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]этокси]-11,36-диокса-4-

азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}] гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (I-81), (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1-гидрокси-18,19-диметокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-

метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-[2-[2-

5 (оксетан-3-илокси)этокси]этокси]-11,36-диокса-4-

10

15

20

азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (I-

[00484] Стадия 1. (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-1-гидрокси-18,19-диметокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метокси)циклогексил]-1-метилэтил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-[2-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]этокси]-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентон (**I-81**). К раствору промежуточного соединения VI (0,5 г, 0,507 ммоль) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1,16 г, 10,14 ммоль, 0,78 мл) при –55 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при –45 °С, затем при той же температуре добавляли 2-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]этанол (1,64 г, 10,14 ммоль) в ДХМ. Смесь нагревали до 0 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (40 мл) при 0 °С и экстрагировали ДХМ (40 мл). Органический слой промывали водой (40 мл) и солевым раствором (40 мл), сушили над

безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (100% ЭА) и повторно очищали хроматографией с обращенной фазой, элюируя 60% СН₃CN в воде, с получением **I-81** (0,03 г, выход 5%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (ЕІ $^+$, m/z): 1138,7 [M+Na] $^+$. 1 H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,45–6,00 (м, 4H), 5,54–5,08 (м, 4H), 4,78–4,57 (м, 5H), 4,45–4,30 (м, 1H), 3,88–3,79 (м, 4H), 3,70–3,50 (м, 9H), 3,47–3,42 (м, 4H), 3,38–3,30 (м, 5H), 3,28–3,23 (м, 3H), 3,22–3,03 (м, 5H), 2,75–2,50 (м, 2H), 2,31–1,84 (м, 6H), 1,76–1,48 (м, 18H), 1,53–1,21 (м, 10H), 1,18–1,04 (м, 11H), 0,98–0,83 (м, 8H), 0,80–0,67 (м, 2H).

гидрокси-18,19-диметокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-[2-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]этокси]-11,36-диокса-4-азатрицикло[$30.3.1.0^{4,9}$]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентон (1-69). 100 мг 1-81 разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ, а затем с помощью хроматографии на силикагеле с получением 1-69 (25 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2. (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1-

Способ хирального анализа:

Колонка: CHIRALPAKIC (IC00CE-BN011)

Размер колонки: 0,46 см внутр. диам. × 25 см длина

20 Впрыск: 50 мкл

5

10

15

25

Подвижная фаза: Гексан/ЕtOH=50/50 (об/об)

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Длина волны: УФ 254 нм

Температура: 35°C

Оборудование для ВЭЖХ: Shimadzu LC-20AT

I-69: ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1138,3 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,42–5,73 (м, 4H), 5,72–4,98 (м, 4H), 4,72–4,47 (м, 5H), 3,94–2,92 (м, 32H), 2,90–2,39 (м, 3H), 2,33–1,49 (м, 17H), 1,47–1,13 (м, 12H), 1,07–0,57 (м 20H).

30 Пример 44. Синтез (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-1-гидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-18,19-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-[2-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]этокси]-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10, 14,20-пентона (I-80) и

(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1-гидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-18,19-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-[2-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]этокси]-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (I-62)

5

10

15

20

[00486] Стадия (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-1гидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1метилэтил]-18,19-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-[2-[2-(оксетан-3илокси)этокси]-11,36-диокса-4-азатрицикло $[30.3.1.0^{4.9}]$ гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентон (**I-80**). К раствору промежуточного соединения V (0,6 г, 0,62 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли ТФУ (2,11 г, 18,51 ммоль, 1,43 мл) при – 40 °С в атмосфере N_2 , затем добавляли 2-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]этанол (2 г, 12,34 ммоль) и смесь перемешивали при −20 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в раствор насыщенного (водн.) раствора NaHCO₃ (20 мл) при 0 °C и экстрагировали ДХМ (20 мл). Органический слой промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой с получением I-80 (50 мг, выход 7%) в виде светло-желтого твердого вещества. ИЭР-МС (EI $^+$, m/z): 1124,7 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,46–5,97 (м, 4H), 5,73–5,03 (м, 4H), 4,70–4,54 (м,

5H), 4,50–4,12 (M, 2H), 3,93–3,73 (M, 3H), 3,72–3,50 (M, 8H), 3,49–3,03 (M, 13H), 2,98–2,51 (M, 4H), 2,38–1,87 (M, 7H), 1,83–1,55 (M, 17H), 1,54–1,15 (M, 10H), 1,14–0,81 (M, 17H), 0,80–0,68 (M, 1H).

[00487] Стадия 2. (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1-гидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-18,19-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-[2-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]этокси]-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10, 14,20-пентон (**I-62**). 129 мг **I-80** отделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ, а затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением **I-62** (30,6 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества. Способ хирального анализа:

Колонка: CHIRALPAKIC (IC00CD-TB016)

Размер колонки: 0,46 см внутр. диам. × 15 см длина

Впрыск: 10 мкл

15 Подвижная фаза: Гексан/EtOH=50/50 (об/об)

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Длина волны: УФ 254 нм

Температура: 35°C

Оборудование для ВЭЖХ Shimadzu-LC-20AD

I-62: ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1124,3 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,51–5,80 (м, 4H), 5,73–5,03 (м, 4H), 4,86–4,53 (м, 5H), 3,99–3,03 (м, 31H), 2,99–2,50 (м, 4H), 2,40–1,83 (м, 10H), 1,82–1,44 (м, 9H), 1,43–1,18 (м, 9H), 1,18–0,67 (м, 19H).

Пример 45. Синтез (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-30[[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метокси]-1,18-дигидрокси-19-метокси-12-[(1R)-2[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10, 14,20-пентона (I76), (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-30-[[(2S)-1,430 диоксан-2-ил]метокси]-1,18-дигидрокси-19-метокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-15,17,21,23,29,35гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28тетраен-2,3,10,14,20-пентона (I-66) и
(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30R,32S,35R)-30-[[(2S)-1,4-

диоксан-2-ил]метокси]-1,18-дигидрокси-19-метокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (I-65)

5

10

15

20

Стадия 1. (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-30-[00488] [[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метокси]-1,18-дигидрокси-19-метокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метил-этил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}] гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14, 20-пентон (I-76). К раствору промежуточного соединения III (0,5 г, 0,51 ммоль) в ДХМ (40 мл) по каплям добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1,17 г, 10,29 ммоль) при -55 °C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем при той же температуре добавляли [(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метанол (1,03 г, 8,74 ммоль в ДХМ). Реакционную смесь нагревали в течение 2 ч до -10 °C, затем выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (40 мл) при 0 °C и экстрагировали ДХМ (50 мл). Органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ЭА 100%), затем хроматографией с обращенной фазой, элюируя 65% CH₃CN в воде, с получением **I-76** (0,08 г, выход 15%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI $^+$, m/z): 1080,7 [M+Na] $^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,39-5,92 (M, 4H), 5,56-4,81 (M, 5H), 4,28-3,98 (M, 3H), 3,90-3,68 (M, 9H), 3,65-3,28 (M,

16H), 3,26–2,97 (M, 5H), 2,88–2,46 (M, 4H), 2,35–1,91 (M, 6H), 1,89–1,60 (M, 18H), 1,55–1,16 (M, 10H), 1,14–0,83 (M, 18H), 1,76–0,65 (M, 1H).

[00489] Стадия 2. (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-30-[[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метокси]-1,18-дигидрокси-19-метокси-12-[(1R)-2-

[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта16,24,26,28-тетраен-2,3,10, 14,20-пентон (**I-66**) и
(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30R,32S,35R)-30-[[(2S)-1,4-диоксан2-ил]метокси]-1,18-дигидрокси-19-метокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентон (**I-65**).

155 мг **I-76** отделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ, а затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением **I-66** (33,2 мг, выход 21,42%) в виде белого твердого вещества и **I-65** (13,8 мг, выход 9%) в виде белого твердого

15 вещества.

Способ хирального анализа:

Колонка: CHIRALPAKIC (IC00CD-TB016)

Размер колонки: 0,46 см внутр. диам. × 15 см длина

Впрыск: 10 мкл

20 Подвижная фаза: Гексан/EtOH=50/50 (об/об)

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Длина волны: УФ 254 нм

Температура: 35°C

Оборудование для ВЭЖХ: Shimadzu-LC-20AD

I-66: ИЭР-МС (ЕІ⁺, *m/z*): 1080,4 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,43–5,82 (м, 4H), 5,60–5,07 (м, 4H), 4,82 (с, 1H), 4,17 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 3,88–3,00 (м, 31H), 2,88–2,51 (м, 3H), 2,40–1,68 (м, 13H), 1,55–1,30 (м, 8H), 1,29–1,15 (м, 7H), 1,14–0,62 (м, 19H). **I-65:** ИЭР-МС (ЕІ⁺, *m/z*): 1080,4 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,45–5,87 (м, 4H), 5,71–5,10 (м, 4H), 4,10 (дд, *J* = 85,6, 30,3 Гц, 3H), 3,86–2,83 (м, 30H), 2,82–1,71 (м, 17H), 1,54–1,14 (м, 14H), 1,12–0,59 (м, 19H).

Пример 46. Синтез (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-диметилфосфорилокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-1,18-дигидрокси-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-[2-

(оксетан-3-илокси)этокси]-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.04,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (I-78) и (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30R,32S,35R)-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-диметилфосфорилокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-1,18-дигидрокси-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.04,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (I-77)

5

10

15

20

[00490] Стадия 1. (23E,25E,27E,28E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41R,42S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1метилэтил]-45-метокси-32,33,34,35,46,47-гексаметил-41-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-65,66-диокса-55-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(46),28(47)-тетраен-48,49,50,51,52пентон. К раствору рапамицина (0,5 г, 0,547 ммоль) в ДХМ (10 мл) в атмосфере азота добавляли ТФУ (1,87 г, 16,41 ммоль, 1,26 мл) при -40 °C. Добавляли 2-(оксетан-3илокси)этанол (1,29 г, 10,94 ммоль) и смесь перемешивали при −20 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл) при 0 °C. Органический слой промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с обращенной элюируя 80% CH₃CN фазой, В воде, (23E,25E,27E,28E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41R,42S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-32,33,34,35,46,47-гексаметил-41-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-65,66-диокса-55-

```
азатрициклогексатриаконта-23,25,27(46),28(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентона (120 мг,
      выход 22%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI^+, m/z): 1022,7 [M+Na]^+. <sup>1</sup>H
      ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) \delta 6,42–5,88 (м, 4H), 5,58–5,08 (м, 4H), 4,83–4,54 (м, 5H), 4,35–
      3,93 (M, 2H), 3,91-3,68 (M, 3H), 3,53-3,21 (M, 13H), 2,99-2,41 (M, 5H), 2,38-1,87 (M, 7H),
 5
      1,85–1,58 (M, 13H), 1,55–1,17 (M, 11H), 1,16–0,82 (M, 17H), 0,80–0,63 (M, 1H).
                Стадия 2. (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-12-
      [00491]
      [(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-диметилфосфорилокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-
      1,18-дигидрокси-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-[2-(оксетан-3-
      илокси)этокси]-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0<sup>4,9</sup>]гексатриаконта-16,24,26,28-
10
      тетраен-2,3,10,14,20-пентон.
                                                          К
                                                                                    раствору
      (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-1,18-дигидрокси-12-[(1R)-
      2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-19-метокси-
      15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-11,36-диокса-4-
      азатрицикло[30.3.1.0<sup>4,9</sup>] гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (0,29 г,
15
      0,29 ммоль) в ДХМ (7 мл) добавляли 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпиридин (0,45 г. 2,17
      ммоль) при 0 °С. Добавляли диметилфосфинхлорид (0,163 г, 1,45 ммоль) в ДХМ (2 мл)
      и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 7 ч, затем разводили ДХМ,
      промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (30 мл), 0,5 н. водным раствором HCl,
      водой (30 мл) и солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,
20
      фильтровали, концентрировали в вакууме и остаток очищали хроматографией на
      силикагеле (МеОН в ПЭ:ЭА:ДХМ (3:3:10) от 0 до 15%) и хроматографией с
      обращенной
                                   (60%
                                             CH<sub>3</sub>CN
                        фазой
                                                          В
                                                                воде)
                                                                                 получением
      (1R.9S, 12S, 15R, 16E, 18R, 19R, 21R, 23S, 24E, 26E, 28E, 32S, 35R) - 12 - [(1R) - 2 - [(1S, 3R, 4R) - 4 - 4]]
      диметилфосфорилокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-1,18-дигидрокси-19-
25
      метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-11,36-диокса-4-
      азатрицикло[30.3.1.04,9] гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (130
      мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI^+, m/z): 1098,7 [M+Na]^+.
                Стадия 3. (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-
      12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-диметилфосфорилокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-
30
      1,18-дигидрокси-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-[2-(оксетан-3-
      илокси)этокси]-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.04,9]гексатриаконта-16,24,26,28-
      тетраен-2,3,10,14,20-пентон
                                                            (I-78)
                                                                                            И
      (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30R,32S,35R)-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-
      4-диметилфосфорилокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-1,18-дигидрокси-19-
```

метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.04,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентон (**I-77**). мг (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-диметилфосфорилокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-1,18-

5 дигидрокси-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]- 11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ, а затем очищали хроматографией на силикагеле с получением **I-78** (28,5 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества и **I-77** (12,3 мг, выход 8%) в виде белого твердого вещества.

Способ хирального анализа:

10

20

25

колонка: CHIRALPAKIC (IC00CE-QE014)

Размер колонки: 0,46 см внутр. диам. × 25 см длина

Впрыск: 10 мкл

Подвижная фаза: Гексан/EtOH=40/60 (об/об)

15 Скорость потока: 1,0 мл/мин

Длина волны: УФ 254 нм

Температура: 35°C

Оборудование для ВЭЖХ: Shimadzu LC-20AD

I-78: ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1098,7 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,37–5,78 (м, 4H), 5,52–5,02 (м, 4H), 4,79–4,44 (м, 5H), 4,24–3,94 (м, 2H), 3,89–3,57 (м, 3H), 3,55–2,88 (м, 15H), 2,80–2,42 (м, 3H), 2,36–1,78 (м, 8H), 1,75–1,35 (м, 16H), 1,32–1,10 (м, 11H), 1,08–0,57 (м, 19H).

I-77: ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1098,7 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,39–5,93 (м, 4H), 5,65–5,01 (м, 4H), 4,80–4,46 (м, 5H), 4,26–3,91 (м, 4H), 3,51–3,10 (м, 13H), 3,04–1,91 (м, 11H), 1,86–1,52 (м, 20H), 1,49–1,11 (м, 10H), 1,08–0,57 (м, 19H).

Пример 47. Синтез (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-30-[[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метокси]-1,18-дигидрокси-19-метокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-

30 15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (И-79), (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-30-[[(2R)-1,4диоксан-2-ил]метокси]-1,18-дигидрокси-19-метокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-15,17,21,23,29,35гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28тетраен-2,3,10,14,20-пентона (I-64) и (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30R,32S,35R)-30-[[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метокси]-1,18-дигидрокси-19-метокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R, 4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-15,17,21,23,29,35-

гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3. 1,0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28тетраен-2,3,10,14,20-пентона (I-63)

5

10

15

20

[00493] Стадия 1. (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-30-[[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метокси]-1,18-дигидрокси-19-метокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метил-этил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14, 20-пентон (**I-79**). К раствору промежуточного соединения III (0,5 г, 0,51 ммоль) в ДХМ (35 мл) по каплям добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1,17 г, 10,29 ммоль, ~0,79 мл) при ~55 °C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при ~45 °C, добавляли [(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метанол (0,97 г, 8,23 ммоль в ДХМ), затем смесь нагревали до ~10 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (40 мл) при 0 °C и экстрагировали ДХМ (40 мл). Органический слой промывали водой (40 мл) и солевым раствором (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с

обращенной фазой, элюируя 60% CH₃CN в воде, с получением **I-79** (0,1 г, выход 18%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1080,6 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,39–5,92 (м, 4H), 5,57–4,77 (м, 5H), 4,31–3,98 (м, 3H), 3,85–3,67 (м, 8H), 3,65–3,24 (м, 17H), 3,22–2,97 (м, 3H), 2,75–2,26 (м, 5H), 2,17–1,90 (м, 5H), 1,86–1,58 (м, 17H), 1,51–1,16 (м, 10H), 1,15–0,81 (м, 18H), 0,76–0,65 (м, 1H).

[00494] Стадия 2. (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-30-[[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метокси]-1,18-дигидрокси-19-метокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-

10 16,24,26,28-тетраен-2,3,10, 14,20-пентон (**I-64**) и (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30R,32S,35R)-30-[[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метокси]-1,18-дигидрокси-19-метокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[$30.3.1.0^{4,9}$]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентон (**I-63**).

15 146 мг **I-79** разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ, а затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением **I-64** (31,2 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества и **I-63** (15,4 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества. Способ хирального анализа:

Колонка: CHIRALPAKIC (IC00CE-BN011)

20 Размер колонки: 0,46 см внутр. диам. \times 25 см длина

Впрыск: 10 мкл

Подвижная фаза: Гексан/ЕtOH=50/50 (об/об)

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Длина волны: УФ 254 нм

25 Температура: 35°C

5

Оборудование для ВЭЖХ: Shimadzu-LC-20AD

I-64: ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1080,3 [M+Na]⁺. ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,43–5,81 (м, 4H), 5,58–5,08 (м, 4H), 4,77 (с, 1H), 4,17 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 3,89–3,26 (м, 28H), 3,22–2,99 (м, 4H), 2,89–2,46 (м, 3H), 2,38–1,67 (м, 13H), 1,55–1,16 (м, 13H), 1,13–0,59 (м, 20H).

30 **I-63:** ИЭР-МС (Е I^+ , m/z): 1080,3 [M+Na] $^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,47–5,93 (м, 4H), 5,70–5,14 (м, 4H), 4,34–3,94 (м, 3H), 3,86–2,93 (м, 30H), 2,87–1,87 (м, 9H), 1,72 (т, J = 14,6 Гц, 8H), 1,51–1,16 (м, 12H), 1,13–0,59 (м, 21H).

Пример 48. Синтез (1R,2R,4S)-4-((2R)-2-

((3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,23S,26R,27R,34aS)-27-гидрокси-9,10-диметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-21-(2-(оксетан-3-илокси)этокси)-1,5,11,28,29-пентаоксо-1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34,34a-

5 тетракозагидро-3H-23,27-эпоксипиридо[2,1-с][1]окса[4]азациклогентриаконтин-3ил)пропил)-2-метоксициклогексилдиметилфосфинат (I-75):

[00495] К раствору промежуточного соединения IV (0,5 г, 0,498 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли ТФУ (2,27 г, 19,92 ммоль, 1,53 мл) при -50 °C. Через 10 минут добавляли 2-(оксетан-3-илокси)этанол (1,76 г, 14,94 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) и смесь перемешивали при -10 °C в течение 5 ч. Реакционную смесь разводили ДХМ и водным раствором NaHCO₃, промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой с получением I-75 (180,7 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI+, m/z): 1112,5 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,47–5,79 (м, 4H), 5,38 (дддд, J = 91,9, 76,3, 49,1, 19,1 Гц, 4H), 4,80–4,03 (м, 7H), 3,94–2,94 (м, 22H), 2,93–1,83 (м, 11H), 1,67–1,30 (м, 22H), 1,30–0,82 (м, 21H), 0,77 (дд, J = 24,4, 12,2 Гц, 1H).

Пример 49. Синтез (1R,2R,4S)-4-((2R)-2-

10

15

20 ((3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,23S,26R,27R,34aS)-27-гидрокси-9,10диметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-21-(3-морфолинопропокси)-1,5,11,28,29пентаоксо-1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34,34атетракозагидро-3H-23,27-эпоксипиридо[2,1-с][1]окса[4]азациклогентриаконтин-3ил)пропил)-2-метоксициклогексилдиметилфосфинат (I-74):

[00496] К раствору промежуточного соединения IV (0,35 г, 0,349 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли ТФУ (1,59 г, 13,94 ммоль) при -50 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли 3-морфолинопропан-1-ол (1,52 г, 10,46 ммоль), растворенный в ДХМ (0,5 мл), и смесь перемешивали при -10 °C в течение 5 ч. Смесь разводили ДХМ и водным раствором NаНСО₃, промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой с получением **I-74** (138,8 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (ЕГ⁺, m/z): 1118,7 [М+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,19 (дд, J= 78,7, 69,0 Гц, 4H), 5,32 (д, J= 60,0 Гц, 4H), 4,11 (с, 2H), 3,93–3,54 (м, 9H), 3,47–2,93 (м, 18H), 2,90–1,93 (м, 17H), 1,32 (дд, J = 60,9, 36,3 Гц, 17H), 1,19–0,62 (м, 26H).

5

10

Пример 49. (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-1,18дигидрокси-19-метокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30(пиразин-2-илметокси)-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентон (I-68),
(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19метокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-(пиразин-2-илметокси)-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентон (I-57) и (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30R,32S,35R)-1,18дигидрокси-19-метокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-

(пиразин-2-илметокси)-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентон (I-56)

5 Стадия 1. (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-1,18дигидрокси-19-метокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-(пиразин-2илметокси)-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.04,9] гексатриаконта-16,24,26,28тетраен-2,3,10,14,20-пентон К (I-68).раствору 10 (23E,25E,27E,28E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,43R,44R,53R)-43,53-дигидрокси-41,44-диметокси-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1метилэтил]-32,33,34,35,45,46-гексаметил-62,63-диокса-54-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(45),28(46)-тетраен-47,48,49,50,51-пентона (0,5 г, 0,51 ммоль) и пиразин-2илметанола (0.96 г, 8.74 ммоль) в $T\Gamma\Phi$ (15 мл) добавляли гидрат 15 метилбензолсульфоновой кислоты (0,49 г, 2,57 ммоль, 0,395 мл) при 0 °C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 22 ч при 40 °C, затем выливали в холодный насыщенный водный раствор NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл). Органический слой промывали водой (30 мл) и солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc, 100%), затем хроматографией с 20 обращенной фазой, элюируя 70% СН₃СN в воде, с получением **I-68** (0,08 г, выход 15%) в виде светло-желтого твердого вещества. ИЭР-МС (EI $^+$, m/z): 1072,5 [M+Na] $^+$. ¹H ЯМР

(400 MΓц, CDCl₃) δ 8,73–8,70 (м, 1H), 8,56–8,48 (м, 2H), 6,42–5,98 (м, 4H), 5,60–4,82 (м, 4H), 4,62–4,15 (м, 4H), 4,07–3,86 (м, 2H), 3,75–3,48 (м, 6H), 3,47–3,20 (м, 12H), 3,16–2,95 (м, 4H), 2,98–2,10 (м, 6H), 2,05–1,54 (м, 23H), 1,56–1,16 (м, 10H), 1,15–0,82 (м, 19H), 0,79–0,64 (м, 1H).

5 **[00498]** Стадия 2. (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19-метокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метокси)циклогексил]-1-метилэтил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-(пиразин-2-илметокси)-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентон (**I-57**) и

10 (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30R,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19-метокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-(пиразин-2-илметокси)-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентон (**I-56**). 200 мг **I-68** разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ, а затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (11% МеОН в ПЭ:ДХМ:ЭА 3:3:1) с получением **I-57** (24,4 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества и **I-56** (21,5 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества.

Способ хирального анализа:

Колонка: CHIRALPAKIC (IC00CD-TB016)

20 Размер колонки: 0,46 см внутр. диам. \times 15 см длина

Впрыск: 10 мкл

Подвижная фаза: Гексан/ЕtOH=50/50 (об/об)

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Длина волны: УФ 254 нм

25 Температура: 35°C

30

Оборудование для ВЭЖХ: Shimadzu LC-20AT

I-57: ИЭР-МС (ЕІ⁺, m/z): 1072,6 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,71 (c, 1H), 8,49 (д, J = 2,4 Гц, 2H), 6,41–5,90 (м, 4H), 5,59–5,08 (м, 4H), 4,91 (с, 1H), 4,58 (д, J = 13,8 Гц, 1H), 4,44–4,32 (м, 1H), 4,18 (т, J = 16,3 Гц, 1H), 3,94 (дд, J = 21,3, 14,0 Гц, 2H), 3,71 (ддд, J = 25,5, 13,1, 7,6 Гц, 3H), 3,60–3,26 (м, 15H), 3,22–2,95 (м, 3H), 2,86–2,54 (м, 3H), 2,37–2,16 (м, 2H), 2,01 (дд, J = 31,2, 14,8 Гц, 5H), 1,70 (дд, J = 31,5, 12,5 Гц, 9H), 1,51–1,16 (м, 11H), 1,14–0,79 (м, 18H), 0,71 (дд, J = 23,8, 12,1 Гц, 1H).

I-56: ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1072,7 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,73 (c, 1H), 8,51 (д, J = 2.5 Гц, 2H), 6,43–5,78 (м, 4H), 5,71–5,01 (м, 4H), 4,65–4,16 (м, 4H), 4,03–3,61 (м,

4H), 3,56–2,90 (м, 18H), 2,85–1,69 (м, 16H), 1,41 (ддд, J = 79,6, 43,9, 14,6 Γ ц, 14H), 1,14–0,59 (м, 20H).

Пример 50. Синтез (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,23S,26R,27R,34aS)-9,27-дигидрокси-10-метокси-3-((R)-1-((1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метокси)циклогексил)пропан-2-ил)-6,8,12,14,20,26-гексаметил-21-(2-(пиразин-2-ил)этокси)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34а-гексадекагидро-3H-23,27-эпоксипиридо[2,1-с][1]окса[4]азациклогентриаконтин-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-пентаона (I-60)

5

10

15

20

25

К раствору промежуточного соединения III (0,5 г, 0,51 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли ТФУ (2,35 г, 20,57 ммоль) при -50 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли 2-пиразин-2-илэтанол (1,92 г, 15,43 ммоль), растворенный в ДХМ (0,5 мл), и смесь перемешивали при -20 °C в течение 5 ч. Смесь разводили ДХМ и водным раствором NaHCO₃, затем органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой с получением **I-60** (162,8 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (ЕІ⁺, m/z): 1086,6 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,65–8,29 (м, 1H), 6,53–5,95 (м, 4H), 5,56–5,14 (м, 4H), 4,59–3,65 (м, 6H), 3,62–2,43 (м, 25H), 2,15 (дт, J = 144,5, 40,3 Гц, 6H), 1,56–1,16 (м, 16H), 1,15–0,54 (м, 26H).

Пример 51. (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-1,18-дигидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-(пиразин-2-илметокси)-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентон (I-67), (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-12-

[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-(пиразин-2-илметокси)-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентон (I-59) и (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30R,32S,35R)-1,18-дигидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-(пиразин-2-илметокси)-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентон (I-58)

[00499] Стадия 1. (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-1,18-дигидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-(пиразин-2-илметокси)-11,36-диокса-4-азатрицикло[$30.3.1.0^{4.9}$]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентон (**I-67**). К раствору эверолимуса (0,977 г, 8,87 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли гидрат 4-метилбензолсульфокислоты (0,496 г, 2,61 ммоль) при 0 °C в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали в течение 10 ч при 40 °C, затем выливали в холодный насыщенный водный раствор NаHCO₃ (30 мл) и экстрагировали ЭА (30 мл). Органический слой промывали водой (30 мл) и солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ:МеОН = 1:5), затем хроматографией с обращенной фазой, элюируя 60% CH₃CN в воде, с получением **I-67** (0,11 г, выход 20%) в виде светло-желтого твердого вещества. ИЭР-МС (ЕІ⁺, m/z): 1059,6 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР

(400 MΓ_{II}, CDCl₃) δ 8,743–8,70 (м, 1H), 8,56–8,48 (м, 2H), 6,42–5,93 (м, 4H), 5,60–4,89 (м, 5H), 4,63–4,06 (м, 4H), 4,017–3,53 (м, 7H), 3,46–3,28 (м, 8H), 3,25–2,91 (м, 4H), 3,16–2,95 (м, 4H), 2,88–2,42 (м, 4H), 2,32–1,97 (м, 8H), 1,96–1,61 (м, 23H), 1,56–1,13 (м, 12H), 1,11–0,82 (м, 17H), 0,76–0,63 (м, 1H).

5 [00500] Стадия 2. (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-(пиразин-2-илметокси)-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентон (I-59) и (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30R,32S,35R)-1,18-10 дигидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-(пиразин-2-илметокси)-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентон (I-58). 220 мг I-67 разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ, а затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (11% МеОН в ПЭ:ДХМ:ЭА 3:3:1) с получением I-59 (40,2 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества и I-58 (32,1 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества.

Способ хирального анализа:

Колонка: CHIRALPAKIC (IC00CD-TB016)

Размер колонки: 0,46 см внутр. диам. × 15 см длина

20 Впрыск: 10 мкл

30

Подвижная фаза: Гексан/EtOH=50/50 (об/об)

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Длина волны: УФ 254 нм

Температура: 35°C

25 Оборудование для ВЭЖХ: Shimadzu LC-20AT

I-59: ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1059,6 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,71 (c, 1H), 8,49 (д, J = 2,0 Гц, 2H), 6,45–5,91 (м, 4H), 5,60–5,09 (м, 4H), 4,90 (с, 1H), 4,58 (дд, J = 13,6, 4,1 Гц, 1H), 4,46–4,33 (м, 1H), 4,19 (дд, J = 20,7, 6,5 Гц, 1H), 4,02–3,51 (м, 8H), 3,48–3,02 (м, 12H), 2,88–2,54 (м, 3H), 2,36–1,88 (м, 7H), 1,85–1,63 (м, 11H), 1,52–1,17 (м, 10H), 1,14–0,79 (м, 18H), 0,75–0,64 (м, 1H).

I-58: ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1059,0 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,79 (c, 1H), 8,51 (д, J = 2,3 Гц, 2H), 6,43–5,96 (м, 4H), 5,74–5,08 (м, 4H), 4,90 (с, 1H), 4,65–4,18 (м, 4H), 4,01–3,54 (м, 6H), 3,50–2,82 (м, 14H), 2,76–1,69 (м, 14H), 1,56–1,19 (м, 16H), 1,16–0,60 (м, 19H).

Пример 52. Синтез (1R,2R,4S)-4-((2R)-2-

5

((3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,23S,26R,27R,34aS)-27-гидрокси-9,10-диметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-1,5,11,28,29-пентаоксо-21-(2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)этокси)-

1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34,34а-тетракозагидро-3H-23,27-эпоксипиридо[2,1-с][1]окса[4]азациклогентриаконтин-3-ил)пропил)-2-метоксициклогексилдиметилфосфината (I-70),

(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-12-[(1R)-2-

[(1S,3R,4R)-4-диметилфосфорилокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-1-гидрокси-18,19-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-(2-тетрагидропиран-4-илоксиэтокси)-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (I-55) и

(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30R,32S,35R)-12-[(1R)-2-

[(1S,3R,4R)-4-диметилфосфорилокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-1-гидрокси-18,19-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-(2-тетрагидропиран-4-илоксиэтокси)-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (I-54)

[00501] Стадия 1. (1R,2R,4S)-4-((2R)-2-((3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,23S,26R,27R,34aS)-27-гидрокси-9,10-диметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-1,5,11,28,29-пентаоксо-21-(2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)этокси)-

1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34,34а-тетракозагидро-3Н-23,27-эпоксипиридо[2,1-c][1]окса[4]азациклогентриаконтин-3-ил)пропил)-2-метоксициклогексилдиметилфосфинат (**I-70**). К раствору промежуточного соединения IV (0,5 г, 0,498 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли ТФУ (2,27 г, 19,92 ммоль, 1,53 мл) при –50 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли 2-тетрагидропиран-4-илоксиэтанол (2,18 г, 14,94 ммоль), растворенный в ДХМ (0,5 мл). Смесь перемешивали при –10 °C в течение 24 ч, затем разводили ДХМ и водным раствором NaHCO₃. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой с получением **I-70** (89,8 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1140,5 [M+Na]^{+. 1}H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,61–5,89 (м, 4H), 5,77–5,06 (м, 4H), 4,66–4,01 (м, 2H), 4,01–3,47 (м, 6H), 3,47–2,93 (м, 15H), 2,92–2,33 (м, 3H), 2,33–1,84 (м, 7H), 1,71–1,34 (м, 29H), 1,33–0,66 (м, 26H).

Стадия 2. (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-

20 12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-диметилфосфорилокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-1-гидрокси-18,19-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-(2-тетрагидропиран-4илоксиэтокси)-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28тетраен-2,3,10,14,20-пентон (I-55)И (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30R,32S,35R)-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-диметилфосфорилокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-1-гидрокси-18,19-25 диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-(2-тетрагидропиран-4-илоксиэтокси)-11,36диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}] гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20пентон (І-54). 100 мг І-70 разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ, а затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (8% МеОН в ПЭ:ДХМ:ЭА 3:3:1) с получением **I-55** (26,5 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества и **I-54** 30 (11,4 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества.

Способ хирального анализа:

5

10

15

[00502]

колонка: CHIRALPAKIC (IC00CD-TB016)

Размер колонки: 0,46 см внутр. диам. × 15 см длина

Впрыск: 50 мкл

подвижная фаза: ЕtOH=100%

скорость потока: 0,5 мл/мин

длина волны: УФ 254 нм

5 Температура: 35°C

15

Оборудование для ВЭЖХ: Shimadzu LC-20AT

I-55: ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1140,6 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,50–5,76 (м, 4H), 5,58–4,96 (м, 4H), 4,19–3,49 (м, 9H), 3,46–2,86 (м, 17H), 2,81–2,46 (м, 2H), 2,37–1,68 (м, 18H), 1,60–1,17 (м, 22H), 1,13–0,70 (м, 20H).

10 **I-54:** ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1140,4 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,36–5,75 (м, 4H), 5,46–4,97 (м, 4H), 4,65 (с, 1H), 4,11 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 3,90–3,58 (м, 5H), 3,53–3,17 (м, 18H), 2,89–2,38 (м, 6H), 2,31–1,64 (м, 20H), 1,55–1,20 (м, 17H), 1,07–0,56 (м, 20H).

Пример 53. Синтез (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-диметилфосфорилокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-1-гидрокси-18,19-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-[2-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]этокси]-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.04,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (I-73)

[00503] Стадия 1. (24E,26E,28E,29E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,47R,48R,57R)-57гидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47,48-диметокси-35,36,37,38,49,50-гексаметил-44-[2-[2-(оксетан-3илокси)этокси]-67,68-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(49),29(50)-5 тетраен-51,52,53,54,55-пентон. К раствору промежуточного соединения І (0,5 г, 0,539 ммоль) в ДХМ (5 мл) по каплям добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1,23 г, 10,77 ммоль, 0,83 мл) при -55 °C в атмосфере N_2 . После перемешивания в течение 10 мин при −45 °C добавляли 2-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]этанол (1,75 г, 10,77 ммоль в ДХМ) и смесь нагревали до 0 °C в течение 1 ч, затем выливали в насыщенный водный 10 раствор NaHCO₃ (70 мл) при 0 °C и экстрагировали ДХМ (70 мл). Органический слой промывали водой (70 мл) и солевым раствором (70 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (100% ЭА), затем хроматографией с обращенной фазой, 60% элюируя CH₃CN В воде, c получением (24Е,26Е,28Е,29Е,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,47R,48R,57R)-57-гидрокси-45-[(1R)-2-15 [(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47,48-диметокси-35,36,37,38,49,50-гексаметил-44-[2-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]этокси]-67,68-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(49),29(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (120

[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-диметилфосфорилокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-1гидрокси-18,19-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-[2-[2-(оксетан-3илокси)этокси]этокси]-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.04,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентон (I-73).раствору 25 (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-1-гидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-18,19-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-[2-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]этокси]-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.04,9] гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (0,3 г, 0,28 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпиридин (0,437 г, 2,13 30 ммоль) и диметилфосфинхлорид (159,45 мг, 1,42 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 3,5 ч, затем разводили EtOAc, промывали водным раствором NaHCO₃, промывали водой, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной

Стадия 2. (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-12-

мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества.

20

[00504]

фазой (CH₃CN в воде от 0% до 75%) с получением **I-73** (110 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (EI $^+$, m/z): 1156,6 [M+Na] $^+$.

Пример 54. Синтез (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-30-[2-[2-(диметиламино)этокси]этокси]-1-гидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-

5 гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-18,19-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-

азатрицикло[30.3.1.04,9] гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (I-53)

10 [00505] Стадия 1. (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-1гидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1метилэтил]-30-[2-(2-иодэтокси)этокси]-18,19-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.04,9] гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентон. К раствору промежуточного соединения V (0,24 г, 0,247 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (844,38 мг, 7,41 ммоль, 0,57 мл) при -50 °C. Через 10 15 минут добавляли 2-(2-иодэтокси)этанол (1,07 г, 4,94 ммоль) в ДХМ (0,05 мл) и смесь перемешивали при -20 °C в течение 5 ч. Реакционную смесь разводили ДХМ и водным раствором NaHCO₃, органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали 20 хроматографией c обращенной фазой c получением (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-1-гидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-30-[2-(2иодэтокси)этокси]-18,19-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.04,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3, 10,14,20-пентона (130 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества.

[00506] Стадия 2. (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-30-[2-5 [2-(диметиламино)этокси]-1-гидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-18,19-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.04,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентон (I-53).Раствор (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-1-гидрокси-12-[(1R)-2-10 [(1\$,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-30-[2-(2иодэтокси)этокси]-18,19-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4азатрицикло[30.3.1.04,9] гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (0,36 г, 0,31 ммоль), N-метилметанамина (0,42 г, 9,34 ммоль, 0,54 мл) и N-этил-Nизопропилпропан-2-амина (1,21 г, 9,34 ммоль, 1,63 мл) в ДХМ (3,92 мл) перемешивали в течение 17 ч при 25 °C. Реакционную смесь разводили ДХМ (10 мл) и промывали 15 насыщенным раствором NH₄Cl (10 мл х 3), водой (10 мл х 3) и солевым раствором (10 мл х 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой, элюируя 50% СН₃СN в воде, с получением **I-53** (40 мг, выход 12%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-МС (EI $^+$, m/z): 1095,4 [M+Na] $^+$. 20

Пример 55. Анализ AlphaLISA Ultra pS6K1

[00507] Протокол анализа:

25

30

- 1. Высевают клетки МСГ-7 в планшет Corning 3701 и инкубируют в течение 20–24 часов. 12 000–16 000 клеток высевают в 36 мкл среды на лунку.
- 2. Заменяют культуральную среду на свежую и инкубируют в течение еще 2 часов.
- 3. Добавляют 12 мкл (4X) соединений в планшет с клетками с помощью HAMILTON. Конечная концентрация ДМСО составляет 0,5%. Инкубируют в течение 90 минут.
- 4. Аспирируют 38 мкл с помощью HAMILTON, оставляя в лунке 10 мкл.

- 5. Добавляют 10 мкл буфера для лизиса 2X, используя HAMILTON; общий объем в лунках составляет 20 мкл. Встряхивают клетки в течение 30 мин. Накрывают планшет полиэтиленовой пленкой и хранят его при температуре –80 °C до проведения анализа.
- 6. Размораживают клеточный лизат при комнатной температуре и переносят 10 мкл лизата на планшет для анализа (Optiplate-384).
 - 7. Добавляют 5 мкл акцепторных гранул в планшет для анализа и инкубируют в течение 2 часов
 - 8. Добавляют 5 мкл донорных гранул и инкубируют в течение 2 часов
- 9. Подсчитывают планшеты с помощью многорежимного считывателя планшетов EnSpire

Таблица 2. Основные реагенты/расходные материалы

5

10

Реагенты/материалы	Поставщик	№ по кат.	№ кат.
MCF-7	ATCC	HTB-22	5105360
DMEM	Invitrogen	12430-054	1677193
FBS	Invitrogen	10099-141	1660516
Трипсин-ЭДТА, раствор 0,25%	Invitrogen	25200-072	1638603
384-луночный планшет, обработанный тканевой культурой	Corning	CLS3701	29214010
384-луночные планшеты Corning для хранения	Corning	CLS3656	29514036
Torin1	Selleck	S2827	01
OptiPlate-384, белый непрозрачный 384-луночный микропланшет	PerkinElmer	6007299	8210-14501
Набор для анализа киназы AlphaLISA SureFire Ultra p-p70 S6 (Thr389)	PerkinElmer	ALSU-PP70- A10K	U0381

15 Пример 56. Анализ AlphaLISA Ultra pAKT

[00508] Протокол анализа:

1. Клетки MCF-7 помещают в планшет Corning 3701 и инкубируют в течение 20–24 часов. 16 000–20 000 клеток высевают в 36 мкл среды на лунку.

- 2. Заменяют культуральную среду на свежую и инкубируют в течение еще 90 минут.
- 3. Добавляют 12 мкл (4X) соединений в планшет с клетками с помощью HAMILTON. Конечная концентрация ДМСО составляет 0,5%. Инкубируют в течение 2 часов.
- 4. Аспирируют 38 мкл с помощью HAMILTON, оставляя в лунке 10 мкл.
- 5. Добавляют 10 мкл буфера для лизиса 2X, используя HAMILTON; общий объем в лунках составляет 20 мкл. Встряхивают клетки в течение 30 мин. Накрывают планшет полиэтиленовой пленкой и хранят его при температуре –80 °C до проведения анализа.
- 6. Размораживают клеточный лизат при комнатной температуре и переносят 10 мкл лизата на планшет для анализа (Optiplate-384).
- 7. Добавляют 5 мкл акцепторных гранул в планшет для анализа и инкубируют в течение 2 часов
- 8. Добавляют 5 мкл донорных гранул и инкубируют в течение 2 часов
- 9. Подсчитывают планшеты с помощью многорежимного считывателя планшетов EnSpire

Таблица 3. Основные реагенты/расходные материалы

Реагенты/материалы	Поставщик	№ по кат.	№ кат.
MCF-7	ATCC	HTB-22	5105360
DMEM	Invitrogen	12430-054	1677193
FBS	Invitrogen	10099-141	1660516
Трипсин-ЭДТА, раствор 0,25%	Invitrogen	25200-072	1638603
384-луночный планшет, обработанный тканевой культурой	Corning	CLS3701	29214010
384-луночные планшеты Corning для хранения	Corning	CLS3656	29514036
Torin1	Selleck	S2827	01
OptiPlate-384, белый непрозрачный 384-луночный микропланшет	PerkinElmer	6007299	8210-14501
Наборы для анализа AlphaLISA SureFire Ultra p-Akt 1/2/3 (Ser473)	PerkinElmer	ALSU-PAKT- B10K	U0329

15

10

5

Пример 57. Анализ pS6K1 и pAKT на основе вестерн-блоттинга через 24 и 48 часов [00509] Протокол анализа:

- 1. В шестилуночный планшет высевают по 500 000 клеток РС3 на лунку и инкубируют в течение 20–24 часов.
- 2. Добавляют соединения в планшет с клетками. Инкубируют в течение 24–48 часов.

5

10

15

20

25

- 4. Планшет помещают на лед и удаляют среду посредством аспирации. Лунки промывают 1 мл 1х PBS и затем полностью аспирируют.
- 5. Добавляют 110 мкл 1% Triton Lysis Buffer и тщательно соскребают каждую лунку.
- 6. Клеточные гомогенаты переносят в пробирки «эппендорф» 1,5 мл и центрифугируют при 4 °C в течение 10 минут при 10 000 об/мин.
- 7. Концентрацию белка в полученных клеточных лизатах определяют количественно с использованием анализа Бредфорда, а образцы анализируют с помощью вестерн-блоттинга на гелях 4–12% Bis/Tris с 1х буфером MES.
- 8. Гели переносят на мембраны при 50 В в течение 100 минут, блокируют блокирующим буфером Odyssey в течение 30 минут, затем инкубируют в течение ночи с первичным антителом (pS6K1 T389 Rabbit или pAkt S473 Rabbit) в течение ночи при 4 °C на роторном устройстве.
- 9. Мембраны промывают 3X TBS-T с 5-минутной инкубацией между каждой промывкой, затем инкубируют с вторичным антителом (LiCor IRDye 800 Donkey Anti Rabit) в течение по меньшей мере 30 минут.
- 10. Мембраны промывают 3 раза TBS-T с 5-минутной инкубацией между каждой промывкой.
- 11. Затем гели инкубируют в течение 5 минут с помощью PBS при комнатной температуре, затем визуализируют с использованием Li-Cor.
- 30 **[00510]** В **таблице 4** показана ингибирующая активность (IC₅₀) выбранных соединений по данному изобретению в анализах pS6K1 и pAKT и их растворимость в 100 мМ фосфатном буфере (pH 7,4). Номера соединений соответствуют номерам соединения в **таблице 1**.

[00511] Соединения по настоящему изобретению, которые селективно ингибируют mTORC1 по сравнению с mTORC2 путем сравнения pS6K1 и pAKT IC₅₀ с помощью анализа киназы, обозначены «ДА» в столбце «селективное ингибирование mTORC1 через 90 мин» в таблице 4. Соединения, которые не являются селективными при сравнении pS6K1 и pAKT IC₅₀ с помощью анализа киназы, обозначены «НЕТ» в столбце «селективное ингибирование mTORC1 через 90 мин» в таблице 4. Соединения по настоящему изобретению, которые селективно ингибируют mTORC1 по сравнению с mTORC2 по результатам вестерн-блоттинга и сохраняют селективное ингибирование mTORC1 через 24 часов, обозначены «ДА» в столбце «селективное ингибирование mTORC1 через 24 часа, обозначены «НЕТ» в столбце «селективное ингибирование mTORC1 через 24 часа, обозначены «Нет» в столбце «селективное ингибирование mTORC1 через 24 часа, обозначены «Нет» в столбце «селективное ингибирование mTORC1 через 24 часа» в таблице 4. «Н/П» означает «не проанализированный» и «Н/Р» означает «не рассчитанный».

[00512] Соединения, обозначенные «А», демонстрировали значение IC_{50} , которое меньше 1 нМ (x < 1 нМ). Соединения, обозначенные «В», демонстрировали значение IC_{50} , которое больше или равно 1 нМ, и меньше 10 нМ (1 нМ $\leq x < 10$ нМ). Соединения, обозначенные «С», демонстрировали значение IC_{50} , которое больше или равно 10 нМ, и меньше 100 нМ (10 нМ $\leq x < 100$ нМ). Соединения, обозначенные «D», демонстрировали значение IC_{50} , которое больше или равно 100 нМ и меньше 1 мкМ (100 нМ $\leq x < 1$ мкМ). Соединения, обозначенные «Е», демонстрировали значение IC_{50} , которое больше или равно 1 мкМ (1 мкМ $\leq x$).

Таблица 4. Данные анализа для иллюстративных соединений

I-#	pS6K1 в МСF7 при 90 мин (IC ₅₀)	рАКТ в МСF7 при 90 мин (IC ₅₀)	Селективное ингибирование mTORC1 через 90 мин	Селективное ингибирование mTORC1 через 24 ч
I-4	В	Н/П		Да
I-5	C	Е	Да	Н/П
I-6	С	Е	Да	Н/П
I-7	В	Е	Да	Н/П
I-8	С	Е	Да	Н/П
I-9	В	Н/П	_	Да
I-10	С	Е	Да	Н/П

I-#	pS6K1 в МСF7 при 90 мин (IC ₅₀)	рАКТ в МСF7 при 90 мин (IC ₅₀)	Селективное ингибирование mTORC1 через 90 мин	Селективное ингибирование mTORC1 через 24 ч
I-11	С	Е	Да	Н/П
I-12	A	Е	Да	Н/П
I-13	В	Е	Да	Н/П
I-14	A	Н/П	_	Да
I-15	В	Е	Да	Н/П
I-17	В	Е	Да	Н/П
I-18	Н/П	Н/П	_	Да
I-19	A	Е	Да	Н/П
I-20	В	Е	Да	Н/П
I-21	A	Н/П	_	Да
I-22	D	Е	Да	Н/П
I-23	D	Е	Да	Н/П
I-24	H/P	Е		Н/П
I-25	С	Е	Да	Н/П
I-27	С	Н/П		Да
I-30	С	Е	Да	Н/П
I-31	C	Н/П		Да
I-33	В	Е	Да	Н/П
I-34	В	Н/П	_	Да
I-36	В	Е	Да	Н/П
I-37	В	Н/П		Да
I-39	D	Е	Да	Н/П
I-40	Е	Н/П		Да
I-42	С	Е	Да	Н/П
I-43	С	Н/П	_	Да
I-44	В	Е	Да	Н/П
I-45	A	Н/П	_	Да
I-47	В	Н/П	_	Да
I-48	В	Е	Да	Н/П
I-49	В	Н/П		Да
I-50	В	Е	Да	Н/П

I-#	pS6K1 в МСF7 при 90 мин (IC ₅₀)	рАКТ в МСF7 при 90 мин (IC ₅₀)	Селективное ингибирование mTORC1 через 90 мин	Селективное ингибирование mTORC1 через 24 ч
I-55	Н/П	Н/П	_	Нет
I-57	Н/П	Н/П	_	Да
I-59	Н/П	Н/П	_	Да
I-62	D	Н/П	_	Нет
I-63	В	Н/П	_	Н/П
I-64	В	Н/П	_	Да
I-65	В	Н/П	_	Н/П
I-66	В	Н/П	_	Да
I-67	A	Н/П		Н/П
I-68	A	Н/П	_	Н/П
I-69	Е	Н/П	_	Нет
I-71	В	Н/П		Н/П
I-72	A	Н/П		Н/П
I-73	С	Н/П		Н/П
I-74	H/P	Н/П	_	Н/П
I-75	Е	Е	Да	Н/П
I-76	A	Е	Да	Н/П
I-77	С	Е	Да	Н/П
I-78	A	Е	Да	Н/П
I-79	В	Е	Да	Н/П
I-80	С	Е	Да	Н/П
I-81	С	Е	Да	Н/П
I-82	С	Е	Да	Н/П
I-83	Е	Е	Нет	Нет
I-84	В	E	Да	Н/П
I-85	В	Е	Да	Да
I-86	A	Е	Да	Н/П
I-87	H/P	Е	_	Н/П
I-88	В	Е	Да	Н/П
I-89	В	Е	Да	Н/П
I-90	С	Е	Да	Н/П

I-#	pS6K1 в МСF7 при 90 мин (IC ₅₀)	рАКТ в МСF7 при 90 мин (IC ₅₀)	Селективное ингибирование mTORC1 через 90 мин	Селективное ингибирование mTORC1 через 24 ч
I-91	В	Е	Да	Н/П
I-92	С	Е	Да	Н/П
I-93	В	Е	Да	Н/П
I-94	С	Е	Да	Н/П
I-95	D	Е	Да	Н/П
I-96	Е	Е	Нет	Н/П
I-97	Е	Е	Нет	Нет
I-99	В	Е	Да	Н/П
I-100	В	Е	Да	Н/П
I-101	С	Е	Да	Н/П
I-102	A	Е	Да	Н/П
I-103	В	Е	Да	Н/П
I-104	С	Е	Да	Н/П
I-105	В	Е	Да	Н/П

[00513] Хотя был описан ряд вариантов осуществления настоящего изобретения, очевидно, что основные примеры по изобретению могут быть изменены для обеспечения других вариантов осуществления, в которых используют соединения и способы по настоящему изобретению. Таким образом, следует понимать, что объем настоящего изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами осуществления, представленными в качестве примера.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы **I**':

$$R^{2}$$
 X^{3}
 X^{2}
 X^{2}
 X^{2}
 X^{3}
 X^{4}
 X^{5}
 X^{5}
 X^{5}
 X^{5}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{3}
 X^{4}
 X^{5}
 X^{5}
 X^{5}
 X^{1}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{3}
 X^{4}
 X^{5}
 X^{5}
 X^{5}
 X^{5}
 X^{1}
 X^{2}
 X^{3}
 X^{4}
 X^{5}
 X^{5

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

- X и X^3 независимо представляют собой ковалентную связь, -CR $_2$ -, -NR-, -NRCO-, -NRCO $_2$ -, -NRCONR-, -NRSO $_2$ -, -O-, -S- или -SO $_2$ NR-;
- L^1 представляет собой ковалентную связь или двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь C_{1-30} , в которой 1-10 метиленовых звеньев цепи независимо и необязательно заменены на -Cy₁-, -O-, -S-, -SO₂-, -C(O)-, -C(S)-, -CR₂-, -CF₂-, -P(O)(R)-, -SiR₂-, -Si(OR)(R)- или -NR-;
- каждый -Су₁- независимо представляет собой необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из фенилена, 4—7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклилена, имеющего 1—2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и 5—6-членного гетероарилена, имеющего 1—4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;
- каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатического, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или
 - две группы R на одном и том же атоме вместе с промежуточными атомами образуют 4—7членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0— 3 гетероатома в дополнение к тому же атому, к которому они присоединены, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;
- L^2 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, в которой 1-2 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на $-Cy_1-$;
- R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, галоген, -OR, -CN, -(CR $_2$) $_{1-4}$ NR $_2$, -COR, -CONR $_2$, -CONR(CR $_2$) $_{1-4}$ NR $_2$, -NO $_2$, -NR $_2$, -NR(C $_{1-6}$ галогеналкил), -NRCOR, -NRCO $_2$ R, -NRCONR $_2$, -NRSO $_2$ R, -SR, -SO $_2$ NR $_2$, -P(O)R $_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6}

алифатического, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 4–8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 7-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

R³ представляет собой водород, галоген; -OR, или -OSiR₃;

R^{3'} представляет собой водород, галоген; -OR или -OSiR₃,

или R^3 и $R^{3'}$ взяты вместе с образованием =О или =S;

 R^4 и R^6 независимо представляют собой водород, -OR, -NR $_2$, -NRCOR, -NRCO $_2$ R, -NRCONR $_2$, -NRSO $_2$ R,

-SR, -SO₂NR₂ или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу; каждый из R^5 и $R^{5'}$ представляет собой водород или вместе образуют =O или =NOR; каждый из X^1 и X^2 независимо представляет собой -CR₂-, -S- или -S(O)-, где по меньшей мере один из X^1 и X^2 представляет собой -CR₂-.

2. Соединение по п. 1, которое выбрано из любой из следующих формул:

$$R^{2}$$
 R^{3}
 R^{3}
 R^{4}
 R^{4}
 R^{5}
 R^{5}
 R^{5}
 R^{5}
 R^{5}
 R^{1}
 R^{1}

где:

X представляет собой -CR2-, -NRCO-, -NRCO2-, -NRCONR-, -NRSO2- или -SO2NR-,

$$R^{2}$$
 X^{3}
 R^{5}
 R^{5}
 R^{5}
 R^{5}
 R^{1}
 R^{1}
 R^{2}
 R^{1}
 R^{2}
 R^{3}
 R^{3}
 R^{4}
 R^{4}
 R^{4}
 R^{5}
 R^{5}
 R^{5}
 R^{5}

где:

 X^3 представляет собой -CR2-, -NRCO-, -NRCO2-, -NRCONR-, -NRSO2- или -SO2NR-,

где:

 R^4 представляет собой -NR $_2$, -NRCOR, -NRCO $_2$ R, -NRCONR $_2$, -NRSO $_2$ R, -SR, -SO $_2$ NR $_2$ или необязательно замещенное C_{1-6} алифатическое соединение,

$$R^{2}$$
 X^{3}
 R^{5}
 R^{5}
 R^{5}
 R^{5}
 R^{1}
 R^{1}
 R^{2}
 R^{3}
 R^{3}
 R^{4}
 R^{4}
 R^{4}
 R^{5}
 R^{5}
 R^{5}
 R^{5}
 R^{5}
 R^{5}

где:

 R^6 представляет собой -NR $_2$, -NRCOR, -NRCO $_2$ R, -NRCONR $_2$, -NRSO $_2$ R, -SR, -SO $_2$ NR $_2$ или необязательно замещенное C_{1-6} алифатическое соединение,

или его фармацевтически приемлемая соль.

- 3. Соединение по любому из пп. 1–2, в котором L^1 представляет собой двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь C_{1-10} , в которой 1–5 метиленовых звеньев цепи независимо и необязательно заменены на - Cy_1 -, -O-, -S-, - SO_2 -, -C(O)-, -C(S)-, - CR_2 -, - CF_2 -, -P(O)(R)- или -NR-.
- 4. Соединение по любому из пп. 1–3, в котором L^1 выбран из - CH_2 -, - CH_2CH_2 -, - $(CH_2)_3$ -, - $(CH_2)_4$ -, - $(CH_2)_5$ -, - $(CH_2CH_2O)_2$ -, - $(CH_2CH_2O)_3$ -, - $(CH_2CH_2O)_3$ -, - $(CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_2$ -, - $(CH_2CH_2O)_3$ -, - $(CH_2$
- 5. Соединение по любому из пп. 1-2, в котором L^1 представляет собой ковалентную связь.
- 6. Соединение по любому одному из пп. 1–5, в котором каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатического, 3–8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 4–7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5–6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

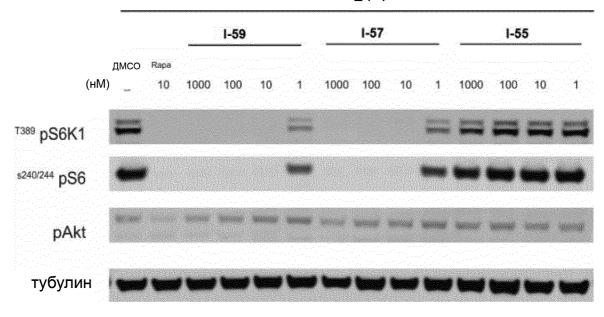
- 7. Соединение по любому из пп. 1-6, в котором R^1 выбран из водорода, галогена, -OR, -CN, $-NR_2$, - $NR(C_{1-6}$ галогеналкила), -NRCOR, -NRCO $_2$ R, -NRCONR $_2$, -NRSO $_2$ R, -SR, -SO $_2$ NR $_2$ или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-6} алифатического, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 4-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 7-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных кислорода и серы, и 8-10-членного независимо из азота, бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.
- 8. Соединение по любому из пп. 1-7, в котором R1 представляет собой метил, -CH2CF3, -NH2, -

- 9. Соединение по любому из пп. 1-8, в котором R^2 выбран из водорода, галогена, -OR, -CN, $-NR_2$, - $NR(C_{1-6}$ галогеналкила), -NRCOR, -NRCO $_2$ R, -NRCONR $_2$, -NRSO $_2$ R, -SR, -SO $_2$ NR $_2$ или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-6} алифатического, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 4-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 7-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8–10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.
- 10. Соединение по любому из пп. 1-9, в котором R^2 представляет собой метил, -CHF₂, H^2 , H^3 , H^4 , H^3 , H^4 , H^3 , H^4 ,
- 11. Соединение по любому из пп. 1–10, которое выбрано из соединений, представленных в таблице 1.
- 12. Фармацевтически приемлемая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–11 и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или несущую среду.
- 13. Способ лечения опосредованного mTORC заболевания, расстройства или состояния у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту соединения по любому из пп. 1–11 или его фармацевтической композиции.
- 14. Способ по любому из пп. 13, дополнительно включающий введение дополнительного терапевтического агента в комбинации с указанным соединением.

- 15. Способ по п. 13, в котором mTORC-опосредованное заболевание, нарушение или состояние выбирают из диабетической нефропатии, осложнений диабета 1 и 2 типа, связанных с поражением почек, аутосомно-доминантного поликистоза почек (АДПКП), аутосомно-рецессивного поликистоза почек (АРПКП), заболеваний почек, связанных с образованием кист или кистогенезом, фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) и других заболеваний, связанных со склерозом почек, ламинопатий, возрастной дегенерации макулы (ВДМ), диабетического макулярного отека, диабетической ретинопатии, глаукомы, возрастного заболевания сетчатки, старения иммунной системы, инфекций дыхательных путей, инфекций мочевыводящих путей, сердечной недостаточности, остеоартрита, легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).
- 16. Способ по п. 13, в котором mTORC-опосредованное заболевание, расстройство или состояние выбирают из синдрома ломкой X-хромосомы (FXS), бокового амиотрофического склероза (БАС), эпилепсии, фокальной кортикальной дисплазии (ФКД), гемимегалэнцефалии (ГМЭ), семейной фокальной эпилепсии с вариабельными фокусами (FFEV), височной эпилепсии (ВЭ), судорог, нейродегенеративных заболеваний, синдрома Дауна, синдрома Ретта (СР) и заболеваний, связанных с активацией или гиперактивацией передачи сигналов mTOR в головном мозге.
- 17. Применение соединения по пп. 1–11 или его фармацевтической композиции в производстве лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного mTORC у пациента, нуждающегося в этом.
- 18. Применение по п. 17, дополнительно включающее дополнительный терапевтический агент в комбинации с указанным соединением.
- 19. Применение по п. 17, в котором mTORC-опосредованное заболевание, расстройство или состояние выбирают из диабетической нефропатии, осложнений диабета 1 и 2 типа, связанных с поражением почек, аутосомно-доминантного поликистоза почек (АДПКП), аутосомно-рецессивного поликистоза почек (АРПКП), заболеваний почек, связанных с образованием кист или кистогенезом, фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) и других заболеваний, связанных со склерозом почек, ламинопатий, возрастной дегенерации макулы (ВДМ), диабетического макулярного отека, диабетической ретинопатии, глаукомы, возрастного заболевания сетчатки, старения иммунной системы, инфекций дыхательных путей, инфекций мочевыводящих путей, сердечной недостаточности, остеоартрита, легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).
- 20. Применение по п. 17, в котором mTORC-опосредованное заболевание, расстройство или состояние выбирают из синдрома ломкой X-хромосомы (FXS), бокового амиотрофического склероза (БАС), эпилепсии, фокальной кортикальной дисплазии (ФКД), гемимегалэнцефалии (ГМЭ), семейной фокальной эпилепсии с вариабельными фокусами (FFEV), височной эпилепсии (ВЭ), судорог,

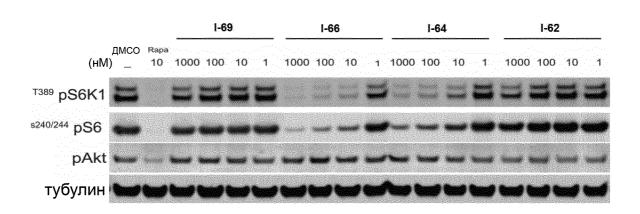
нейродегенеративных заболеваний, синдрома Дауна, синдрома Ретта (CP) и заболеваний, связанных с активацией или гиперактивацией передачи сигналов mTOR в головном мозге.

24 ч



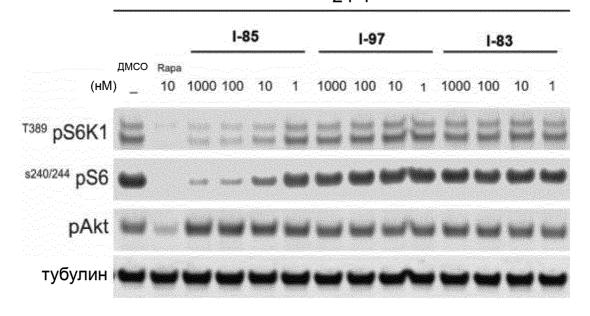
ФИГ. 1

24 ч

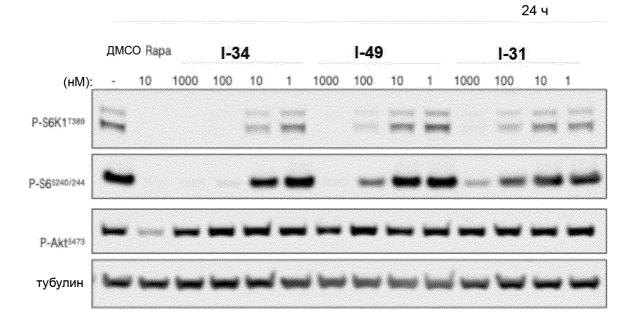


ФИГ. 2

24 ч

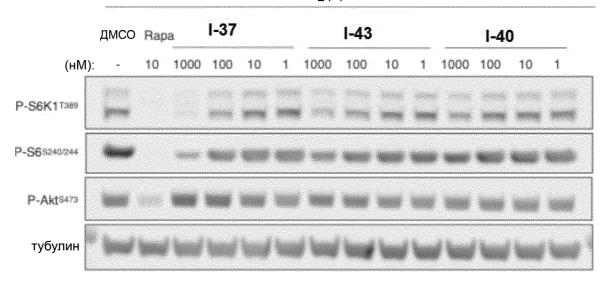


ФИГ. 3

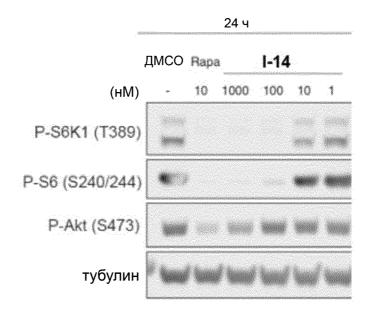


ФИГ. 4



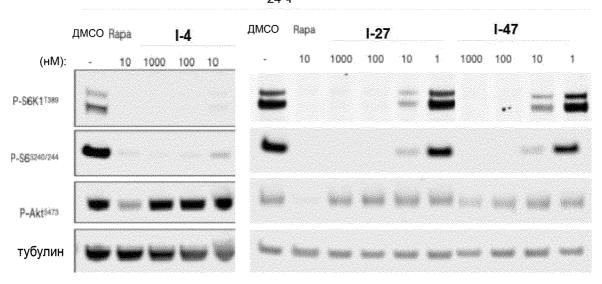


ФИГ. 5



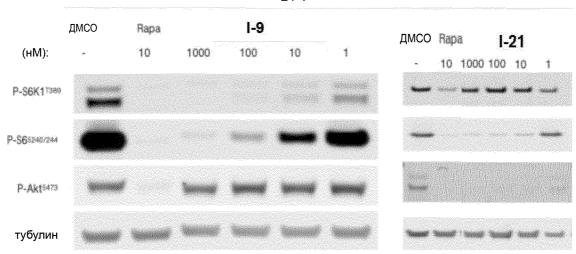
ФИГ. 6

24 ч



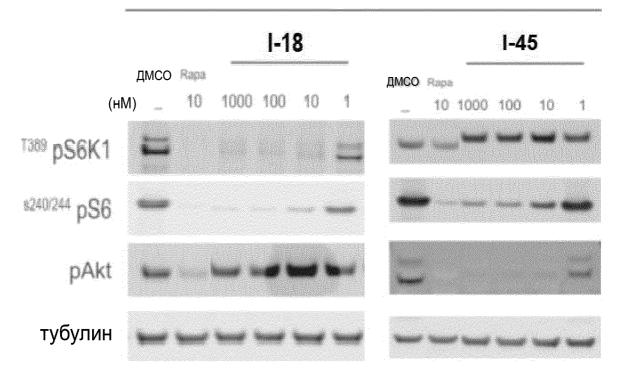
ФИГ. 7

24 ч



ФИГ. 8

24 ч



ФИГ. 9