(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202392570 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.14

(22) Дата подачи заявки
2022.03.17

(51) Int. Cl. ***C07D 491/08*** (2006.01)
C07D 491/18 (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)
C07D 498/18 (2006.01)
C07D 498/22 (2006.01)
C07D 513/18 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)

(54) МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ LRRK2 КИНАЗЫ

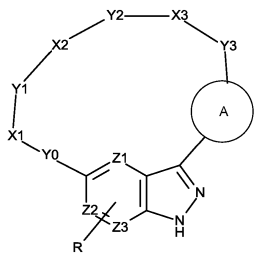
(31) **21305334.1; 21306329.0**
(32) **2021.03.18; 2021.09.24**
(33) **EP**
(86) **PCT/EP2022/056910**
(87) **WO 2022/194976 2022.09.22**

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

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

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

(57) Соединения формулы (I)



являются пригодными в качестве ингибиторов LRRK2 киназы.

202392570 A1

202392570 A1

МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ LRRK2 КИНАЗЫ

Область техники, к которой относится изобретение

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

Предпосылки создания изобретения

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

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

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

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

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

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

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

Neurol 10(10), 898-908, 2011) и обладает пониженной киназной активностью (*bioRxiv 447946, 2018*). Доказательства того, что LRRK2 также играет роль в спорадической болезни Паркинсона, получены как в генетических исследованиях, так и в посмертных анализах головного мозга при БП. Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в генетическом локусе LRRK2 связан с риском болезни Паркинсона по всему геному (*Nat Genet 46(9), 989-93, 2014*). Этот конкретный вариант SNP связан с повышенной экспрессией LRRK2 (*Sci Transl Med 9 (421), 2017*), что согласуется с повышенной LRRK2 киназной активностью, наблюдаемой в выживших дофаминовых нейронах посмертного мозга пациентов со спорадической БП (*Sci Transl Med 10 (451), 2018*).

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

Локусы риска болезни Паркинсона, содержащие несколько генов, кодирующих белки, вовлеченные в эндосомально-лизосомальные процессы, такие как GBA, SCARB2, GALC, VPS35, LAMP1, VPS13C, VPS35, TMEM175, ATP6V0A1 и CTSB, были идентифицированы в рамках общегеномного исследования ассоциаций (Genome Wide Association Study, GWAS) и анализа групп сцепления. LRRK2 также играет ключевую роль в эндосомально-лизосомной системе и в процессах, связанных с эндосомальной функцией, таких как аутофагия и митофагия. LRRK2 взаимодействует с вакуолярной α-субъединицей H+-АТФазы, регулируя pH лизосом, и путем ингибирования LRRK2 можно облегчить эндосомально-лизосомальную дисфункцию, вызванную ротеноном, токсином, как известно, связанным с повышенным риском болезни Паркинсона (*Neurobiol Dis 134, 104626, 2020*). Мутации LRRK2, вызывающие заболевание, индуцируют лизосомальный стресс за счет увеличения лизосом (*Hum Mol Genet 24(21), 6013-28, 2015*). Подобным образом, миссенс-мутация аспартата на аспарагин в ретромерном комплексном белке VPS35 в аминокислотном положении 620 (VPS35-D620N) вызывает позднее начало аутосомно-доминантной семейной болезни Паркинсона. В патологическом состоянии VPS35-D620N миссенс-мутация нарушает транспорт катепсина D, протеазы, ответственной за деградацию α-синуклеина (*Traffic 15(2), 230-44, 2014*), и активирует LRRK2, что приводит к усилению аутофосфорилирования по сайту LRRK2-Ser1292 и усилению фосфорилирования Rab10-Thr73 (*Biochem J*

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

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

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

вспять ингибированием LRRK2. LRRK2 была идентифицирована в тельцах Леви в областях черной субстанции и ствола головного мозга (*Neuropathol Appl Neurobiol 34(3), 272-83, 2008*), а также было показано, что она фосфорилирует α-синуклеин по Ser129 (*Biochem Biophys Res Commun 387(1), 149-52, 2009*). Экзонная вариация LRRK2 связана с риском множественной системной атрофии (*Neurology 83(24), 2256-61, 2014*), а также сообщалось о миссенс-мутациях LRRK2 у пациентов с множественной системной атрофией *(J Parkinsons Dis;8(1), 93-100, 2018*). Однонуклеотидные полиморфизмы в локусе MAPT (тау) связаны с повышенным риском болезни Паркинсона и множественной системной атрофией (*Hum Genet 124(6), 593-605, 2009; Parkinsonism Relat Disord 30, 40-5, 2016*). Тау-патология также является характерным признаком, наблюдаемым у пациентов с болезнью Паркинсона с миссенс-мутациями LRRK2 (*Acta Neuropathol Commun 7(1), 183, 2019*). Сверхэкспрессия патогенного LRRK2 в животных моделях усиливает тау-патологию (*Neurobiol Dis 40(3), 503-17, 2010*). Сообщалось о миссенс-мутациях LRRK2 у пациентов, страдающих таупатиями, такими как прогрессирующий надъядерный паралич и кортикобазальная дегенерация (*Mov Disord. 32(1), 115-123, 2017*). Обычная вариация в локусе LRRK2 связана с выживаемостью при прогрессирующей первичной таупатии - надъядерном параличе (*bioRxiv 2020.02.04.932335*), причем исследования GWAS выявили риск лобно-височной деменции по локусу LRRK2 (*PLoS Med 15(1), e1002487, 2018*).

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

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

инфекции (*Sci Rep 7(1), 10300, 2017*). С учетом того, что биология LRRK2 играет роль в ответе на воспалительные стимулы, миссенс-мутации LRRK2 связаны с риском воспалительного нарушения кишечника - болезнью Крона, и с помощью исследований GWAS был идентифицирован однонуклеотидный полиморфизм в локусе LRRK2, связанным с полногеномным значительным риском болезни Крона (*Inflamm Bowel Dis 17(12), 2407-15, 2011*). В популяциях евреев-ашкенази наблюдается увеличение распространенности болезни Крона в два-четыре раза, и в той же популяции LRRK2 варианты связаны с повышенным риском болезни Крона (*PLoS Genet 14(5), e1007329, 2018*). Экзонные варианты LRRK2, такие как p.N2081D и p.M2397T, повышают риск болезни Крона и, как было замечено для болезни Паркинсона, вариант защитного гаплотипа p.N551K/p.R1348H снижает риск болезни Крона. В клеточных исследованиях вариант p.N2081D обладает повышенной киназной активностью, которая приводит к усиленному Rab10 фосфорилированию (*bioRxiv 447946, 2018;* Sci Transl Med 10(423), 2018). Биологическая связь между болезнью Паркинсона и аутоиммунными нарушениями дополнительно подтверждается исследованиями, в которых было обнаружено, что общие генетические пути, которые также включают и LRRK2, являются общими для болезни Паркинсона и аутоиммунных нарушений, таких как ревматоидный артрит, язвенный колит и болезнь Крона (*JAMA Neurol 74(7), 780-92, 2017*). В соответствии с этим LRRK2 также связана с риском волчанки (*Oncotarget8, 13754-61, 2017; J Transl Med 17(1), 37, 2019*) и лепры (*N Engl J Med 361(27), 2609-18, 2009; PLoS One 8(8), e73103, 2013; PLoS Negl Trop Dis 10(2), e0004412, 2016*).

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

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

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

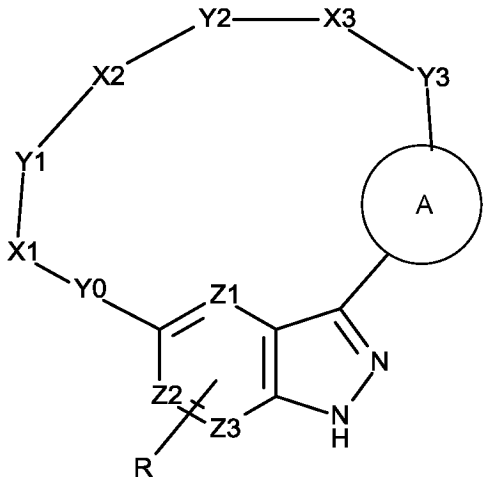
Таким образом, ингибиторы LRRK2 обладают антиканцерогенным действием и могут применяться для лечения рака кожи и некожного рака, такого как рак почки, рак ободочной кишки, аденокарцинома легкого и плоскоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, гормональный рак, рак щитовидной железы, лейкемия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

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

Подробное описание сущности изобретения

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

В первом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I)



(I)

,

где:

- R представляет собой атом водорода, атом галогена или алкильную группу,
- Z1, Z2, Z3 каждый независимо представляет собой атом углерода или азота, при этом подразумевается, что 6-членный цикл, содержащий Z1, Z2 и Z3, может иметь 0, 1 или 2 атома азота,
- -X1- представляет собой -O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$- или -N(Ra)-, где Ra представляет собой атом водорода или алкильную группу,
- -X2- представляет собой -O-, -S-, -S(O), $S(O)_2$- или -N(Ra)-, где Ra представляет собой атом водорода или алкильную группу,
- -X3- представляет собой -O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$-, -N(Ra)- или связь, где Ra представляет собой атом водорода или алкильную группу,
- -Y0- представляет собой связь или линейную или разветвленную (C_1-C_3) алкандиильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, одинаковыми или разными, выбранными из атомов галогена, полигалогеналкильной группы, алкоксигруппы, гидроксигруппы, аминогруппы, алкиламиногруппы, диалкиламиногруппы и цианогруппы,
- -Y1- и -Y2- являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкендиильную группу или

линейную или разветвленную (C_3-C_6) циклоалкандиильную группу, причем эти группы необязательно замещены:

- одним или несколькими атомами галогена,

- или одним заместителем, выбранным из полигалогеналкильной группы, алкоксигруппы, гидроксигруппы, оксогруппы, аминогруппы, алкиламиногруппы, диалкиламиногруппы и цианогруппы,

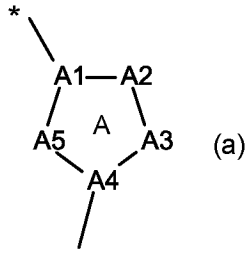
при этом подразумевается, что атом углерода таким образом определенных групп -Y0-, -Y1- или -Y2-, который находится в альфа-положении к гетероатому -X1-, -X2- или -X3-, не может быть замещен гетероатомом кислорода или азота, если только он не представляет оксогруппу,

♦ -Y3- представляет собой связь, линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкандиильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкендиильную группу или линейную или разветвленную (C_3-C_6) циклоалкандиильную группу, причем эти группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, одинаковыми или разными, выбранными из атомов галогена, полигалогеналкильной группы, алкоксигруппы, гидроксигруппы, аминогруппы, алкиламиногруппы, диалкиламиногруппы и цианогруппы,

при этом подразумевается, что атом углерода таким образом определенной группы -Y3-, который находится в альфа-положении к гетероатому -X3- или A1, когда A1 представляет собой атом азота, не может быть замещен гетероатомом кислорода или азота,

♦ A представляет собой

- ароматическую или частично гидрированную циклическую группу формулы (a):



(a)

,

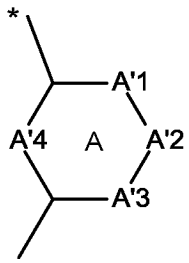
где

✓ A1, A4 каждый независимо представляет собой атом углерода или атом азота,

✓ A2, A3, A5 каждый независимо представляет собой атом углерода, атом кислорода, атом серы или атом азота,

- при этом подразумевается, что когда A1 представляет собой атом азота, он не может быть присоединен к гетероатому цепи -Y0-X1-Y1-X2-Y2-X3-Y3-,
- при этом подразумевается, что * означает, что данная связь присоединена к Y3,

- или ароматическую или частично гидрированную циклическую группу формулы (b):



(b)

,

где

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

- при этом подразумевается, что * означает, что данная связь присоединена к Y3,

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

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

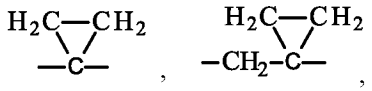
его энантиомеры, диастереоизомеры, таутомеры, рацемат, гидрат, сольваты, N-оксид, изотопные производные, дейтерированные производные и их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

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

Термин "алкил" сам по себе или как часть другого заместителя относится к полностью насыщенному одновалентному углеводородному радикалу, включая соответствующие дейтерированные производные. Алкильные группы данного изобретения имеют от 1 до 6 атомов углерода (что также представлено в виде (C_1-C_6)), если не указано иное. Алкильные группы могут быть линейными или разветвленными и могут быть необязательно замещены, как указано в данной заявке. Примерами алкильных групп являются метил, этил, *н*-пропил, изопропил, бутил и его изомеры (например, *н*-бутил, изобутил и *трет*-бутил), пентил и его изомеры, гексил и его изомеры.

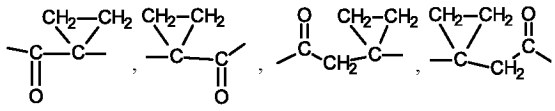
Термин "алкандиил" означает полностью насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, который имеет две одинарные связи для присоединения к двум другим группам, и может быть представлен в виде "–(алкильной)-" группы, где алкил принимает значение согласно вышеприведенному определению. Алкандиильные группы данного изобретения могу иметь от 1 до 6 атомов углерода (что также представлено в виде (C_1-C_6)), если не указано иное (например, (C_1-C_3), что означает от 1 до 3 атомов углерода, (C_2-C_6), что означает от 2 до 6 атомов углерода...), могут быть линейными или разветвленными, могут включать спирановую структуру и могут быть замещены, как указано в данной заявке. Неограничивающие примеры алкандиильных групп включают: -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -CD_2-, -CD_2-CD_2-, -$CH(CH_3)$-, -$CH(CH_2$-$CH_3)$-, -CH(i-Pr)-,

-C(CH$_3$)(CH$_3$)-, -CH$_2$-C(CH$_3$)(CH$_3$)-, -CH$_2$-CH$_2$-C(CH$_3$)(CH$_3$)-,



-CH$_2$-CH(i-Pr)-, -CH(i-Pr)-CH$_2$-, -CH$_2$-CH(i-Bu)-, -CH(i-Bu)-CH$_2$-, -CH(CH$_3$)-CH$_2$-, -CH$_2$-CH(CH$_3$)-, -CH$_2$-CH$_2$-CH$_2$-,-CD$_2$-CD$_2$-CD$_2$-, -CH(CH$_3$)-CH$_2$-CH$_2$-, -CH$_2$-CH$_2$-CH(CH$_3$)-, -CH$_2$-CH(CH$_3$)-CH$_2$-, -CH(CH$_3$)-CH$_2$-CH(CH$_3$)-, -CH$_2$-CH$_2$-CH(CH$_2$-CH$_3$)-, -CH(CH$_2$-CH$_3$)-CH$_2$-CH$_2$-, -CH(CH$_2$-CH$_3$)-CH$_2$-CH(CH$_3$)-, -CH(CH$_3$)-CH$_2$-CH(CH$_2$-CH$_3$)-, причем эти группы, когда указано, могут быть дополнительно замещены. Например, алкандиильная группа, замещенная алкоксигруппой, будет включать, но не ограничиваться перечисленными, -CH(OCH$_3$)-, -CH(OCH$_3$)-CH(CH$_3$)-, -CH$_2$-CH$_2$-CH(OCH$_3$)-, -CH(OCH$_3$)-CH$_2$-CH$_2$-, -CH$_2$-CH$_2$-CH(CH$_2$-OCH$_3$)-, -CH(CH$_2$-OCH$_3$)-CH$_2$-CH$_2$-, -CH(O-CH$_2$-CH$_3$)-CH$_2$-, -CH$_2$-CH(O-CH$_2$-CH$_3$)-. В качестве неограничивающего другого примера, алкандиильная группа, замещенная циклоалкильной группой, будет включать -CH$_2$-CH(cy-Pr)-, -CH(cy-Pr)-CH$_2$-, где cy-Pr означает циклопропил. Алкандиильная группа, замещенная оксо группой, будет включать, например, но не ограничиваться перечисленными, -C(O)-CH$_2$-, -CH$_2$-C(O)-, -C(O)-C(CH$_3$)$_2$-, -C(CH$_3$)$_2$-C(O)-, -C(O)-CH(CH$_3$)-, -CH(CH$_3$)-C(O)-, -C(O)-(CH$_2$)$_2$-,

-(CH$_2$)$_2$-C(O)-, -C(O)-CH$_2$-CH(CH$_3$)-, -C(O)-CH(CH$_3$)-CH$_2$-, -CH$_2$-CH(CH$_3$)-C(O)-,



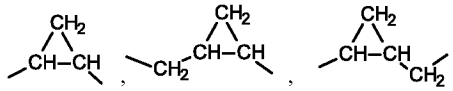
-CH(CH$_3$)-CH$_2$-C(O)-, . Алкандиильная группа, замещенная одним или несколькими атомами галогена, включает, например, но не ограничивается перечисленными, -CHF-, -CHF-CH$_2$-, -CF$_2$-, -CF$_2$-CH$_2$-, -CH$_2$-CF$_2$-. Алкандиильная группа, замещенная гетероциклоалкильной группой будет включать, например, но не ограничиваться перечисленными, -CH$_2$-CH(тетрагидропиранил)-, -CH(тетрагидропиранил)-CH$_2$-, -CH$_2$-CH(оксоланил)-,

-CH(оксоланил)-CH$_2$-.

Термин "алкендиил" означает алкандиил, как описано выше, который содержит одну или несколько двойных связей. Алкендиильные группы данного изобретения содержат от 2 до 6 атомов углерода, могут быть линейными или разветвленными, и могут быть замещены, как указано в данной заявке.

Неограничивающие примеры алкендиильных групп включают: $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH(Me)-CH=CH-CH_2-$.

Термин "циклоалкандиил" означает алкандиил, как описано выше, где два следующих друг за другом атома углерода цепи могут быть частью циклической углеводородной структуры. Циклоалкандиильные группы данного изобретения содержат от 3 до 6 атомов углерода, могут быть линейными или разветвленными и могут быть замещены, как указано в данной заявке. Неограничивающие примеры циклоалкандиильных групп включают:



Термин "циклоалкил" сам по себе или как часть другого заместителя означает одновалентную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную группу, которая имеет одну или две циклические структуры, включая соответствующие дейтерированные производные. Циклоалкил включает все насыщенные, частично насыщенные или ароматические углеводородные группы, которые имеют одну или две циклические структуры. Циклоалкильные группы содержат 3 или большее число атомов углерода и, в общем, в соответствии с данным изобретением содержат от 3 до 10 атомов углерода.

Примеры циклоалкильных групп, которые имеют одну циклическую структуру, включают, но не ограничиваются перечисленными, фенил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил.

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

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

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

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

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

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

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

Термин "алкоксиалкил" относится к группе (алкил)-O-(алкил)-, где "алкил" принимает значение согласно вышеприведенному определению. Неограничивающие примеры включают CH_3-O-CH_2-, CH_3-O-CH_2-CH_2-.

Термин "алкоксиалкокси" относится к группе (алкил)-O-(алкил)-O-, где "алкил" принимает значение согласно вышеприведенному определению. Неограничивающие примеры включают CH_3-O-CH_2-CH_2-O-.

Термин "алкиламино" относится к группе -NH-(алкил), где "алкил" принимает значение согласно вышеприведенному определению. Неограничивающие примеры включают -NH-CH_3, -NH-CH_2-CH_3, -NH-$CH(CH_3)_2$.

Термин "диалкиламино" относится к группе -N(алкил)(алкил), где "алкил" принимает значение согласно вышеприведенному определению. Неограничивающие примеры включают -$N(CH_3)_2$, -$N(CH_3)(CH_2$-$CH_3)$.

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

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

Термин "гетероциклоалкил" означает одновалентную моно- или бициклическую ароматическую или неароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 10 кольцевых членов и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из атома кислорода, атома серы и атома азота. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена с помощью атома углерода или атома азота, когда это возможно. Гетероциклоалкильная группа, определенная таким образом, может быть моноциклической кольцевой системой или бициклической кольцевой системой. Гетероциклоалкильная моноциклическая кольцевая система включает, но не ограничивается перечисленными, пиридинил, пиперазинил, пиперидинил, тетрагидропиридинил, тетрагидропиранил, пирролидинил, дигидропирролил, оксоланил, дигидрофуранил, морфолинил, пиразолил, азетидинил, оксетанил, триазолил. В случае, когда предусматривается бициклическая кольцевая система, два кольца могут быть:

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

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

оксетанилтетрагидропиридинил, пирролидинилпиперидинил, пирролидинилтетрагидропиридинил, пирролидинилпиридинил, оксетанилпиперазинил, пирролидинилпиперазинил;

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

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

"Гетероциклоалкильная группа", определенная таким образом, может быть необязательно замещена 1 - 3 заместителями, выбранными из алкильной группы, атомов галогена, полигалогеналкильной группы, полигалогеналкоксигруппы, алкоксигруппы, алкоксиалкильной группы, гидроксигруппы, цианогруппы и оксогруппы.

Термин "гетероциклоалкилалкил" относится к группе (гетероциклоалкил)-(алкил)-, где гетероциклоалкильный и алкильный фрагменты принимают значения согласно вышеприведенному определению. Неограничивающие примеры включают морфолинилметил, пирролидинилметил, пиперазинилметил, пиперидинилметил.

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

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

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

Конкретные варианты осуществления и наиболее предпочтительные признаки соединений формулы (I) настоящего изобретения описаны ниже. Особенности этих конкретных вариантов осуществления и признаков могут быть взяты по отдельности или скомбинированы для создания новых конкретных вариантов осуществления.

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

В другом варианте осуществления, R представляет собой преимущественно атом галогена, и наиболее предпочтительно атом фтора или хлора. Альтернативно R означает алкильную группу, и наиболее предпочтительно метильную группу.

R предпочтительно присоединен к Z2 или Z3, когда Z2 или Z3 представляет собой атом углерода.

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

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

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

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

В другом конкретном варианте осуществления настоящего изобретения, -X2- преимущественно представляет собой -O-. Альтернативно, -X2- представляет собой -NH- или -N(Me)-.

Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I), где предпочтительными значениями для -X3- являются -O- или связь. Более преимущественно -X3- означает связь.

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

-Y0- представляет собой связь.

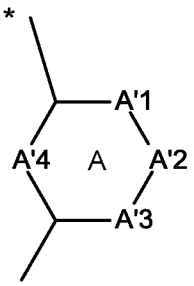
В другом конкретном варианте осуществления настоящего изобретения, -Y1- представляет собой линейную или разветвленную алкандиильную группу, которая имеет 2, 3, 4 или 5 атомов углерода. Фрагмент -Y1- предпочтительно является незамещенным или замещен одним или несколькими атомами галогена. Преимущественно -Y1- представляет собой $-(CH_2)_2-$, $-CF_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH(CH_3)-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CF_2-CH_2-$, $-CH_2-CHF-CH_2-$ или $-CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)-$.

В другом конкретном варианте осуществления настоящего изобретения, -Y2- представляет собой линейную или разветвленную алкандиильную группу, которая имеет 2, 3, 4 или 5 атомов углерода. Фрагмент -Y2- предпочтительно является незамещенным. Преимущественно -Y2- представляет собой $-(CH_2)_2-$, $-(CD_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CD_2)_3-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_3)-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CF_2-CH_2-$ или $-(CH_2)_4-$. Выгодной альтернативой -Y2- является $*-C(O)-(CH_2)_2-$, $*-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-$, $*-C(O)-CH(CH_3)-$ или $*-C(O)-CH_2-$, где * означает место присоединения к -X2-.

Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I), где -Y3- представляет собой связь. Альтернативно, -Y3- представляет собой линейную или разветвленную алкандиильную группу, которая имеет 1, 2 или 3 атома углерода. Преимущественно -Y3- представляет собой $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CD_2)_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CHF-$, $-CHF-CH_2-$ или $-CH(CH_3)-CH_2-$.

В другом конкретном варианте осуществления -Y1- и -Y2- являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой незамещенную линейную или разветвленную алкандиильную группу, которая имеет 3 или 4 атома углерода, и -Y3- представляет собой связь.

Другой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения представлен соединениями формулы (I), где A представляет собой группу формулы (b):



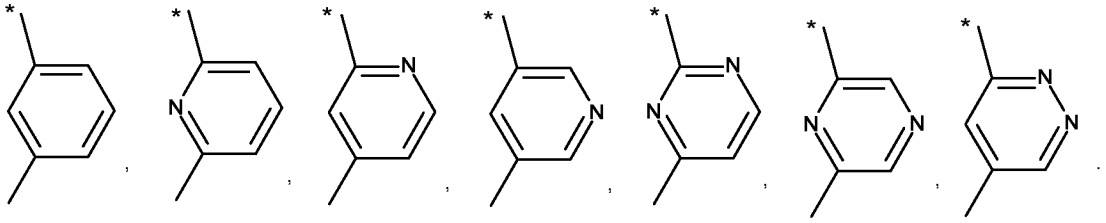
(b)

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

- четыре атома углерода, или
- три атома углерода и один атом азота, более предпочтительно атом азота, расположенный в положении A'4 или A'2,
- или два атома углерода и два атома азота.

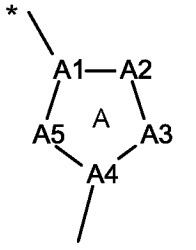
A'3 преимущественно означает атом углерода.

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



Наиболее предпочтительным вариантом переменной A является фенильная или пиридинильная группа. Выгодной альтернативой для A является пиразинильная группа.

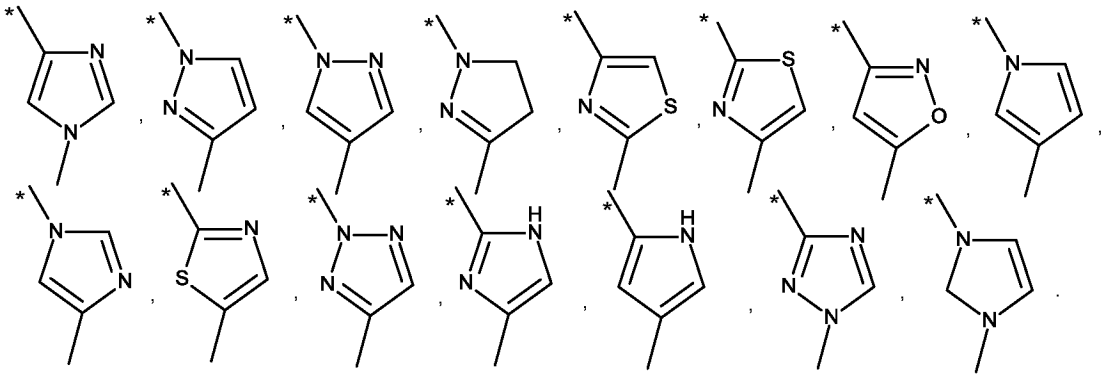
Другой конкретный вариант переменной A представлен группой формулы (a):



(a)

Наиболее предпочтительная каркасная структура формулы (a) содержит один, два или три гетероатома, один из которых является атом азота.

Репрезентативными каркасными структурами формулы (a) являются следующие, представленные в данном случае без какого-либо замещения:



Преимущественно A представляет собой триазолильную или пиразолильную группу.

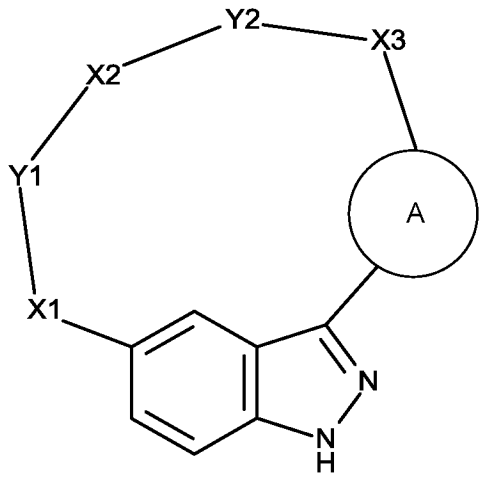
Предпочтительно, группа A соединений формулы (I) является незамещенной.

Когда группа A соединений формулы (I) является замещенной, наиболее предпочтительные заместители включают атомы галогена, цианогруппу, цианоалкильную группу, алкоксигруппу, алкильную группу, оксогруппу, циклоалкильную группу и гетероциклоалкильную группу. В частности, циклоалкильная группа и гетероциклоалкильная группа являются незамещенными или замещены атомами галогена, алкоксигруппой, гидроксигруппой, или гетероциклоалкильной группой в качестве предпочтительных необязательных заместителей.

Наиболее предпочтительные гетероциклоалкильные группы включают пирролидинильную группу, пиперазинильную группу, морфолинильную группу, азетидинильную группу, пиперидинильную группу, тетрагидропиридинильную группу, тетрагидрофуранильную группу, дигидрофуранильную группу, оксетанильную группу, пиразолидинильную группу.

Наиболее предпочтительными заместителями группы A являются атом фтора или брома, метоксигруппа, метильная группа, этильная группа, цианометильная группа, группа $-C(CH_3)_2-CN$, незамещенная или замещенная пирролидинильная группа, незамещенная или замещенная пиперазинильная группа, незамещенная или замещенная азетидинильная группа, и морфолинильная группа.

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

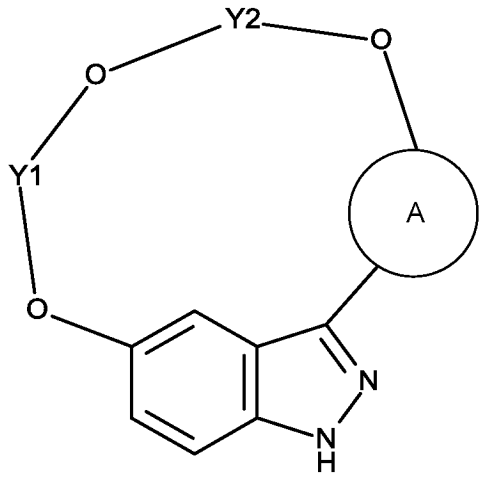


(I-a)

,

где X1, X2, X3, Y1, Y2 и A являются такими, как определено для формулы (I).

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

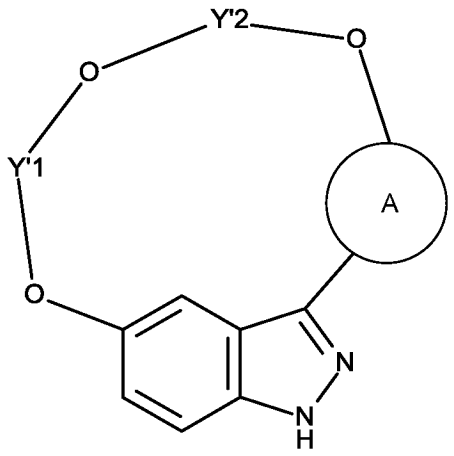


(I-b)

,

где Y1, Y2 и A являются такими, как определено для формулы (I).

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

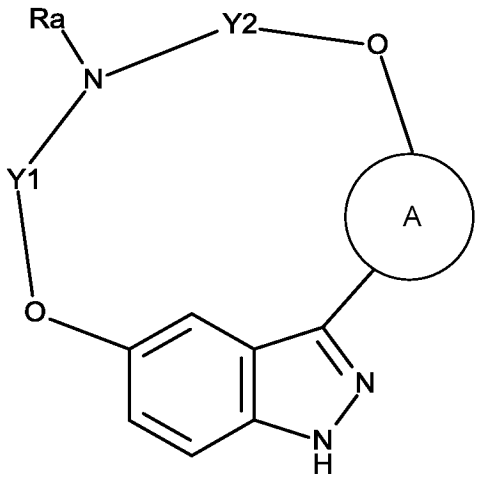


(I-ba)

,

где A является таким, как определено для формулы (I), и Y'1 и Y'2 являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение касается соединений формулы (I-b1):

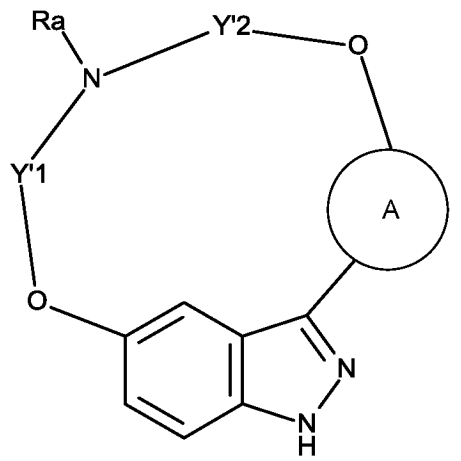


(I-b1)

,

где Y1, Y2, Ra и A являются такими, как определено для формулы (I).

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение касается соединений формулы (I-b1a):

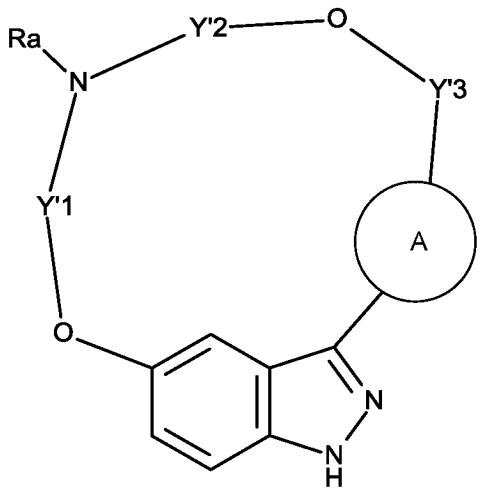


(I-b1a)

,

где A и Ra являются такими, как определено для формулы (I), и Y'1 и Y'2 являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение касается соединений формулы (I-b1b):

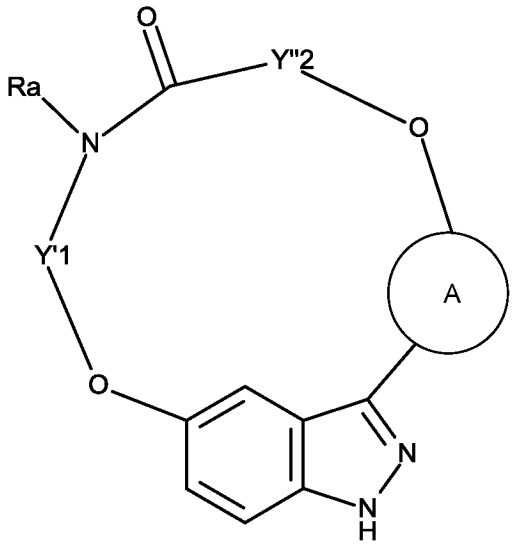


(I-b1b)

,

где A и Ra являются такими, как определено для формулы (I), Y'1 и Y'2 являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы, и Y'3 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение касается соединений формулы (I-b1c):

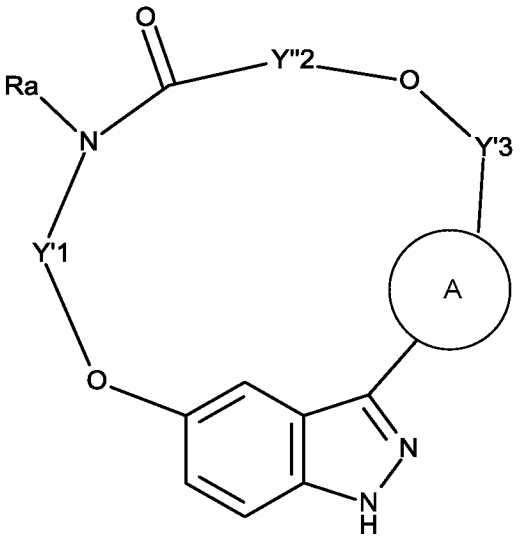


(I-b1c)

,

где A и Ra являются такими, как определено для формулы (I), Y'1 представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы, и Y''2 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_5) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение касается соединений формулы (I-b1d):

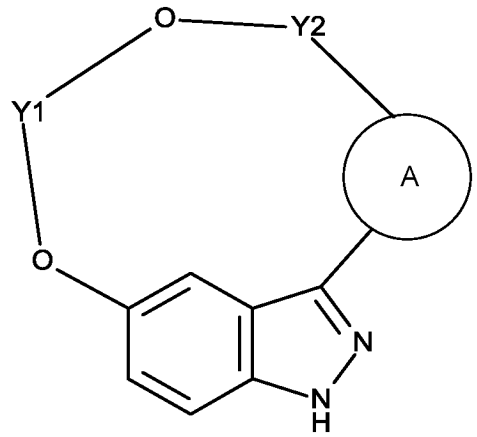


(I-b1d)

,

где A и Ra являются такими, как определено для формулы (I), Y'1 представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы, Y''2 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_5) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы, и Y'3 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

Другой предпочтительный конкретный вариант осуществления изобретения касается соединений формулы (I-c):

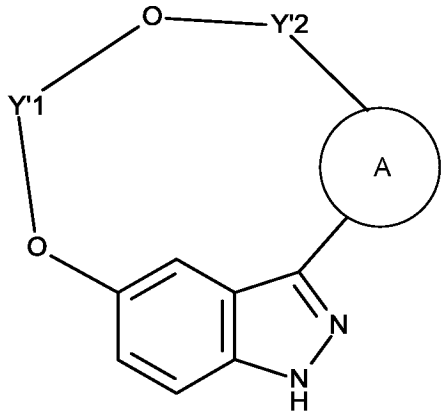


(I-c)

,

где Y1, Y2 и A являются такими, как определено для формулы (I).

Другой предпочтительный конкретный вариант осуществления изобретения касается соединений формулы (I-ca):

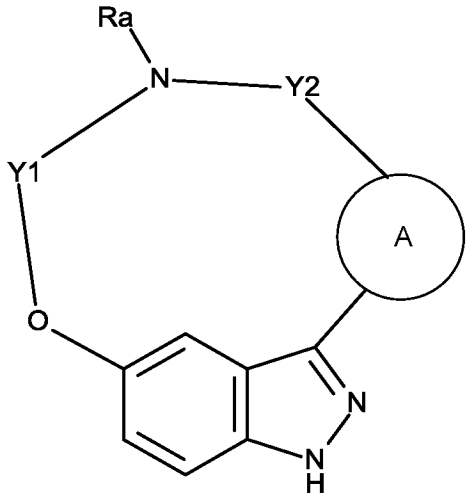


(I-ca)

,

где A является таким, как определено для формулы (I), и Y'1 и Y'2 являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

Другой предпочтительный конкретный вариант осуществления изобретения касается соединений формулы (I-c1):

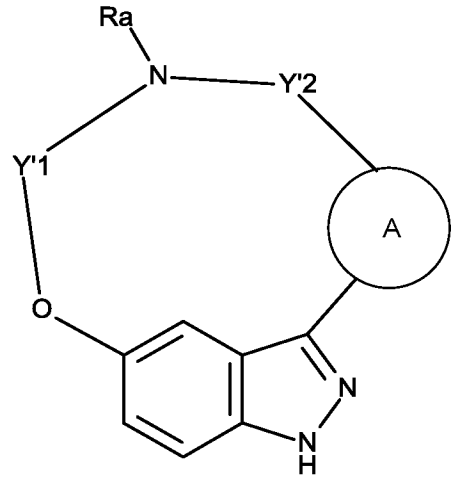


(I-c1)

,

где Y1, Y2, Ra и A являются такими, как определено для формулы (I).

Другой предпочтительный конкретный вариант осуществления изобретения касается соединений формулы (I-c1a):



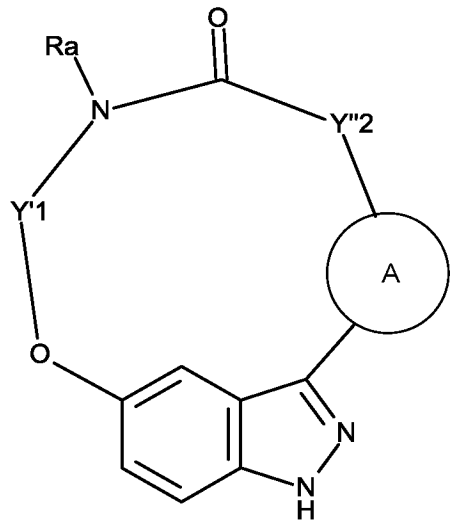
(I-c1a)

,

где A и Ra являются такими, как определено для формулы (I), и Y'1 и Y'2 являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или

замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

Другой предпочтительный конкретный вариант осуществления изобретения касается соединений формулы (I-c1b):

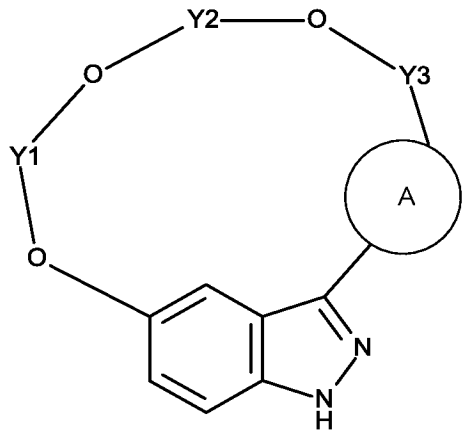


(I-c1b)

,

где A и Ra являются такими, как определено для формулы (I), Y'1 представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы, и Y''2 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_5) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

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

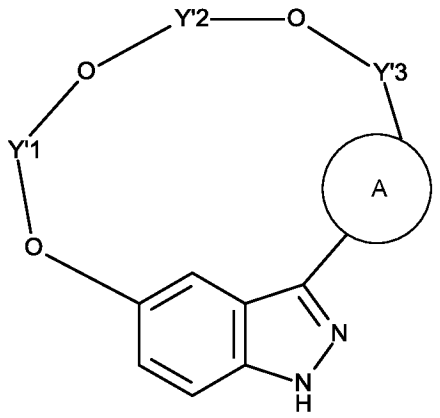


(I-d)

,

где Y1, Y2, Y3 и A являются такими, как определено для формулы (I).

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

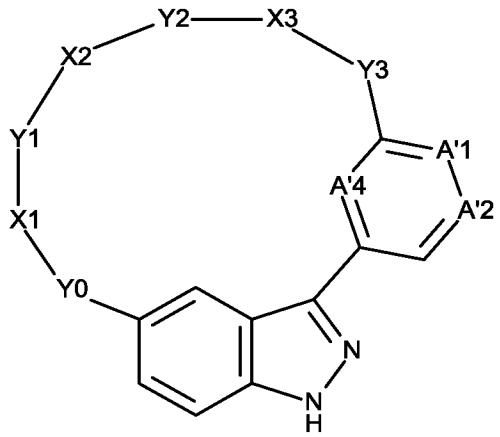


(I-da)

,

где A является таким, как определено для формулы (I), Y'1 и Y'2 являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы, и Y'3 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

Другой предпочтительный конкретный вариант осуществления изобретения касается соединений формулы (I-e):

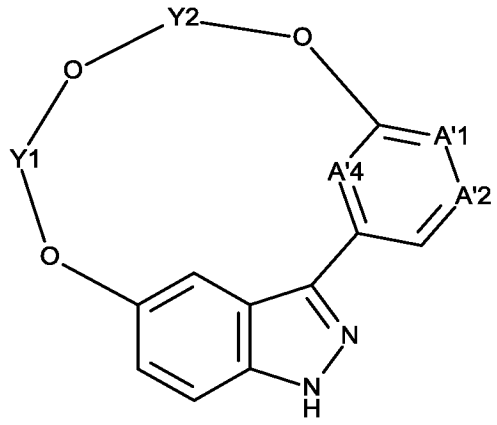


(I-e)

,

где X1, X2, X3, Y0, Y1, Y2, Y3, A'1, A'2 и A'4 являются такими, как определено для формулы (I).

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

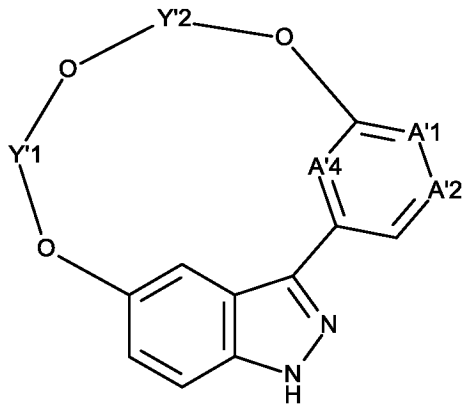


(I-f)

,

где Y1, Y2, A’1, A’2 и A’4 являются такими, как определено для формулы (I).

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

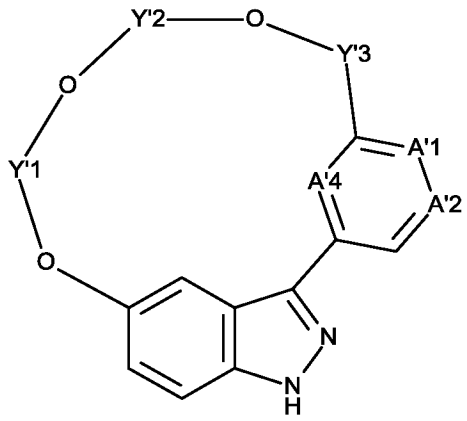


(I-fa)

,

где A’1, A’2 и A’4 являются такими, как определено для формулы (I), и Y’1 и Y’2 являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

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

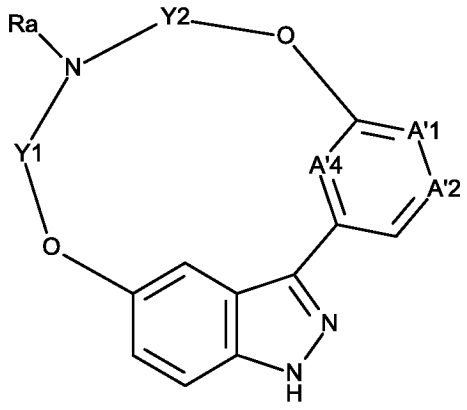


(I-fb)

,

где A’1, A’2 и A’4 являются такими, как определено для формулы (I), и Y’1 и Y’2 являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы, и Y’3 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

В другом предпочтительном варианте осуществления, соединения изобретения представляют собой соединения формулы (I-f1):

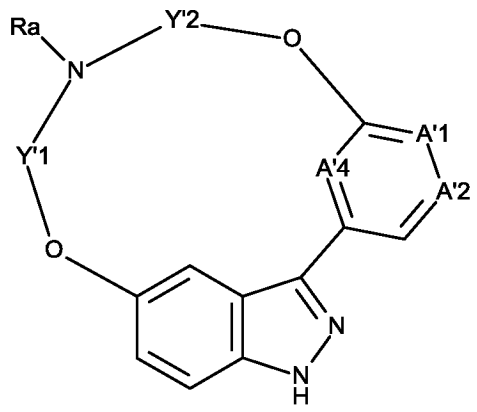


(I-f1)

,

где Y1, Y2, A’1, A’2 и A’4 являются такими, как определено для формулы (I).

В другом предпочтительном варианте осуществления, соединения изобретения представляют собой соединения формулы (I-f1a):

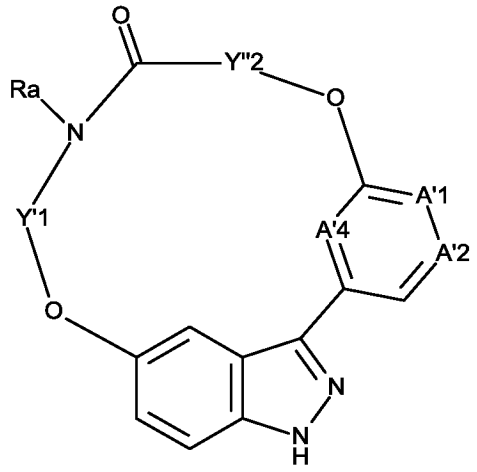


(I-f1a)

,

где Ra, A'1, A'2 и A'4 являются такими, как определено для формулы (I), и Y'1 и Y'2 являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

В другом предпочтительном варианте осуществления, соединения изобретения представляют собой соединения формулы (I-f1b):

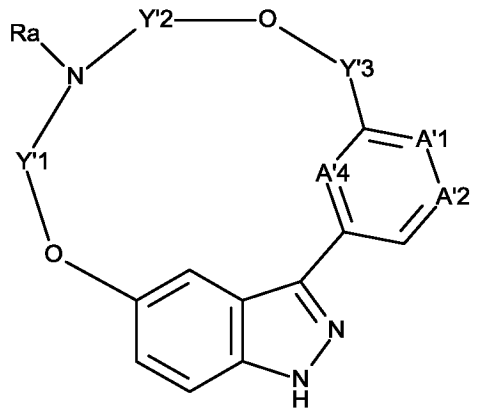


(I-f1b)

,

где Ra, A'1, A'2 и A'4 являются такими, как определено для формулы (I), Y'1 представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы, и Y''2 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_5) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

В другом предпочтительном варианте осуществления, соединения изобретения представляют собой соединения формулы (I-f1c):

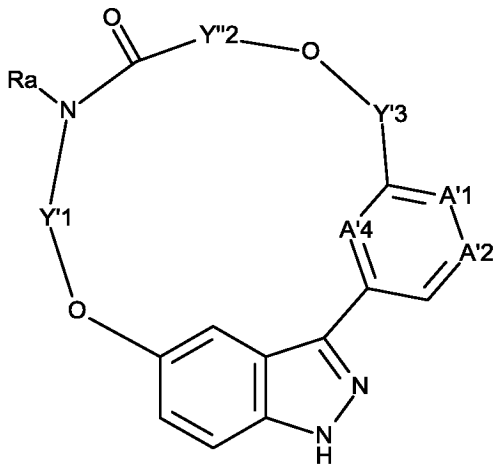


(I-f1c)

,

где Ra, A'1, A'2 и A'4 являются такими, как определено для формулы (I), Y'1 и Y'2 являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы, и Y'3 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

В другом предпочтительном варианте осуществления, соединения изобретения представляют собой соединения формулы (I-f1d):



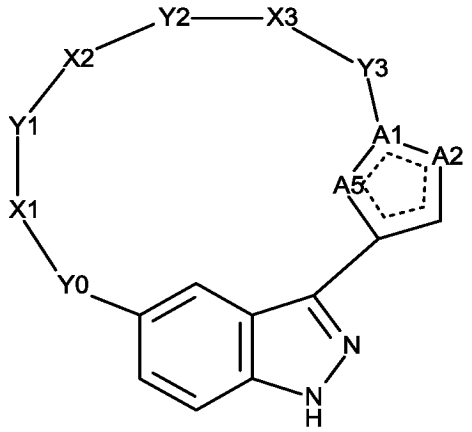
(I-f1d)

,

где Ra, A'1, A'2 и A'4 являются такими, как определено для формулы (I), Y'1 представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы, Y''2 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_5) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов

галогена и алкоксигруппы, и Y'3 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

Другой конкретный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I-g):

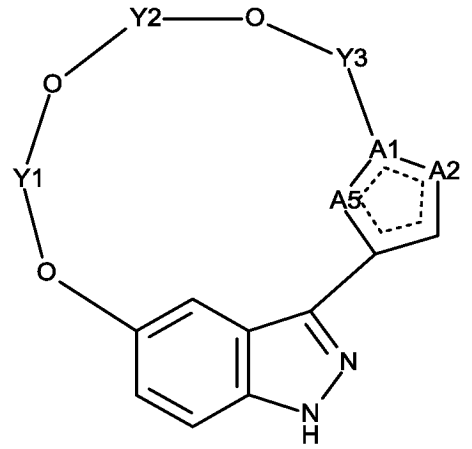


(I-g)

,

где X1, X2, X3, Y0, Y1, Y2, Y3, A1, A2, A5 являются такими, как определено для формулы (I), и пунктирные линии означают, что данная связь может быть одинарной или двойной.

Другой конкретный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I-h):

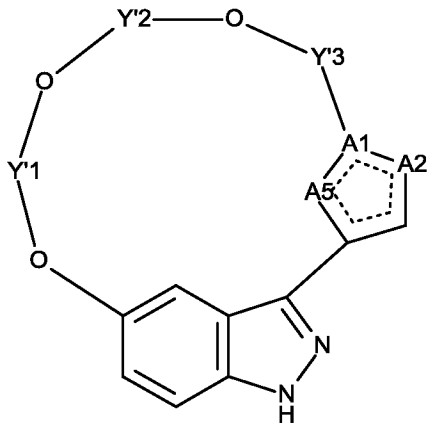


(I-h)

,

где Y1, Y2, Y3, A1, A2, A5 являются такими, как определено для формулы (I), и пунктирные линии означают, что данная связь может быть одинарной или двойной.

Другой конкретный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I-ha):

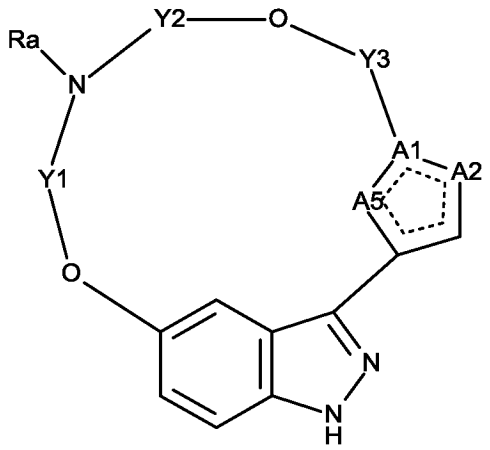


(I-ha)

,

где A1, A2, A5 являются такими, как определено для формулы (I), пунктирные линии означают, что данная связь может быть одинарной или двойной, Y'1 и Y'2 являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы, и Y'3 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

Другой конкретный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I-h1):

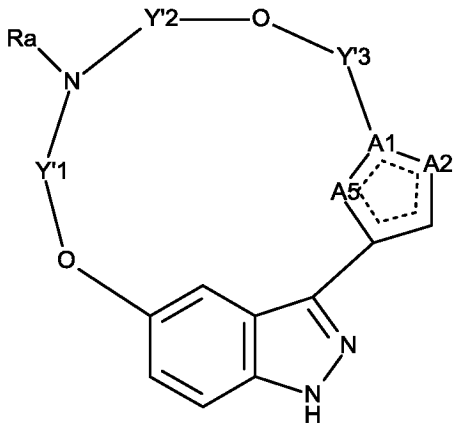


(I-h1)

,

где Y1, Y2, Y3, Ra, A1, A2, A5 являются такими, как определено для формулы (I), и пунктирные линии означают, что данная связь может быть одинарной или двойной.

Другой конкретный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I-h1a):

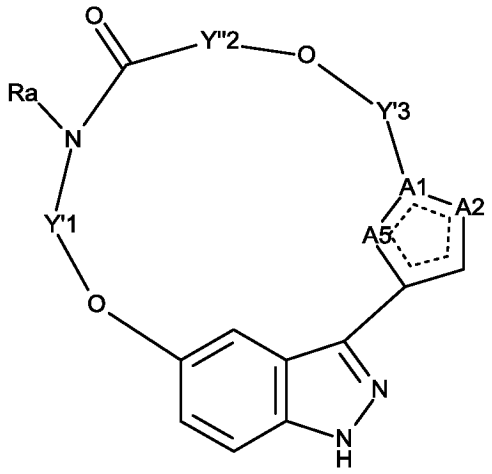


(I-h1a)

,

где Ra, A1, A2, A5 являются такими, как определено для формулы (I), пунктирные линии означают, что данная связь может быть одинарной или двойной, Y'1 и Y'2 являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы, и Y'3 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

Другой конкретный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I-h1b):



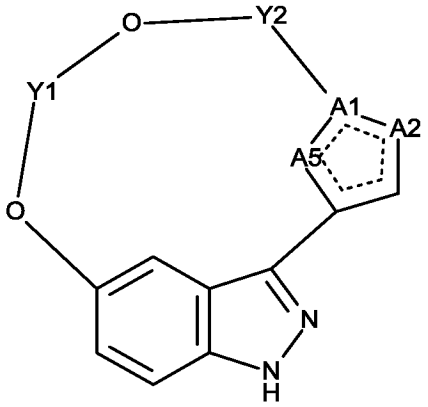
(I-h1b)

,

где Ra, A1, A2, A5 являются такими, как определено для формулы (I), пунктирные линии означают, что данная связь может быть одинарной или двойной, Y'1 представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими

группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы, Y''2 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_5) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы, и Y'3 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

Другой конкретный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I-i):

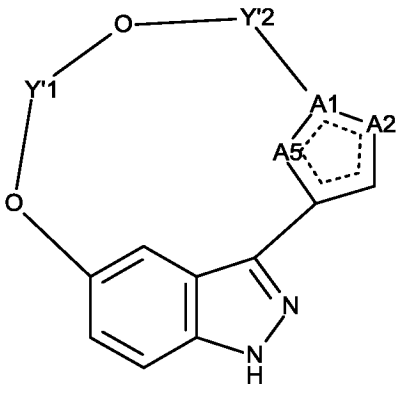


(I-i)

,

где Y1, Y2, A1, A2, A5 являются такими, как определено для формулы (I), и пунктирные линии означают, что данная связь может быть одинарной или двойной.

Другой конкретный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I-ia):



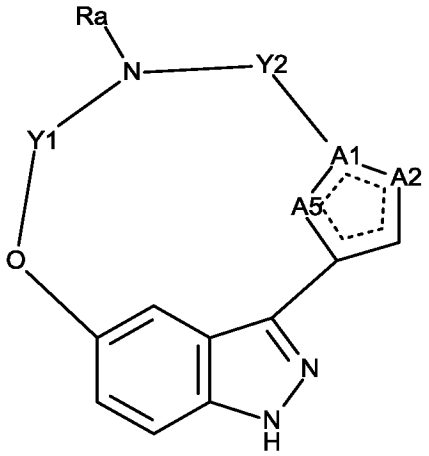
(I-ia)

,

где A1, A2, A5 являются такими, как определено для формулы (I), пунктирные линии означают, что данная связь может быть одинарной или двойной, и Y'1 и Y'2 являются одинаковыми или разными и каждый

представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

Другой конкретный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I-i1):

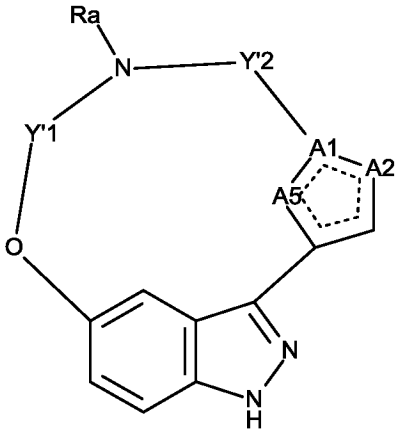


(I-il)

,

где Y1, Y2, Ra, A1, A2, A5 являются такими, как определено для формулы (I), и пунктирные линии означают, что данная связь может быть одинарной или двойной.

Другой конкретный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I-i1a):



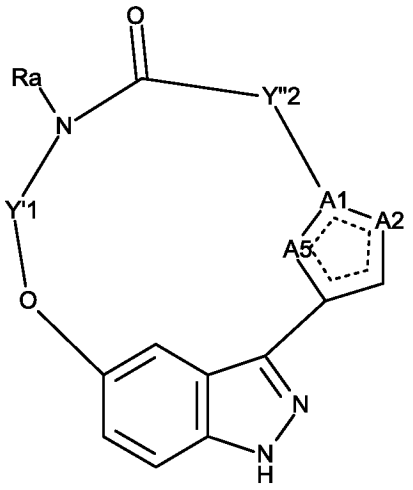
(I-ila)

,

где Ra, A1, A2, A5 являются такими, как определено для формулы (I), пунктирные линии означают, что данная связь может быть одинарной или двойной, и Y'1 и Y'2 являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную

группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

Другой конкретный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I-i1b):



(I-i1b)

,

где Ra, A1, A2, A5 являются такими, как определено для формулы (I), пунктирные линии означают, что данная связь может быть одинарной или двойной, Y'1 представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы, и Y'3 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

Другой конкретный вариант осуществления изобретения касается соединений формулы (I), в случае которых цепь -Y0-X1-Y1-X2-Y2-X3-Y3- предпочтительно представляет собой одну из следующих, которые следует читать в том же направлении, слева направо:

-O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-,

-O-CH_2-CH(Me)-O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-,

-O-CH(Me)-CH_2-O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-,

-O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-CH(Me)-CH_2-,

-O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-CH_2-CH(Me)-,

-O-CH_2-CH(Me)-O-$(CH_2)_2$-O-CH_2-CH(Me)-,

-O-$(CH_2)_2$-O-CH(Me)-CH_2-O-$(CH_2)_2$-,

-O-CH(Me)-CH_2-O-$(CH_2)_2$-O-CH_2-CH(Me)-,

-O-CH(Me)-CH_2-O-$(CH_2)_2$-O-CH_2-CH(F)-,
-O-CH(Me)-CH(Me)-O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-,
-O-CF_2-CH_2-O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-,
-O-$(CH_2)_3$-O-$(CH_2)_3$-,
-O-CH_2-CF_2-CH_2-O-$(CH_2)_3$-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_3$-,
-O-CH(Me)-CH_2-CH(Me)-O-$(CH_2)_3$-,
-O-$(CH_2)_3$-O-CH(Me)-CH_2-CH(Me)-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-O-$(CD_2)_3$-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-CH(Me)-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-O-CH_2-CH(Me)-CH_2-,
-O-$(CH_2)_3$-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-,
-O-$(CH_2)_3$-O-CH_2-$C(Me)_2$-CH_2-,
-O-$(CH_2)_3$-O-$(CH_2)_2$-CH(Me)-,
-O-CH(Me)-CH_2-CH(Me)-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-,
-O-CH(Me)-CH_2-O-$(CH_2)_4$-,
-O-$(CH_2)_3$-O-$(CH_2)_2$-O-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-O-CH_2-CH(Me)-O-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-O-CH(Me)-CH_2-O-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-,
-O-$(CH_2)_3$-O-CH_2-CH(Me)-O-,
-O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_3$-O-,
-O-CH(Me)-CH_2-O-$(CH_2)_3$-O-,
-O-CH(Me)-CH_2-O-$(CH_2)_2$-CH(Me)-O-,
-O-$(CH_2)_3$-O-$(CH_2)_4$-O-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-CH_2-,
-O-CH(Me)-CH_2-O-$(CH_2)_2$-O-CH(Me)-,
-O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_3$-O-CH_2-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-.

Альтернативно, другая предпочтительная цепь -Y0-X1-Y1-X2-Y2-X3-Y3- представлена одной из следующих, которые следует читать в том же направлении, слева направо:

-O-$(CH_2)_3$-NHC(O)-CH_2-O-,

-O-$(CH_2)_3$-N(Me)C(O)-CH_2-O-,
-O-$(CH_2)_2$-NHC(O)-CH_2-O-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-NHC(O)-CH_2-O-,
-O-CH_2-CF_2-CH_2-NHC(O)-CH_2-O-,
-O-CH_2-$(CH(Me))_2$-NHC(O)-CH_2-O-,
-O-$(CH_2)_3$-NHC(O)-CH(Me)-O-,
-O-CH_2-CHF-CH(Me)-NHC(O)-CH_2-O-,
-O-$(CH_2)_3$-NHC(O)-$(CH_2)_2$-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-NHC(O)-$(CH_2)_2$-,
-O-CH_2-CF_2-CH_2-NHC(O)-$(CH_2)_2$-,
-O-CH_2-CHF-CH_2-NHC(O)-$(CH_2)_2$-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-NHC(O)-CH_2-CH(Me)-,
-O-$(CH_2)_3$-NH-$(CH_2)_2$-O-,
-O-$(CH_2)_2$-NH-$(CH_2)_3$-O-,
-O-$(CH_2)_3$-NH-CH_2-CH(Me)-O-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-NH-$(CH_2)_2$-O-,
-O-CH(Me)-CH_2-NH-$(CH_2)_3$-O-,
-O-CH(Me)-CH_2-NH-$(CH_2)_2$-CH(Me)O-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-NH-CH_2-CH(Me)-O-,
-O-CH_2-$(CH(Me))_2$-NH-$(CH_2)_2$-O-,
-O-CH_2-CHF-CH(Me)-NH-$(CH_2)_2$-O-,
-O-$(CH_2)_2$-CH(Me)-NH-$(CH_2)_2$-O-,
-O-$(CH_2)_3$-NH-$(CH_2)_3$-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-NH-$(CH_2)_3$-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-NH-$(CH_2)_2$-CH(Me)-
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-N(Me)-CH_2-CH(Me)-.

Предпочтительными соединениями формулы (I) настоящего изобретения являются:

- 4-(морфолин-4-ил)-7,10-диокса-13,18,19-триазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,6}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,5,14(21),15,17(20)-гептаен
- 7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- 4-(морфолин-4-ил)-7,11,14-триокса-19,20-

диазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен

- 7,10-диокса-4,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- 9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- 10,14-диокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (13R)-13-метил-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (6R)-6-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (7S,13S)-7,13-диметил-8,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (7R,13S)-7,13-диметил-8,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (8S,13R)-8,13-диметил-7,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (8S,13R)-8,13-диметил-7,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- гидрохлорид (7R,13R)-7,13-диметил-8,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена
- гидрохлорид (7S,13R)-7,13-диметил-8,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена
- (6S)-6-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (13S)-13-метил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (8R,13R)-8,13-диметил-7,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (8R,13S)-8,13-диметил-7,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (13S)-13-метил-4-(пирролидин-1-ил)-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)гептаен

- (8S,13S)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (8R,13S)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (8S,13R)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (8R,13R)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (13S)-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (6R,12S)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (13S)-13-метил-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (13S)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-13-метил-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)гептаен
- (13S)-13-метил-7,10,14-триокса-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (13S)-4,13-диметил-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (13S)-13-метил-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- 7,7-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22), 3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (12S)-12-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (13S)-13-метил-7,10,14-триокса-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (13S)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-13-метил-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен
- (6R,12R)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен

- (6S,12R)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (6S)-6-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (6S,12S)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (13S)-13-метил-4-(пирролидин-1-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (13S)-4,13-диметил-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (13R)-13-метил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (12R)-12-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (13S)-13-метил-10,14-диокса-19,20-диазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (8R,13S)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (13R)-13-метил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (8S,13S)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (8S,13S)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (12S)-12-метил-9,13-диокса-3-тиа-18,19,22-триазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),4,14(21),15,17(20)-гексаен
- (8R,13S)-4-[(3R)-3-метоксипирролидин-1-ил]-8,13-диметил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (13R)-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен

- (9S,13S)-9,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (7R,12S)-7,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (8R,13S)-8,13-диметил-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (12S)-12-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (8R)-8-метил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)гептаен
- (13R)-13-метил-7,10,14-триокса-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (12S)-12-метил-9,13-диокса-3,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (9R,13S)-9,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (9S,13S)-9,13-диметил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (9R)-9-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (9S)-9-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (13S)-13-метил-7,10,14-триокса-4-тиа-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен
- 8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (6S)-6-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.^{12,5}.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (6R)-6-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (13S)-13-метил-7,10,14-триокса-23-тиа-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен

- (12R)-12-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- 9,12,15-триокса-4,20,21-триазатетрацикло[14.5.2.$1^{2,6}$.$0^{19,22}$]тетракоза-1(21),2(24),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен
- (14S)-14-метил-9,12,15-триокса-4,20,21-триазатетрацикло[14.5.2.$1^{2,6}$.$0^{19,22}$]тетракоза-1(21), 2(24),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен
- (10R)-10-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (13R)-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (13S)-13-метил-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрил
- 8,11,14-триокса-4,5,19,20,22-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- 9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (13R)-13-метил-7,10,14-триокса-23-тиа-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен
- (13R)-4,13-диметил-8,11,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен
- (7R)-7-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- 13,13-дифтор-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (13S)-4,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен
- (13S)-13-метил-8,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (13S)-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (13R)-13-метил-8,11,14-триокса-5,19,20-

триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрил

- (13R)-13-метил-8,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (13S)-4,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен
- (12S)-12-метил-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрил
- (12R)-12-метил-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрил
- (6R,12S)-6,12-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (13R)-17-фтор-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (6S,12S)-6,12-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (12R)-12-метил-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- 13-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,10-диокса-13,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- (12S)-12-метил-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (6S,13R)-6,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (6R,12R)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (13R)-6-метокси-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- 8,11,14-триокса-4,5,16,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен

- (8S,12R)-8,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (8R,12R)-8,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (12S,13R)-12,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (12R,13S)-12,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (6S,13S)-6,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- 8,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (6S,12R)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- 10,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (6R или 6S,13R)-6-фтор-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (6S или 6R,13R)-6-фтор-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (12S)-12-метил(9,9,10,10-$^{2}H_{4}$)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен
- 8,14-диокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (6R)-11,11-дифтор-6-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (12S)-12-метил(6,6,7,7-2H4)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- 11,11-дифтор-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (12S)-12-метил-11,14-диокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен

- (12R,13R)-12,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (12S,13S)-12,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- 8,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (6R,10S)-6,10-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (6R,8R)-6,8-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- 7,7-дифтор-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (13S)-4,13-диметил-7,11,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен
- (12R)-7,7-дифтор-12-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (8E)-11,14-диокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,8,15(22),16,18(21)-гептаен
- (12S)-12-метил-8,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (6R,10R)-6,10-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (12R)-12-метил-8,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (12R)-12-метил-9,13-диокса-2,4,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),3,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен
- (10R,12R)-10,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (8R,12R)-8,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (6R,12R)-6,12-диметил-8,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен

- (13S)-13-метил-9,12,15-триокса-4,5,20,21-тетраазатетрацикло[14.5.2.$1^{2,5}$.$0^{19,22}$]тетракоза-1(21),2(24),3,16(23),17,19(22)-гексаен
- (12R)-12-метил-10,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (14R)-14-метил-8,11,15-триокса-4,5,20,21-тетраазатетрацикло[14.5.2.$1^{2,5}$.$0^{19,22}$]тетракоза-1(21),2(24),3,16(23),17,19(22)-гексаен
- (6R,8S)-6,8-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (14R)-14-метил-8,11,15-триокса-4,5,20,21,24-пентаазатетрацикло[14.5.2.$1^{2,5}$.$0^{19,22}$]тетракоза-1(21),2(24),3,16(23),17,19(22)-гексаен
- 7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он
- 7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- 7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он
- 7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- 5-фтор-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он
- 5-фтор-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- 5-метил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он
- 5-метил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- 4-хлор-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он
- 4-хлор-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- 4-метил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он

- 4-метил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен
- 4-(оксан-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-(оксан-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен
- 4-(оксан-3-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-(оксан-3-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен
- (11S) или (11R)-11-(метоксиметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- (11S) или (11R)-11-(метоксиметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен
- (11R) или (11S)-11-(метоксиметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- (11R) или (11S)-11-(метоксиметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен
- 11-(фторметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он
- 11-(фторметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- 7',14'-диокса-4',10',19',20'-тетраазаспиро[циклопропан-1,8'-тетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикозан]-1'(20'),2'(23'),3',5',15',17',21'-гептаен-9'-он
- 7',14'-диокса-4',10',19',20'-тетраазаспиро[циклопропан-1,8'-тетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикозан]-1'(20'),2'(23'),3',5',15',17',21'-гептаен
- 13-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4, 6(23),15,17,21-гептаен-9-он
- 13-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4, 6(23),15,17,21-гептаен
- 8,10-диметил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4, 6(23),15,17,21-гептаен-9-он

- 8,10-диметил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4, 6(23),15,17,21-гептаен
- (13R)-13-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен-9-он
- (13R)-13-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен
- (7S,9S)-15-окса-11,20,21-триазапентацикло[14.5.2.$1^{2,6}$.$0^{7,9}$.$0^{19,22}$]тетракоза-1(21),2(24),3, 5,16(23),17,19(22)-гептаен-10-он
- (7S,9S)-15-окса-11,20,21-триазапентацикло[14.5.2.$1^{2,6}$.$0^{7,9}$.$0^{19,22}$]тетракоза-1(21),2(24),3,5, 16(23),17,19(22)-гептаен
- 14-окса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он
- 14-окса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (11S,12S)-11,12-диметил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он
- (11S,12S)-11,12-диметил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- 12-метокси-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 12-метокси-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен
- (13R)-13-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- (13R)-13-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен
- (13S)-13-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- (13S)-13-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен

- 8-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он
- (8R) или (8S)-8-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- (8S) или (8R)-8-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- (12R)-12-метил-13-окса-4,5,9,18,19-пентаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он
- (12R)-12-метил-13-окса-4,5,9,18,19-пентаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- 13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он
- 13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (11S,12S)-12-фтор-11-метил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он
- (11S,12S)-12-фтор-11-метил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- 4-(трифторметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он
- 4-(трифторметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- 16-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он
- 16-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- 10-метил-7,14-диокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он
- 10-метил-7-окса-4,10,14,19,20-

пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4, 6(23),15,17,21-гептаен-9-он

- 10-метил-9-оксо-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-4-карбонитрил
- 7,13-диокса-10,18,19-триазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,6}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,5,14(21), 15,17(20)-гептаен-9-он
- 7,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он
- 10-метил-7,14-диокса-3,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он
- 4-фтор-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он
- 7,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он
- 8,8,10-триметил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он
- 11-метил-7,15-диокса-4,11,20,21-тетраазатетрацикло[14.5.2.$1^{2,6}$.$0^{19,22}$]тетракоза-1(21),2,4, 6(24),16,18,22-гептаен-10-он
- 7,13-диокса-4,10,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,6}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,5,14(21), 15,17(20)-гептаен-9-он
- 3-фтор-10-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен-9-он
- 8,8-диметил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 12,12-дифтор-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он
- 4-бром-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-(пиперидин-1-ил)-7,14-диокса-10,19,20-

триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он

- 4-(пирролидин-1-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил]-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-(5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-(пиперазин-1-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-(фуран-3-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-(оксолан-3-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- (11R,12R)-11,12-диметил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен-9-он
- 4-[(3R,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-(оксан-2-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-фтор-14-окса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он

- 14-окса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он
- 11-метил-7,14-диокса-11,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-10-он
- 8,14-диокса-4,5,11,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-10-он
- (12R)-12-метил-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он
- (12R)-12-метил-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он
- (11S)-11-фтор-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он
- (12S)-12-метил-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он
- (11R)-11-фтор-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он
- (11R,12S)-11,12-диметил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен
- (8R или 8S,13S)-8,13-диметил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен
- (8S или 8R,13S)-8,13-диметил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен
- (11R,12R)-12-фтор-11-метил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен
- (13S)-13-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен
- (12S)-12-метил-13-окса-4,5,9,18,19-

пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен

- (7S или 7R,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-4,11,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (7R или 7S,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-4,11,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- 4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-11,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- 7,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- 7,14-диокса-4,11,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- 10-метил-4-(пропан-2-илокси)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- 11-метил-7,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- 11,11-дифтор-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он
- (6S,12R)-6,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он
- (6S,12R)-6,9,12-триметил-18-(оксан-2-ил)-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он
- (6S,12R)-6,9,12-триметил-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (12R)-12-метил-9,13-диокса-4,5,15,18,19-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (12S)-12-метил-8,11,14-триокса-4,5,16,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен.

Фармакологические исследования соединений настоящего изобретения формулы (I) демонстрируют ингибирующую активность в отношении киназы

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

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

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

Другими заболеваниями, потенциально поддающимися лечению путем ингибирования LRRK2 активности, являются эндосомально-лизосомальные заболевания, включая, но не ограничиваясь ими, болезнь Ниманна-Пика типа A, B или C, болезнь Гоше, болезнь Краббе, болезнь Фабри и нарушения, связанные

с митохондриальной недостаточностью; воспалительные заболевания, включая, но не ограничиваясь ими, васкулит, заболевания легких, такие как хроническое обструктивное заболевание легких, идиопатический фиброз легких, воспалительные миопатии, анкилозирующий спондилит; аутоиммунные заболевания, включая, но не ограничиваясь ими, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит, язвенный колит, волчанку, аутоиммунную гемолитическую анемию, чистую красноклеточную аплазию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, сахарный диабет I типа, ожирение, синдром Эванса, буллезные нарушения кожи, синдром Шегрена, болезнь Девика и лепру. Соединения настоящего изобретения также обладают антиканцерогенным действием и являются потенциально полезными для лечения злокачественных новообразований, включая, но не ограничиваясь ими, рак щитовидной железы, рак почки (включая папиллярный рак почки), рак молочной железы, гормональный рак, аденокарциному легкого и плоскоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак ободочной кишки, рак предстательной железы, рак кожи, лейкемию (включая острую миелобластную лейкемию) и лимфому.

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

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

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение формулы (I) в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. В частности, эти фармацевтические композиции представляют интерес для применения для лечения или предотвращения заболеваний, связанных с или характеризующихся LRRK2 киназной активностью, таких как, но не ограничиваясь ими, неврологические заболевания, эндосомально-лизосомальные нарушения, воспалительные заболевания, бактериальные, вирусные и паразитарные инфекции, сердечно-сосудистые

заболевания, аутоиммунные заболевания и злокачественные новообразования. В конкретном варианте осуществления, фармацевтические композиции настоящего изобретения являются полезными для лечения или предотвращения болезни Паркинсона (включая пациентов со спорадической болезнью Паркинсона, а также пациентов с LRRK2 мутациями или Rab29/Rab7L1 полиморфизмами), болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза (ALS), деменции (включая деменцию с тельцами Леви и сосудистую деменцию, ВИЧ-индуцированную деменцию), диабетической нейропатии, связанного с возрастом нарушения памяти, умеренного когнитивного нарушения, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, болезни Пика, эпилепсии, таупатий, таких как прогрессирующий надъядерный паралич и кортикобазальная дегенерация, других синуклеинопатий, таких как множественная системная атрофия, лобно-височная деменция, наследственная лобно-височная деменция и паркинсонизм, сцепленный с хромосомой 17 (FTDP-17), абстинентного синдрома/рецидива, связанного с лекарственной зависимостью, L-дофа-индуцированной дискинезии, ишемического инсульта, травматического повреждения головного мозга, повреждения спинного мозга, рассеянного склероза, болезни Ниманна-Пика типа A, B или C, болезни Гоше, болезни Краббе, болезни Фабри, нарушений, связанных с митохондриальной недостаточностью, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, ревматоидного артрита, язвенного колита, волчанки, аутоиммунной гемолитической анемии, чистой красноклеточной аплазии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, сахарного диабета I типа, ожирения, синдрома Эванса, буллезных нарушений кожи, синдрома Шегрена, болезни Девика, лепры, рака щитовидной железы, рака почки (включая папиллярный рак почки), рака молочной железы, гормонального рака, аденокарциномы легкого и плоскоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, рака ободочной кишки, рака предстательной железы, рака кожи, лейкемии (включая острую миелобластную лейкемию), лимфомы, инсульта, лепры, туберкулеза и инфекций SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, ВИЧ, вируса Западного Нила и вируса чикунгунья.

Из числа фармацевтических композиций в соответствии с изобретением могут быть упомянуты более конкретно те, которые являются подходящими для перорального, парентерального, назального, чрес- или транскожного,

ректального, перлингвального, офтальмологического или респираторного введения, в особенности таблетки или драже, сублингвальные таблетки, саше, пакеты, капсулы, глоссеты, пастилки, суппозитории, кремы, мази, гели для кожи и питьевые или инъекционные ампулы.

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

В качестве неограничивающего примера могут быть упомянуты:

- *в качестве разбавителей*: лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, глицерин,
- *в качестве смазывающих веществ*: силикагель, тальк, стеариновая кислота и ее магниевые и кальциевые соли, полиэтиленгликоль,
- *в качестве связующих веществ*: силикат алюминия-магния, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза и поливинилпирролидон,
- *в качестве* дезинтеграторов: агар, альгиновая кислота и ее натриевая соль, шипучие смеси.

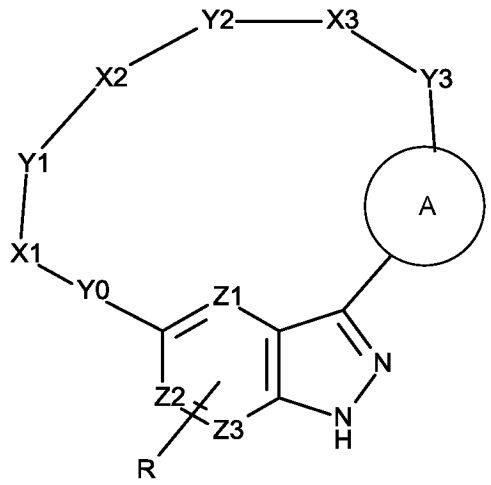
Дозировка варьируется в зависимости от пола, возраста и веса пациента, пути введения, природы терапевтического показания, или каких-либо сопутствующих лечений, и находится в диапазоне от 0.01 мг до 1 г в 24 часа за одно или несколько введений.

Следующие методики получения промежуточных соединений и примеров иллюстрируют изобретение, но никоим образом не ограничивают его.

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

ОБЩИЕ СХЕМЫ

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



(I)

,

где R, Z1, Z2, Z3, Y0, X1, Y1, X2, Y2, X3, Y3 и A являются такими, как определено для формулы (I).

Что касается общих схем реакций, подходящих для получения указанных соединений, которые могут быть представлены формулой (I), то такие общие схемы можно найти в данном документе ниже. В приведенных ниже общих схемах, R, Z1, Z2, Z3, Y0, X1, Y1, X2, Y2, X3, Y3, Ra и A будут иметь значения согласно определению для формулы (I).

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

В приведенных ниже общих схемах, Lg1, Lg2, Lg3 и Lg4, каждый независимо представляет собой подходящую уходящую группу. Pg1 представляет собой защитную группу, подходящую для защиты NH группы конденсированной пиразоло-структуры. Pg2 и Pg3 каждый независимо представляет собой подходящую защитную группу, которую можно использовать для защиты X1 и/или X2.

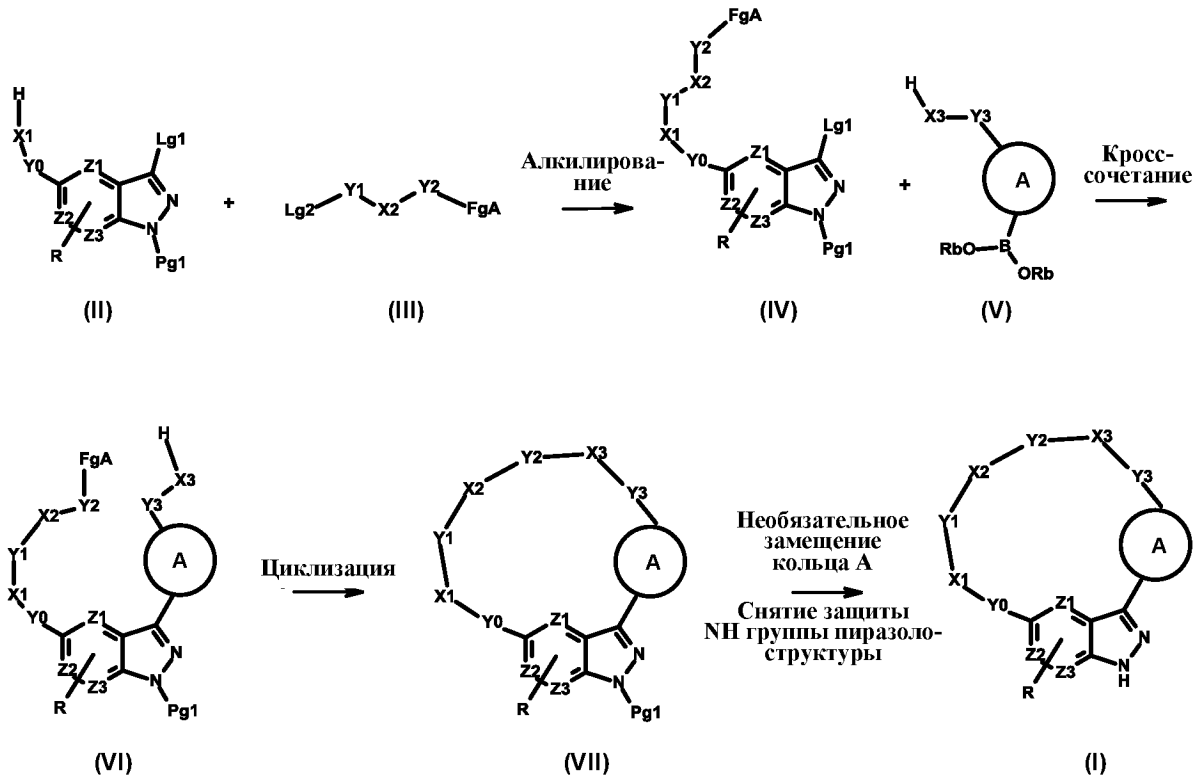
Rb в схемах ниже может представлять собой H, алкил или циклический алкил.

Во всех приведенных ниже общих схемах, перед снятием защиты NH группы конденсированной пиразоло-структуры, на (гетеро-)ароматическом кольце, которое содержит уходящую группу, такую как галогенид, можно провести необязательную реакцию кросс-сочетания, такую как реакция Бухвальда, Сузуки, Соногаширы или, альтернативно, реакцию O-алкилирования или нуклеофильного ароматического замещения с образованием соединения формулы (XVI). После реакции кросс-сочетания, такой как реакция Бухвальд,

Сузуки, Соногашира или, альтернативно, реакции О-алкилирования или нуклеофильного ароматического замещения, с защищенной NH группы конденсированной пиразоло-структуры можно снять защиту с получением в результате конечного соединения формулы (I).

Схема А

Соединения формулы (I) можно получить, как показано на общей **Схеме А** ниже, где 1Н-конденсированную пиразоло-структуру формулы (II) алкилируют соединением формулы (III), содержащим функциональную группу FgA, которую можно превратить во время синтеза в фрагмент, подходящий для циклизации, такой как, например, мезилат или тозилат. После алкилирования, соединение формулы (IV) сочетают в реакции кросс-сочетания, такой как реакция Сузуки, с соединением формулы (V) с получением соединения формулы (VI). Полученное в результате соединение формулы (VI) можно подвергнуть макроциклизации с помощью реакции эфиризации, такой как реакция Вильямсона или Мицунобу, с получением соединения формулы (VII). Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры, либо после замещения кольца А, либо нет, приводит в результате к соединению формулы (I).



На приведенной выше **Схеме А**

Алкилирование соединения формулы (II) соединением формулы (III) можно выполнить в растворителе, таком как ДМФА или DMA, и в присутствии основания, такого как карбонат цезия, при КТ или при повышенной температуре, такой как 60°C или 100°C.

Реакцию кросс-сочетания с использованием металлоорганического компонента, такую как реакция сочетания Сузуки, соединения формулы (IV) с соединением формулы (V) можно выполнить с использованием палладиевых катализаторов, таких как, например, тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), в комбинации с 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (Xphos) или без него, в присутствии трехзамещенного фосфата калия или карбоната натрия в смеси растворителей, такой как, например, диоксан/вода или DME/вода, при повышенной температуре, такой как, например, 80°C или 90°C.

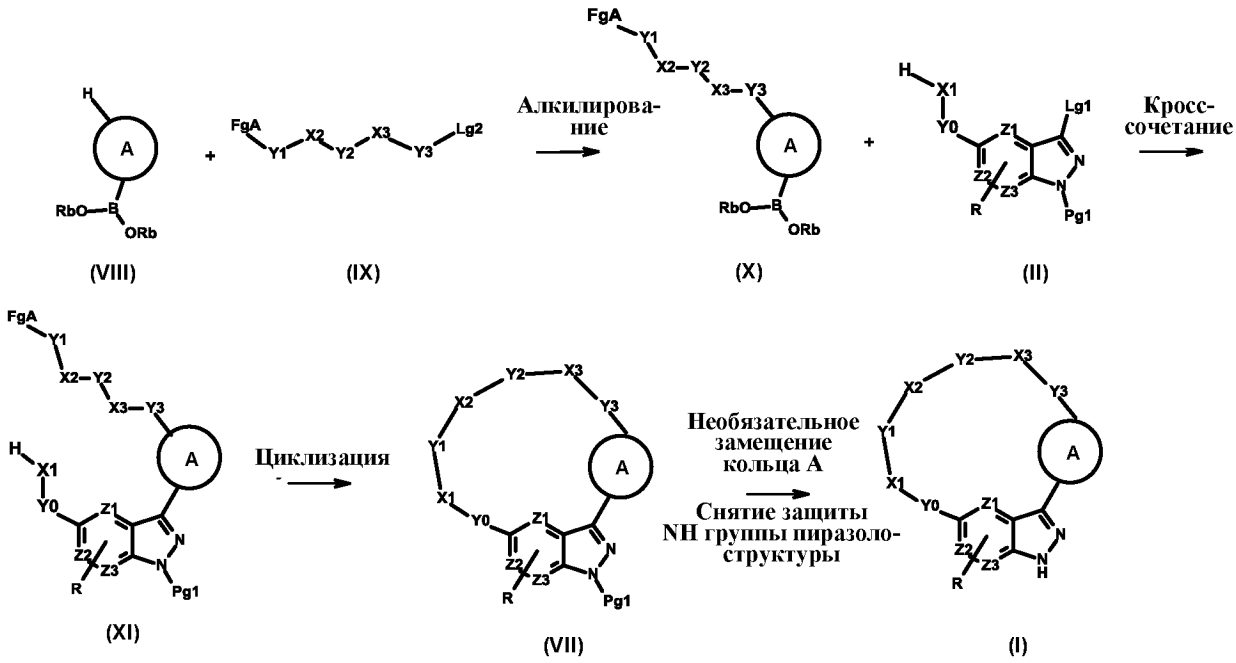
Циклизацию соединения формулы (VI) с получением соединения формулы (VII) можно выполнить с помощью реакции эфиризации, такой как реакция Вильямсона, используя карбонат цезия в растворителе, таком как сухой ДМФА или DMA, при, например, повышенной температуре, такой как 80°C или 90°C. Альтернативно, соединение формулы (VI) можно циклизовать в условиях реакции Мицунобу, используя, например, DIAD и Ph_3P в смеси растворителей, такой как, Me-ТГФ/толуол, при повышенной температуре, такой как 90°C.

Заключительное снятие защиты NH группы конденсированной пиразоло-структуры в соединении формулы (VII) можно выполнить в кислой среде, такой как 4 н. раствор HCl в диоксане или ТФУ в ДХМ, при комнатной температуре, либо после замещения кольца A, либо нет, с получением конечного соединения формулы (I).

Схема B

Альтернативно, соединения формулы (I) можно получить, как показано на общей **Схеме B** ниже, где боронат формулы (VIII) алкилируют соединением формулы (IX), содержащим функциональную группу FgA, которую можно превратить во время синтеза в фрагмент, подходящий для циклизации, такой как, например, мезилат или тозилат. После алкилирования, соединение формулы (X) сочетают в реакции кросс-сочетания, такой как реакция Сузуки, с конденсированной пиразоло-структурой формулы (II) с получением соединения формулы (XI). Полученное в результате соединение формулы (XI) можно

подвергнуть макроциклизации с помощью реакции эфиризации, такой как реакция Вильямсона или Мицунобу, с получением соединения формулы (VII). Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры, либо после замещения кольца A, либо нет, приводит в результате к соединению формулы (I).



На приведенной выше **Схеме B**

Алкилирование соединения формулы (VIII) соединением формулы (IX) можно выполнить с использованием, например, гидрида натрия в сухом растворителе, таком как сухой ДМФА, при температуре в диапазоне от 0°C до КТ.

Реакцию кросс-сочетания с использованием металлоорганического компонента, такую как реакция сочетания Сузуки, соединения формулы (X) с соединением формулы (II) можно выполнить с использованием палладиевых катализаторов, таких как, например, тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), в комбинации с 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (Xphos) или без него, в присутствии основания, такого как трехзамещенный фосфат калия или карбонат натрия в смеси растворителей, такой как, например, диоксан/вода или DME/вода, при повышенной температуре, такой как, например, 80°C или 90°C.

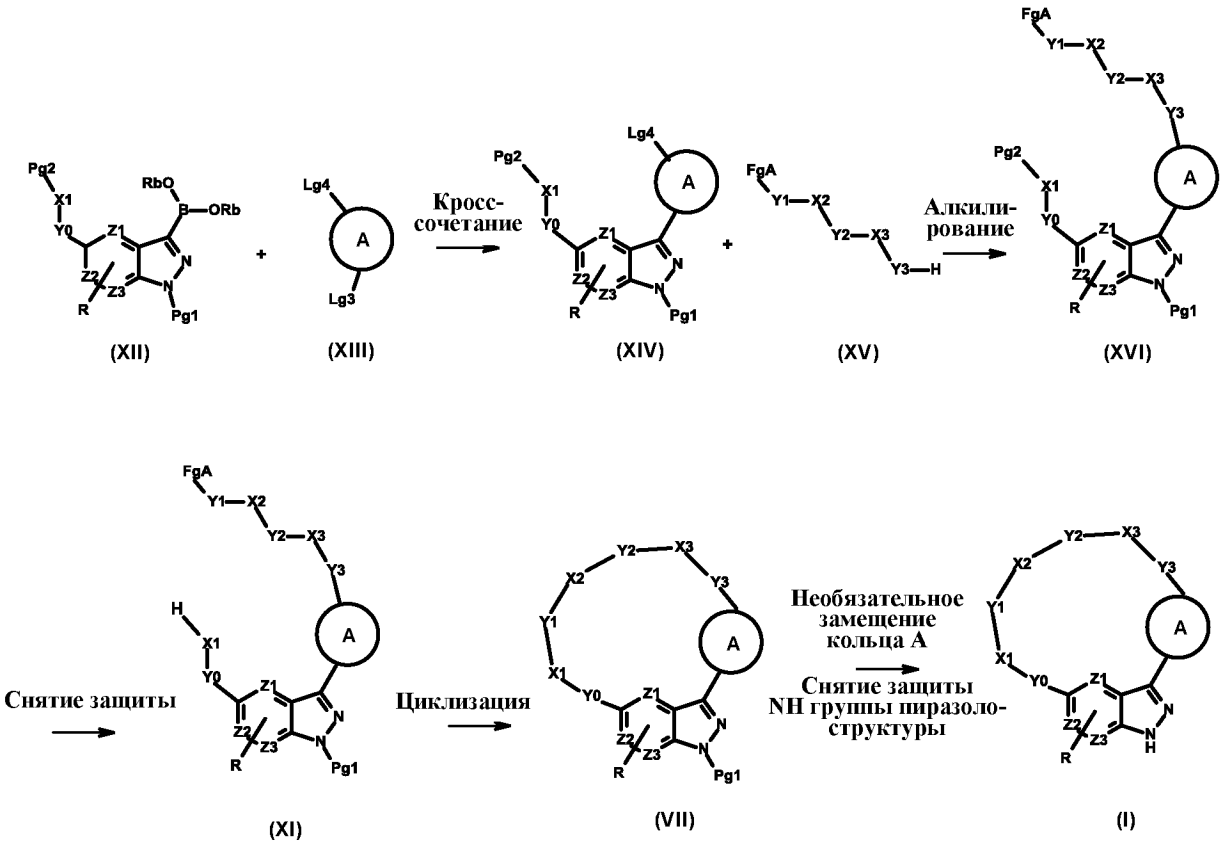
Циклизацию соединения формулы (XI) с получением соединения формулы (VII) можно выполнить с помощью реакции эфиризации, такой как реакция

Вильямсона, используя, например, карбонат цезия, в растворителе, таком как сухой ДМФА, DMA или ACN, при, например, повышенной температуре, такой как 50°C, 80°C или 90°C. Альтернативно, соединение формулы (VI) можно циклизовать в условиях реакции Мицунобу, используя, например, DIAD и Ph_3P в смеси растворителей, такой как, Me-ТГФ/толуол, при повышенной температуре, такой как 90°C.

Заключительное снятие защиты NH группы конденсированной пиразоло-структуры в соединении формулы (VII) можно выполнить в кислой среде, такой как 4 н. раствор HCl в диоксане или ТФУ в ДХМ, или pTSA в смеси растворителей, такой как $MeOH/H_2O$, при комнатной температуре, либо после замещения кольца A, либо нет, с получением конечного соединения формулы (I).

Схема C

Альтернативно, соединения формулы (I) можно получить, как показано на общей **Схеме C** ниже, где боронат формулы (XII) сочетают в реакции кросс-сочетания с соединением формулы (XIII). После кросс-сочетания соединение формулы (XIV) алкилируют соединением формулы (XV), содержащим функциональную группу FgA, которую можно превратить во время синтеза в фрагмент, подходящий для циклизации, такой как, например, мезилат или тозилат. После алкилирования, с соединения формулы (XVI) снимают защиту с получением соединения формулы (XI). Полученное в результате соединение формулы (XI) можно подвергнуть макроциклизации с помощью реакции эфиризации, такой как реакция Вильямсона или Мицунобу, с получением соединения формулы (VII). Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры, либо после замещения кольца A, либо нет, приводит в результате к соединению формулы (I).



На приведенной выше **Схеме C**

Реакцию кросс-сочетания с использованием металлоорганического компонента, такую как реакция сочетания Сузуки, соединения формулы (XII) с соединением формулы (XIII) можно выполнить с использованием палладиевых катализаторов, таких как, например, тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), в комбинации с 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (Xphos) или без него, в присутствии основания, такого, как например, трехзамещенный фосфат калия или карбонат натрия в смеси растворителей, такой как, например, диоксан/вода или DME/вода, при повышенной температуре, такой как, например, 80°C или 90°C.

Алкилирование соединения формулы (XIV) соединением формулы (XV) можно выполнить с использованием, например, гидрида натрия в сухом растворителе, таком как сухой ТГФ, при температуре в диапазоне от 0°C до КТ.

Снятие защиты с соединения формулы (XVI) можно выполнить с использованием, например, TBAF в ТГФ при температуре в диапазоне от 0°C до КТ.

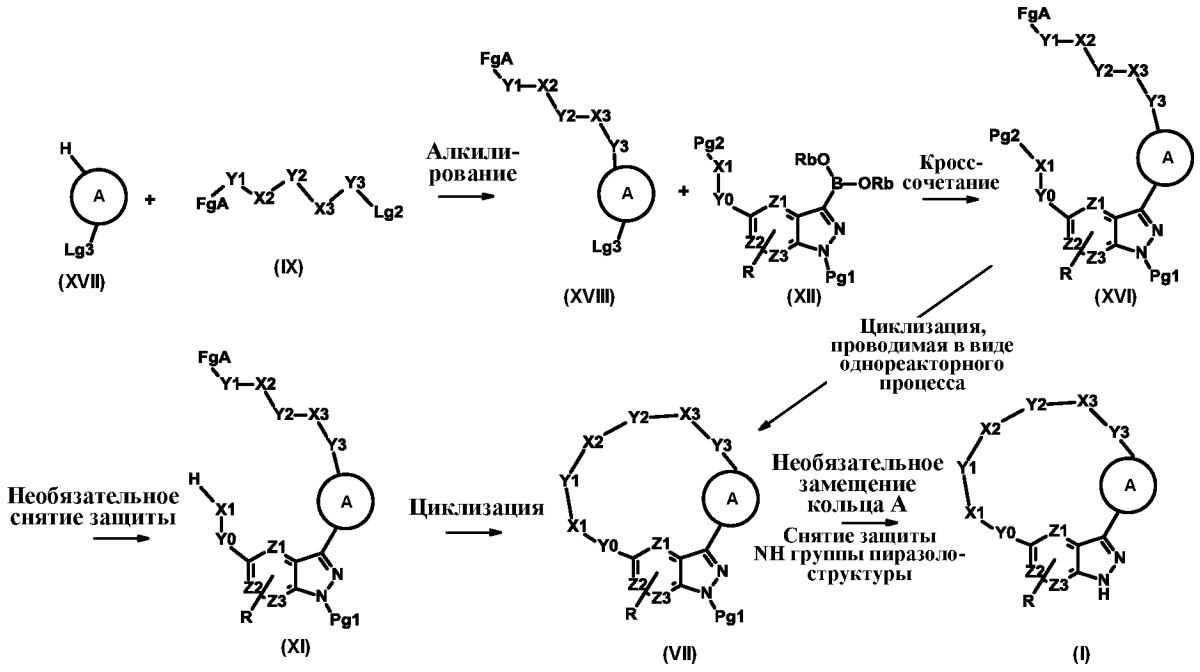
Циклизацию соединения формулы (XI) с получением соединения формулы (VII) можно выполнить с помощью реакции эфиризации, такой как реакция

Вильямсона, используя основание, такое как, например, карбонат цезия, в растворителе, таком как сухой ДМФА, DMA или ACN, при, например, повышенной температуре, такой как 50°C, 80°C или 90°C. Альтернативно, соединение формулы (VI) можно циклизовать в условиях реакции Мицунобу, используя, например, DIAD и Ph_3P в смеси растворителей, такой как, Me-ТГФ/толуол, при повышенной температуре, такой как 90°C.

Заключительное снятие защиты NH группы конденсированной пиразоло-структуры в соединении формулы (VII) можно выполнить в кислой среде, такой как 4 н. раствор HCl в диоксане или ТФУ в ДХМ, или pTSA в смеси растворителей, такой как $MeOH/H_2O$, при комнатной температуре, либо после замещения кольца A, либо нет, с получением конечного соединения формулы (I).

Схема D

Альтернативно, соединения формулы (I) можно получить, как показано на общей **Схеме D** ниже, где соединение формулы (XVII) алкилируют соединением формулы (IX), содержащим функциональную группу FgA, которую можно превратить во время синтеза в фрагмент, подходящий для циклизации, такой как, например, мезилат или тозилат. Полученное в результате соединение формулы (XVIII) сочетают в реакции кросс-сочетания с соединением формулы (XII). После кросс-сочетания с соединения формулы (XVI) необязательно можно снять защиту с получением соединения формулы (XI). Соединение формулы (XVI) можно подвергнуть макроциклизации с помощью реакции эфиризации, проводимой в виде однореакторного процесса, такой как реакция Вильямсона, с получением соединения формулы (VII). Альтернативно, соединение формулы (XI) можно подвергнуть макроциклизации с помощью реакции эфиризации, такой как реакция Вильямсона или Мицунобу, с получением соединения формулы (VII). Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры, либо после замещения кольца A, либо нет, приводит в результате к соединению формулы (I).



На приведенной выше **Схеме D**

Алкилирование соединения формулы (XVII) соединением формулы (IX) можно выполнить с использованием, например, гидрида натрия в сухом растворителе, таком как сухой ДМФА, при температуре в диапазоне от 0°C до КТ.

Реакцию кросс-сочетания с использованием металлоорганического компонента, такую как реакция сочетания Сузуки, соединения формулы (XVIII) с соединением формулы (XII) можно выполнить с использованием палладиевых катализаторов, таких как, например, тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), в комбинации с 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (Xphos) или без него, в присутствии основания, такого, как например, трехзамещенный фосфат калия или карбонат натрия в смеси растворителей, такой как, например, диоксан/вода или DME/вода, при повышенной температуре, такой как, например, 80°C или 90°C.

Необязательное снятие защиты с соединения формулы (XVI) можно выполнить с использованием, например, TBAF в ТГФ при температуре в диапазоне от 0°C до КТ.

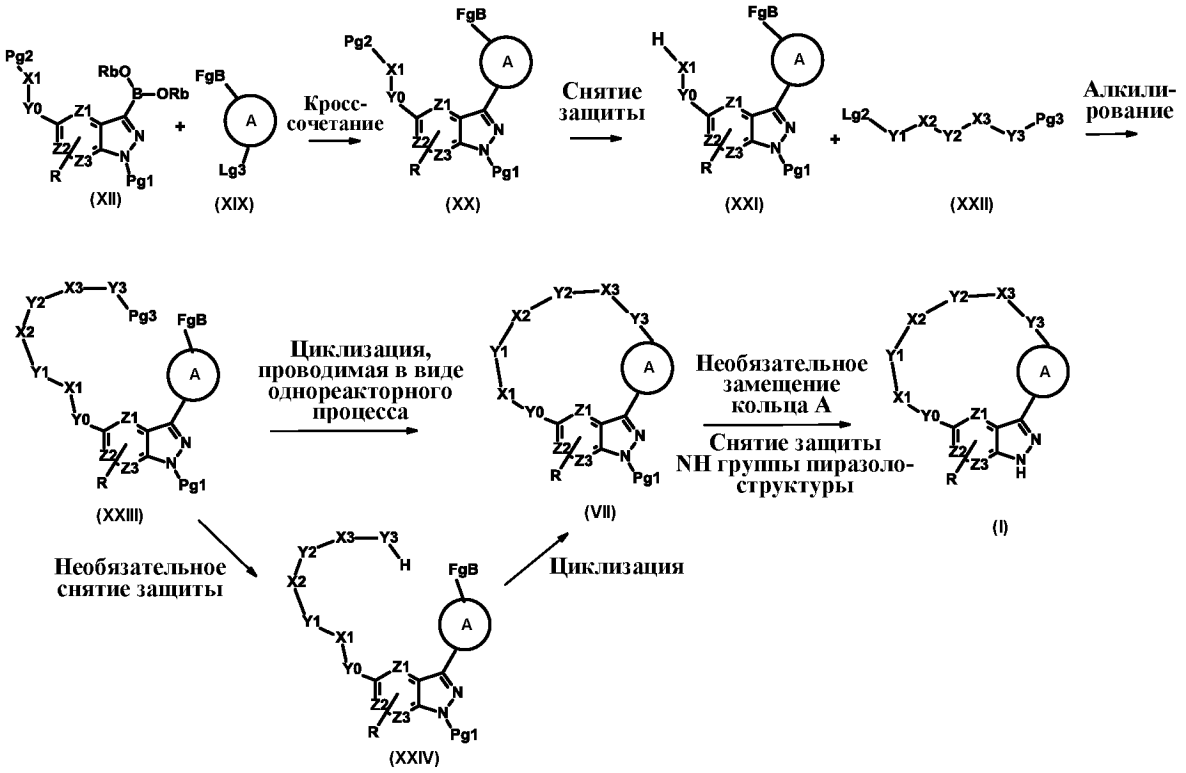
Циклизацию соединения формулы (XVI) или формулы (XI) с получением соединения формулы (VII) можно выполнить с помощью реакции эфиризации, такой как реакция Вильямсона, используя основание, такое как, например,

карбонат цезия, в растворителе, таком как сухой ДМФА, DMA или ACN, при, например, повышенной температуре, такой как 50°C, 80°C или 90°C. Альтернативно, соединение формулы (XI) можно циклизовать в условиях реакции Мицунобу, используя, например, DIAD и Ph_3P в смеси растворителей, такой как, Me-ТГФ/толуол, при повышенной температуре, такой как 90°C.

Заключительное снятие защиты NH группы конденсированной пиразоло-структуры в соединении формулы (VII) можно выполнить в кислой среде, такой как 4 н. раствор HCl в диоксане или ТФУ в ДХМ, или pTSA в смеси растворителей, такой как $MeOH/H_2O$, при комнатной температуре, либо после замещения кольца A, либо нет, с получением конечного соединения формулы (I).

Схема E

Альтернативно, соединения формулы (I) можно получить, как показано на общей **Схеме E** ниже, где соединение формулы (XII) сочетают в реакции кросс-сочетания с соединением формулы (XIX), содержащим функциональную группу FgB, которую можно превратить во время синтеза в фрагмент, подходящий для циклизации, такой как, например, мезилат или тозилат. Соединение формулы (XXI) алкилируют соединением формулы (XXII). С соединения формулы (XXIII) необязательно можно снять защиту с получением соединения формулы (XXIV). Соединения формулы (XXIII) или (XXIV) можно подвергнуть макроциклизации с помощью реакции эфиризации, такой как реакция Вильямсона, с получением соединения формулы (VII). Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры, либо после замещения кольца A, либо нет, приводит в результате к соединению формулы (I).



На приведенной выше **Схеме E**

Реакцию кросс-сочетания с использованием металлоорганического компонента, такую как реакция сочетания Сузуки, соединения формулы (XII) с соединением формулы (XIX) можно выполнить с использованием палладиевых катализаторов, таких как, например, тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), в комбинации с 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (Xphos) или без него, в присутствии трехзамещенного фосфата калия или карбоната натрия в смеси растворителей, такой как, например, диоксан/вода или DME/вода, при повышенной температуре, такой как, например, 80°C или 90°C.

Снятие защиты с соединения формулы (XX) можно выполнить с использованием, например, TBAF в ТГФ при температуре в диапазоне от 0°C до КТ.

Алкилирование соединения формулы (XXI) соединением формулы (XXII) можно выполнить, используя гидрид натрия в сухом растворителе, таком как сухой ТГФ, при температуре в диапазоне от 0°C до КТ, или можно выполнить, используя основание, такое как карбонат цезия в ДМФА при КТ. Альтернативно, алкилирование можно выполнить с использованием условий реакции Мицунобу, используя, например, DIAD и Ph_3P в растворителе, таком как ТГФ, при КТ или при повышенной температуре, такой как 90°C.

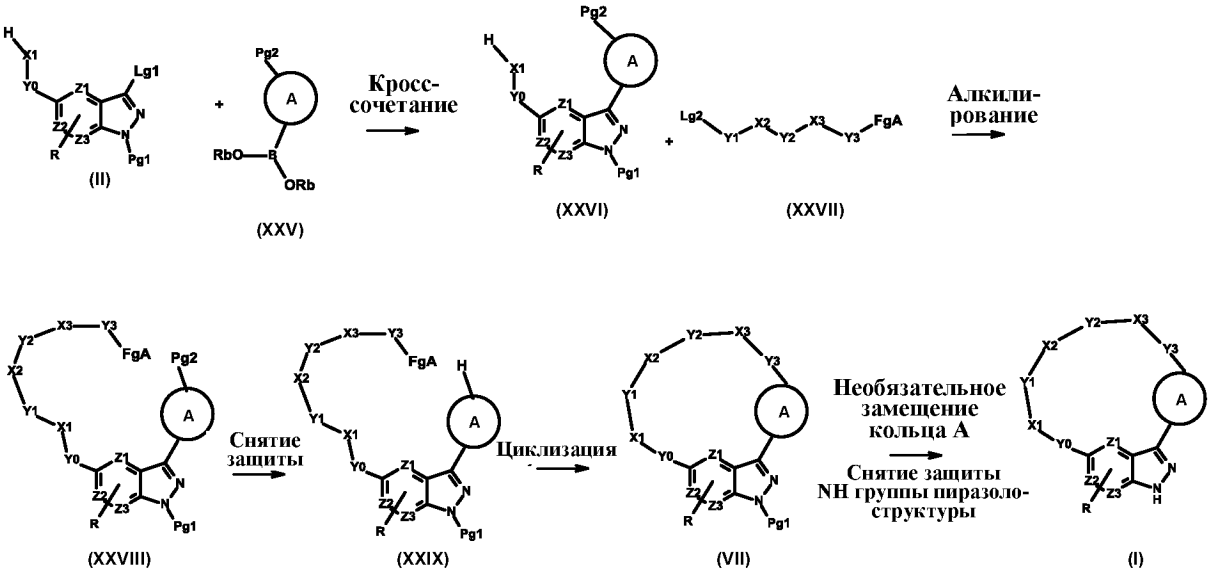
Необязательное снятие защиты с соединения формулы (XXIII) можно выполнить с использованием TBAF в ТГФ при температуре в диапазоне от 0°C до КТ.

Циклизацию соединения формулы (XXIII) или формулы (XXIV) с получением соединения формулы (VII) можно выполнить с помощью реакции эфиризации, такой как реакция Вильямсона, используя основание, такое как, например, карбонат цезия, в растворителе, таком как сухой ДМФА, DMA или ACN, при, например, повышенной температуре, такой как 50°C, 80°C или 90°C. Циклизацию соединения формулы (XXIV) также можно выполнить, используя гидрид натрия в сухом ТГФ при повышенной температуре, такой как 60°C.

Заключительное снятие защиты NH группы конденсированной пиразоло-структуры в соединении формулы (VII) можно выполнить в кислой среде, такой как 4 н. раствор HCl в диоксане или ТФУ в ДХМ, или pTSA в смеси растворителей, такой как MeOH/H_2O, при комнатной температуре, либо после замещения кольца A, либо нет, с получением конечного соединения формулы (I).

Схема F

Альтернативно, соединения формулы (I), можно получить, как показано на общей **Схеме F** ниже, где 1H-конденсированную пиразоло-структуру формулы (II) сочетают в реакции кросс-сочетания, такой как реакция Сузуки, с защищенным соединением формулы (XXV) с получением соединения формулы (XXVI). Соединение формулы (XXVI) алкилируют соединением формулы (XXVII), содержащим функциональную группу FgA, которую можно превратить во время синтеза в фрагмент, подходящий для циклизации, такой как, например, мезилат или тозилат. С соединения формулы (XXVIII) можно снять защиту с получением соединения формулы (XXIX). Полученное в результате соединение формулы (XXIX) можно подвергнуть макроциклизации с помощью реакции эфиризации, такой как реакция Вильямсона, с получением соединения формулы (VII). Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры, либо после замещения кольца A, либо нет, приводит в результате к соединению формулы (I).



На приведенной выше **Схеме F**

Реакцию кросс-сочетания с использованием металлоорганического компонента, такую как реакция сочетания Сузуки, защищенного соединения формулы (XXV) с соединением формулы (II) можно выполнить с использованием палладиевых катализаторов, таких как, например, тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), в комбинации с 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (Xphos) или без него, в присутствии основания, такого, как например, трехзамещенный фосфат калия или карбонат натрия в смеси растворителей, такой как, например, диоксан/вода или DME/вода, при повышенной температуре, такой как, например, 100°C.

Алкилирование соединения формулы (XXVI) соединением формулы (XXVII) можно выполнить в растворителе, таком как ДМФА или DMA, и в присутствии основания, такого как карбонат цезия, при КТ или при повышенной температуре, такой как 70°C.

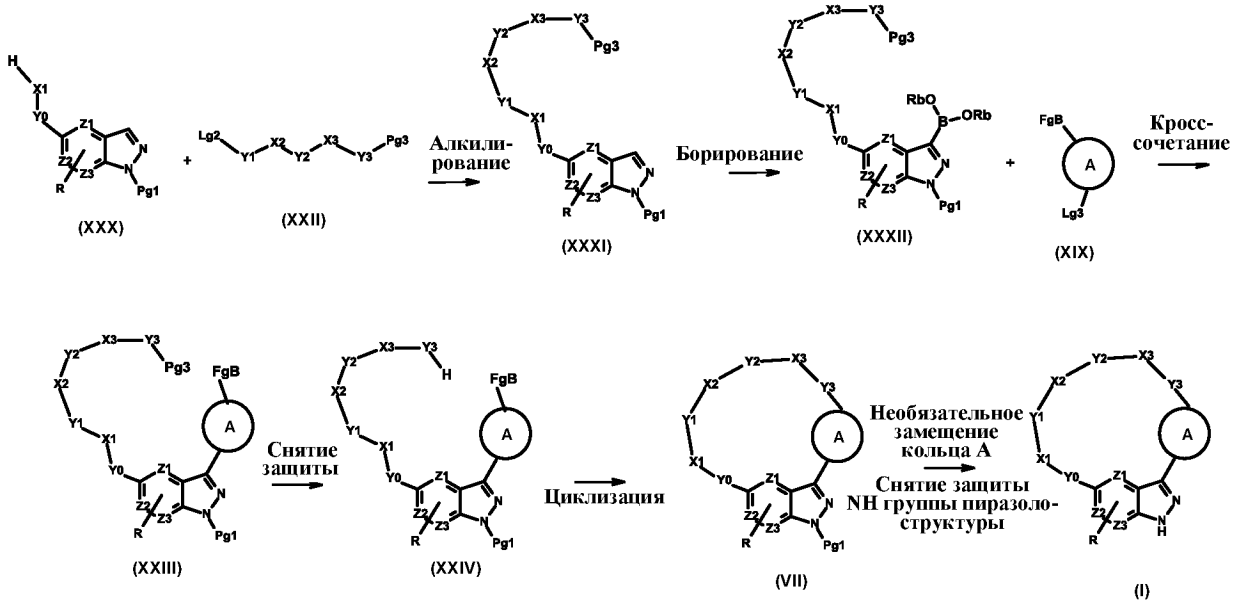
Снятие защиты соединения формулы (XXVIII) можно выполнить, используя TBAF в растворителе, таком как ТГФ, при повышенной температуре, такой как 60°C.

Циклизацию соединения формулы (XXIX) с получением соединения формулы (VII) можно выполнить с помощью реакции эфиризации, такой как реакция Вильямсона, используя основание, такое как, например, карбонат цезия, в растворителе, таком как сухой ДМФА или DMA при, например, повышенной температуре, такой как 80°C или 90°C.

Заключительное снятие защиты NH группы конденсированной пиразоло-структуры в соединении формулы (VII) можно выполнить в кислой среде, такой как 4 н. раствор HCl в диоксане или ТФУ в ДХМ, при комнатной температуре, либо после замещения кольца A, либо нет, с получением конечного соединения формулы (I).

Схема G

Соединения формулы (I) можно получить, как показано на общей **Схеме G** ниже, где 1H-конденсированную пиразоло-структуру формулы (XXX) алкилируют соединением формулы (XXII). После алкилирования, соединение формулы (XXXI) борируют с получением соединения формулы (XXXII) и затем сочетают в реакции кросс-сочетания, такой как реакция Сузуки, с соединением формулы (XIX), содержащим функциональную группу FgB, которую можно превратить во время синтеза в фрагмент, подходящий для циклизации, такой как, например, мезилат или тозилат. С полученного в результате соединения формулы (XXIII) снимают защиту с получением соединения формулы (XXIV), которое можно подвергнуть макроциклизации с получением соединения формулы (VII). Заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры, либо после замещения кольца A, либо нет, приводит в результате к соединению формулы (I).



На приведенной выше **Схеме G**

Алкилирование соединения формулы (XXX) соединением формулы (XXII) можно выполнить с помощью реакции Мицунобу, используя, например, DIAD и PPh_3 в растворителе, таком как сухой ТГФ, при повышенной температуре, такой как 90°C.

Борирование соединения формулы (XXXI) можно выполнить, используя бис(пинаколато)дибор, 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин и димер 1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) в растворителе, таком как сухой MTBE, при повышенной температуре, такой как 90°C.

Реакцию кросс-сочетания с использованием металлоорганического компонента, такую как реакция сочетания Сузуки, соединения формулы (XXXII) с соединением формулы (XIX) можно выполнить с использованием палладиевых катализаторов, таких как, например, тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), в комбинации с 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (Xphos) или без него, в присутствии основания, такого, как например, трехзамещенный фосфат калия или карбонат натрия в смеси растворителей, такой как, например, диоксан/вода или DME/вода, при повышенной температуре, такой как, например, 80°C или 90°C.

Снятие защиты с соединения формулы (XXIII) можно выполнить с использованием, например, TBAF в ТГФ при температуре в диапазоне от 0°C до КТ.

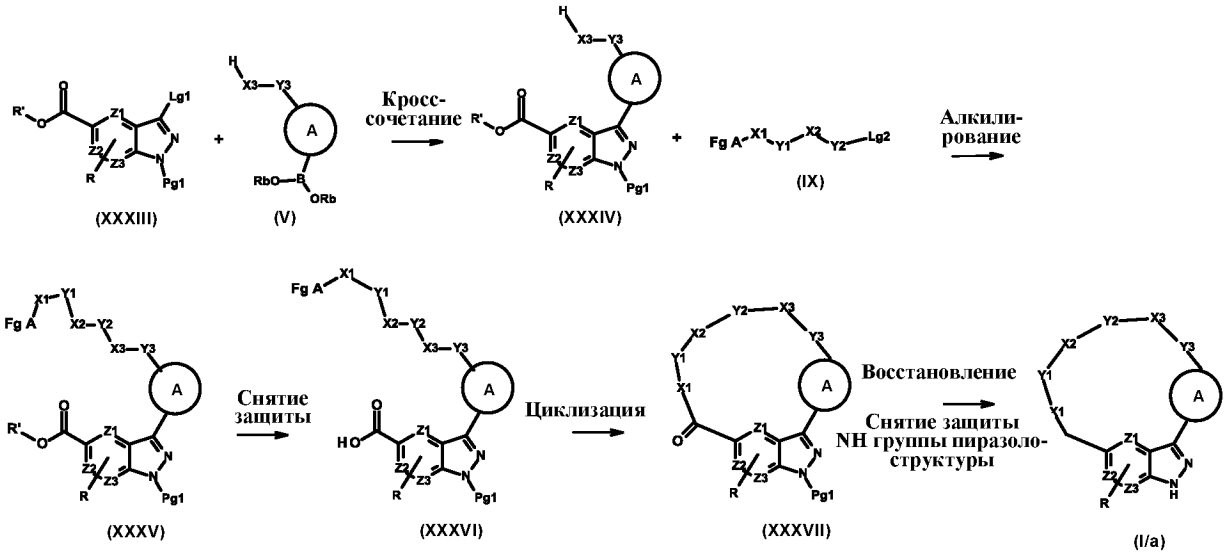
Циклизацию соединения формулы (XXIV) с получением соединения формулы (VII) можно выполнить с использованием, например, раствора бис(триметилсилил)амида лития в растворителе, таком как сухой ТГФ при КТ.

Заключительное снятие защиты NH группы конденсированной пиразоло-структуры в соединении формулы (VII) можно выполнить в кислой среде, такой как 4 н. раствор HCl в диоксане или ТФУ в ДХМ, при комнатной температуре, либо после замещения кольца A, либо нет, с получением соединения формулы (I).

Схема H

Соединения формулы (I/a), частный случай соединения формулы (I), где -Y0- представляет собой группу $-CH_2-$, можно получить, как показано на общей **Схеме H** ниже, где 1H-конденсированную пиразоло-структуру формулы (XXXIII) сочетают в реакции кросс-сочетания, такой как реакция Сузуки, с

соединением формулы (V) и затем алкилируют соединением формулы (IX). С полученного в результате соединения формулы (XXXV) снимают защиту с получением соединения формулы (XXXVI), которое можно подвергнуть макроциклизации с получением соединения формулы (XXXVII). Восстановление и заключительное снятие защиты с азота конденсированной пиразоло-структуры, либо после замещения кольца A, либо нет, приводит в результате к соединению формулы (I/a).



На приведенной выше **Схеме H**

Соединение формулы (I/a) является частным случаем соединения формулы (I), где -Y0- представляет собой группу -CH_2-.

Реакцию кросс-сочетания с использованием металлоорганического компонента, такую как реакция сочетания Сузуки, соединения формулы (XXXIII) с соединением формулы (V) можно выполнить с использованием палладиевых катализаторов, таких как, например, тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), в комбинации с 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (Xphos) или без него, в присутствии основания, такого, как например, трехзамещенный фосфат калия или карбонат натрия в смеси растворителей, такой как, например, диоксан/вода или DME/вода, при повышенной температуре, такой как, например, 110°C.

Алкилирование соединения формулы (XXXIV) соединением формулы (IX) можно выполнить с помощью реакции нуклеофильного замещения, используя основание, такое как, например, карбонат цезия, в растворителе, таком как ДМФА, при повышенной температуре, такой как 80°C.

Снятие защиты с соединения формулы (XXXV) можно выполнить с использованием, например, LiOH в смеси ТГФ и воды при повышенной температуре, такой как 60°C.

Циклизацию соединения формулы (XXXVI) с получением соединения формулы (XXXVII) можно выполнить с использованием, например, HBTU и DIPEA в растворителе, таком как DMA при КТ.

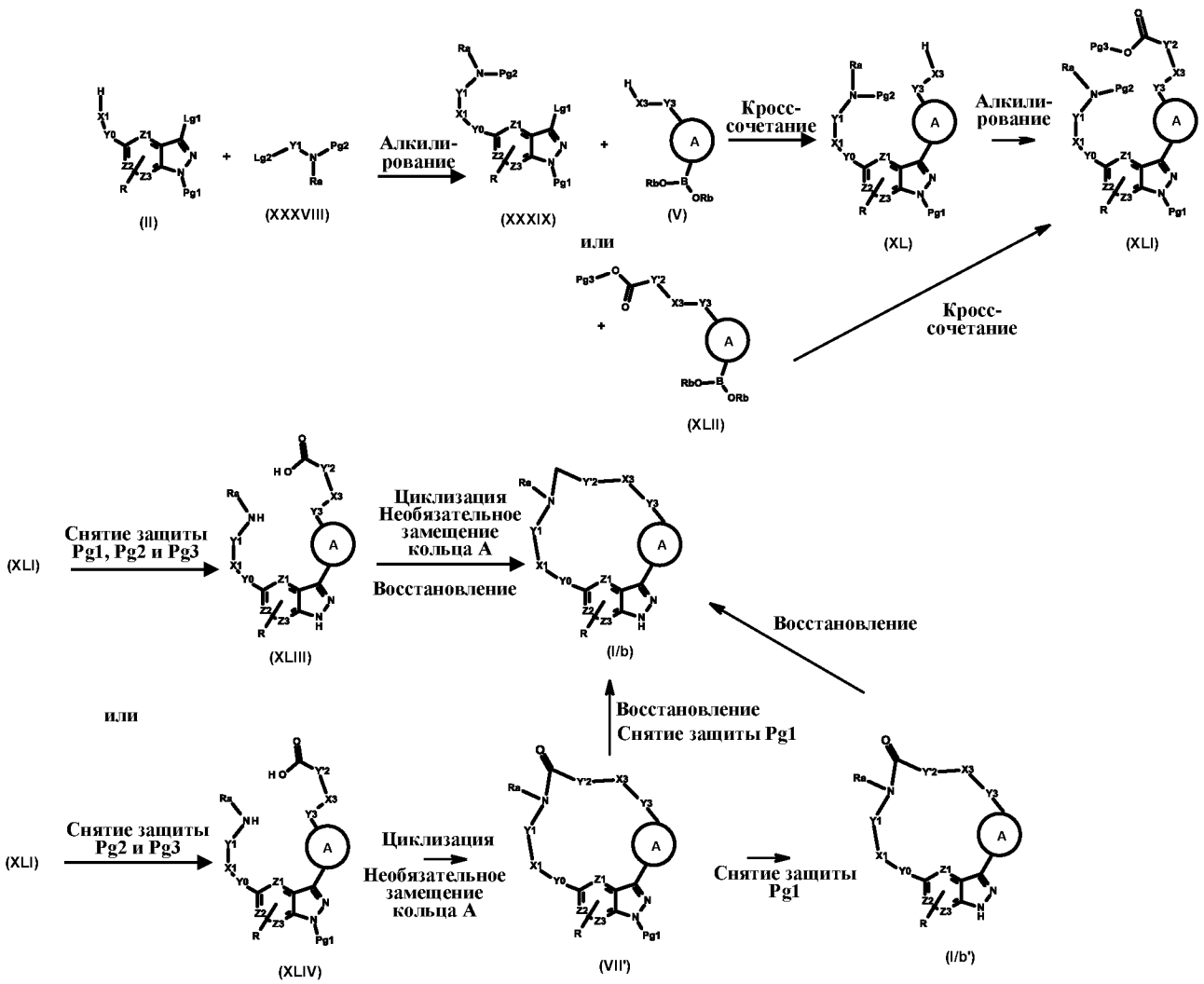
Восстановление карбонильной группы соединения формулы (XXXVII) можно выполнить с использованием, например, тетрахлорида титана и алюмогидрида лития в растворителе, таком как диоксан, при температуре, такой как КТ.

С NPg1 конденсированной пиразоло-структуры в соединении формулы (XXXVII) защиту можно снять во время проведения стадии восстановления или во время проведения последующей стадии снятия защиты.

Схема I

Соединения формулы (I/b), частный случай соединения формулы (I), где -Y2- представляет собой группу $-CH_2-Y'2-$, или (I/b'), частный случай соединения формулы (I), где -Y2- представляет собой группу -C(O)-Y'2-, можно получить, как показано на общей **Схеме I** ниже, где 1H-конденсированную пиразоло-структуру формулы (II) алкилируют соединением формулы (XXXVIII), содержащим уходящую группу Lg2, такую как, например, мезилат или бромид. После алкилирования, соединение формулы (XXXIX) сочетают в реакции кросс-сочетания, такой как реакция Сузуки, с соединением формулы (V) с получением соединения формулы (XL). Полученное в результате соединение формулы (XL) можно алкилировать с образованием соединения формулы (XLI). Альтернативно, соединение формулы (XXXIX) можно сочетать в реакции кросс-сочетания, такой как реакция Сузуки, с соединением формулы (XLII) с получением соединения формулы (XLI). Снятие защиты с соединения формулы (XLI) приводит в результате к соединению формулы (XLIII) или соединению формулы (XLIV). Соединение формулы (XLIII) или (XLIV) можно подвергнуть макроциклизации с помощью реакции амидирования, кольцо A необязательно может быть замещено и/или амид можно подвергнуть восстановлению до амина с получением в результате соединений формулы (I/b) или (VII'). В конце концов, заключительное снятие защиты с соединения формулы (VII') дает соединение

формулы (I/b'), которое можно подвергнуть восстановлению до амина с получением в результате соединения формулы (I/b).



На приведенной выше **Схеме I**

Соединения формулы (I/b) и (I/b') являются частным случаем соединения формулы (I), где -Y2- представляет собой группу $-CH_2-Y'2-$ и группу -C(O)-Y'2-, соответственно, где -Y'2- представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_5) алкандиильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_5) алкендиильную группу или линейную или разветвленную (C_3-C_5) циклоалкандиильную группу, причем эти группы необязательно замещены, как определено для -Y2-.

Алкилирование соединения формулы (II) соединением формулы (XXXVIII) можно выполнить в растворителе, таком как ДМФА или DMA, и в присутствии основания, такого как карбонат цезия, при КТ или при повышенной температуре, такой как 50°C или 85°C.

Реакцию кросс-сочетания с использованием металлоорганического компонента, такую как реакция сочетания Сузуки, соединения формулы (XXXIX) с соединением формулы (V) или соединением формулы (XLII) можно выполнить с использованием палладиевых катализаторов, таких как, например, тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), в комбинации с 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (Xphos) или без него, в присутствии трехзамещенного фосфата калия или карбоната натрия в смеси растворителей, такой как, например, диоксан/вода или DME/вода, при повышенной температуре, такой как, например, 110°C, или при 100°C в условиях микроволнового облучения.

Алкилирование соединения формулы (XL) можно выполнить с использованием, например, бромида в растворителе, таком как ДМФА, DMA или ACN, и в присутствии основания, такого как карбонат цезия, при КТ или при повышенной температуре, такой как 60°C или 100°C.

Снятие защиты с соединения формулы (XLI) можно выполнить в кислой среде, такой как 4 н. раствор HCl в диоксане или ТФУ в ДХМ, при комнатной температуре. Альтернативно, Pg2 и Pg3 можно удалить путем гидрогенизации с использованием газообразного водорода и Pd/C в растворителе, таком как этилацетат, при температуре, такой как КТ.

Циклизацию соединения формулы (XLIII) или (XLIV) можно выполнить с помощью реакции амидирования, используя N-оксид гексафторфосфата N-(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-4,5-b-пиридин-1-илметилен-N-метилметанаминия (HATU) или гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония (PyBOP), или гексафторфосфат *N,N,N',N'*-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)урония (HBTU), и основание, такое как N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) или триметиламин, в растворителе, таком как ДМФА или DMA, при, например, КТ.

Восстановление амида, либо после замещения кольца A, либо нет, можно выполнить, используя 2 н. раствор комплекса боран-диметилсульфид в ТГФ при температуре, такой как КТ, или можно выполнить с использованием алюмогидрида лития (1.0 М раствор в ТГФ) и триметилсилилхлорида в растворителе, таком как ТГФ, при температуре, такой как 0°C и/или КТ, с получением соединения формулы (I/b).

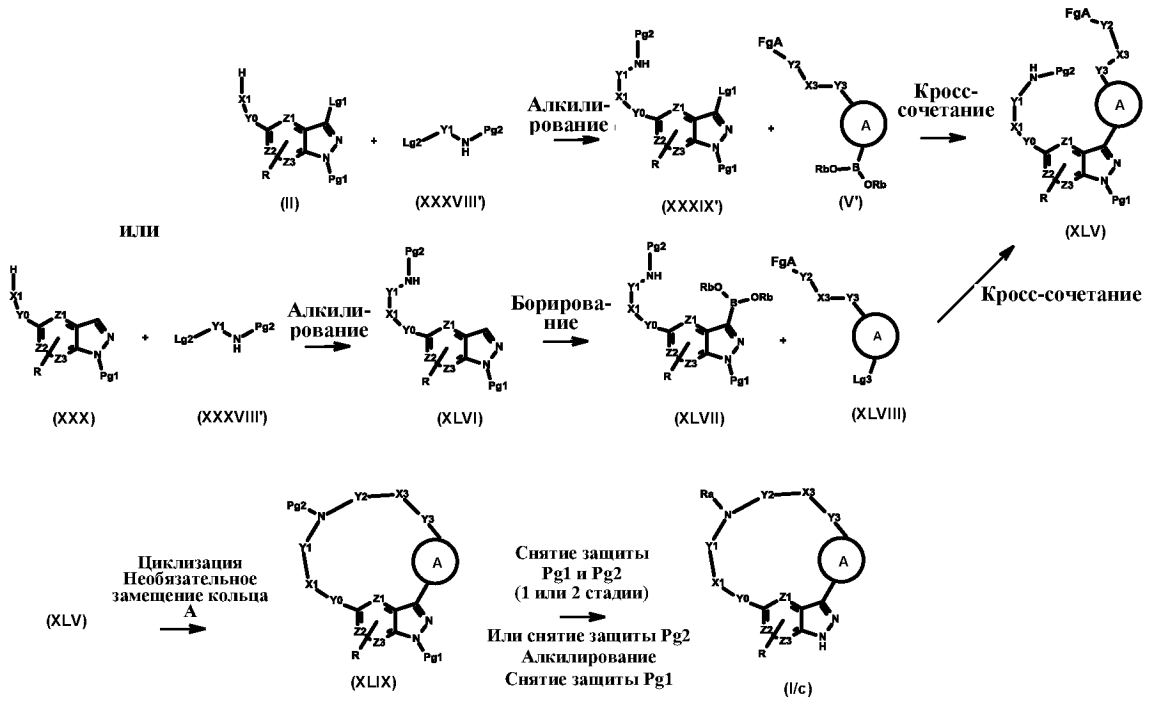
Снятие защитной группы Pg1 можно выполнить в кислой среде, такой как 4 н. раствор HCl в диоксане или ТФУ в ДХМ при комнатной температуре, или PTSA в смеси растворителей, такой как, метанол/вода, при повышенной температуре, такой как 65°C, с получением соединения формулы (I/b) или (I/b').

Схема J

Соединения формулы (I/c), частный случай соединения формулы (I), где -X2- представляет собой -NRa-, можно получить, как показано на общей **Схеме J** ниже, где 1H-конденсированную пиразоло-структуру формулы (II) алкилируют соединением формулы (XXXVIII'), содержащим уходящую группу Lg2, такую как, например, мезилат или бромид. После алкилирования, соединение формулы (XXXIX') сочетают в реакции кросс-сочетания, такой как реакция Сузуки, с соединением формулы (V'), содержащим функциональную группу FgA, которую можно превратить во время синтеза в фрагмент, подходящий для циклизации, такой как, например, мезилат, тозилат или йод, с получением соединения формулы (XLV).

Альтернативно, соединение формулы (XXX) можно алкилировать соединением формулы (XXXVIII'), содержащим уходящую группу Lg2, такую как, например, мезилат или бромид. Соединение формулы (XLVI) можно превратить в боронат формулы (XLVII), который можно сочетать в реакции кросс-сочетания, такой как реакция Сузуки, с соединением формулы (XLVIII).

Полученное в результате соединение формулы (XLV) можно подвергнуть макроциклизации с помощью реакции нуклеофильного замещения. После макроциклизации, кольцо A необязательно может быть замещено с получением в результате соединения формулы (XLIX). В конце концов, заключительное снятие защиты с соединения формулы (XLIX) дает частный случай соединения формулы (I/c), где Ra представляет собой водород. Альтернативно, стадию алкилирования можно выполнить перед заключительным снятием защитной группы Pg1 с получением в результате частного случая соединения формулы (I/c), где Ra не означает водород.



На приведенной выше **Схеме J**

Соединение формулы (I/c) является частным случаем соединения формулы (I), где -X2- представляет собой -NRa-.

Алкилирование соединения формулы (II) или соединения формулы (XXX) соединением формулы (XXXVIII') можно выполнить в растворителе, таком как ДМФА или DMA, и в присутствии основания, такого как карбонат цезия, при КТ или при повышенной температуре, такой как 50°C или 85°C.

Борирование соединения формулы (XLVI) можно выполнить, используя бис(пинаколато)дибор, 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин и димер 1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) в растворителе, таком как сухой MTBE, при повышенной температуре, такой как 90°C.

Реакцию кросс-сочетания с использованием металлоорганического компонента, такую как реакция сочетания Сузуки, соединения формулы (XXXIX') или формулы (XLVII) с соединением формулы (V') или соединением формулы (XLVIII), соответственно, можно выполнить с использованием палладиевых катализаторов, таких как, например, тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), в комбинации с 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (Xphos) или без него, в присутствии трехзамещенного фосфата калия или карбоната натрия в смеси растворителей, такой как, например, диоксан/вода или DME/вода, при

повышенной температуре, такой как, например, 110°C или при 100°C в условиях микроволнового облучения.

Циклизацию соединения формулы (XLV) можно выполнить с помощью реакции замещения, используя основание, такое как гидрид натрия в растворителе, таком как ДМФА, при, например, КТ или используя карбонат цезия в растворителе, таком как DMA, при повышенной температуре, такой как 90°C.

После циклизации, либо после замещения кольца A, либо нет, защитную группу Pg1 группы NH конденсированной пиразоло-структуры и защитную группу Pg2 в соединении формулы (XLIX) можно удалить в одну стадию в кислой среде, такой как 4 н. раствор HCl в диоксане или ТФУ в ДХМ при комнатной температуре, или PTSA в смеси растворителей, такой как, метанол/вода, при повышенной температуре, такой как 65°C, с получением конечного соединения формулы (I/c).

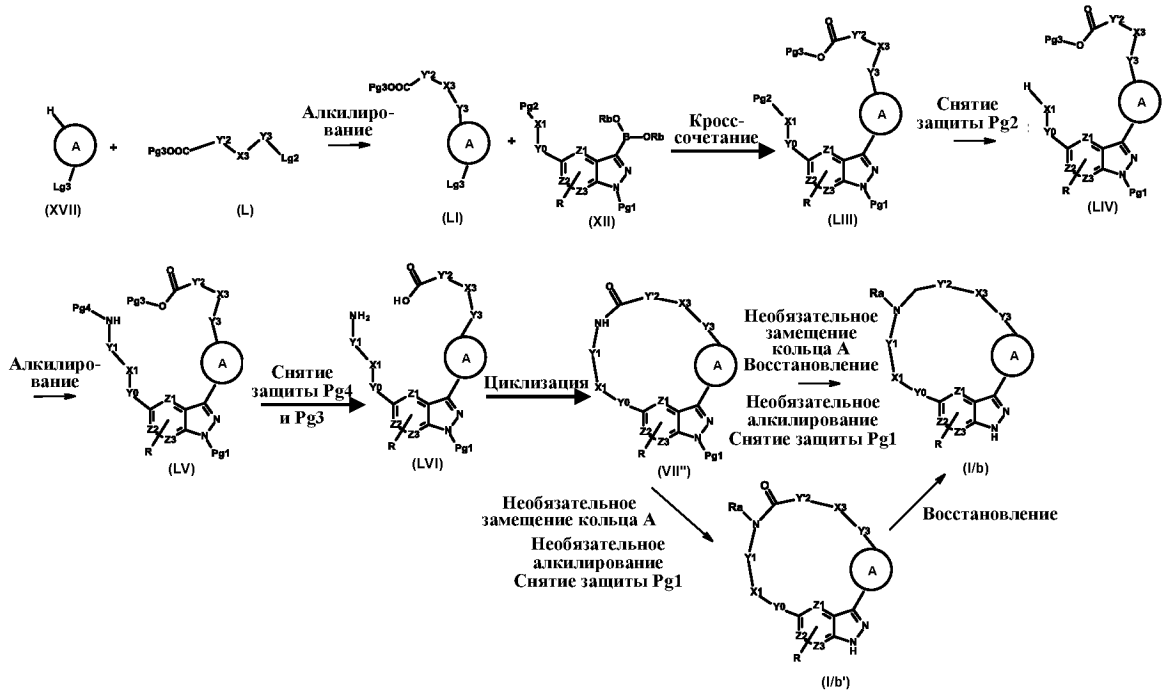
Альтернативно, либо после замещения кольца A, либо нет, защитную группу Pg2 в соединении формулы (XLIX) можно удалить с использованием тиофенола и основания, такого как карбонат цезия, в растворителе, таком как ДМФА, при температуре в диапазоне от 0°C до КТ. Защитную группу Pg1 группы NH конденсированной пиразоло-структуры в соединении формулы (XLIX) можно удалить в кислой среде, такой как 4 н. раствор HCl в диоксане или ТФУ в ДХМ, при комнатной температуре, или PTSA в смеси растворителей, такой как, метанол/вода при повышенной температуре, такой как 65°C, с получением соединения формулы (I/c).

Альтернативно, либо после замещения кольца A, либо нет, защитную группу Pg2 в соединении формулы (XLIX) можно удалить с использованием тиофенола и основания, такого как карбонат цезия, в растворителе, таком как ДМФА, при температуре в диапазоне от 0°C до КТ. Стадию алкилирования можно выполнить с использованием стандартных условий. Защитную группу Pg1 группы NH конденсированной пиразоло-структуры можно удалить в кислой среде, такой как 4 н. раствор HCl в диоксане или ТФУ в ДХМ при комнатной температуре, или PTSA в смеси растворителей, такой как, метанол/вода, при повышенной температуре, такой как 65°C, с получением соединения формулы (I/c).

Схема K

Соединения формулы (I/b) и (I/b') согласно описанию на Схеме I также можно получить, как в показано на общей **Схеме K** ниже, где структуру формулы (XVII) алкилируют соединением формулы (L), содержащим уходящую группу Lg2, такую как, например, мезилат или бромид. После алкилирования, соединение формулы (LI) сочетают в реакции кросс-сочетания, такой как реакция Сузуки, с соединением формулы (XII) с получением соединения формулы (LIII), с которого можно снять защиту с получением соединения формулы (LIV), которое можно алкилировать с образованием соединения формулы (LV). Снятие защиты с соединения формулы (LV) приводит в результате к соединению формулы (LVI). Соединение формулы (LVI) можно подвергнуть макроциклизации с помощью реакции амидирования. После макроциклизации, кольцо A соединения (VII'') необязательно может быть замещено и/или амид можно подвергнуть восстановлению до амина, а амин можно подвергнуть алкилированию. Заключительное снятие защиты с соединение формулы (VII'') дает соединение формулы (I/b).

Альтернативно, соединение формулы (VII'') можно необязательно подвергнуть реакции замещения в кольце A и/или необязательно подвергнуть алкилированию с получением, после снятия защитной группы Pg1, соединения (I/b'). Соединение (I/b') можно дополнительно восстановить с получением соединения (I/b).



На приведенной выше **Схеме K**

Алкилирование соединения формулы (XVII) соединением формулы (L) можно выполнить в растворителе, таком как ДМФА или DMA, и в присутствии основания, такого как карбонат калия при температуре, такой как от -10°C до КТ.

Реакцию кросс-сочетания с использованием металлоорганического компонента, такую как реакция сочетания Сузуки, соединения формулы (LI) с соединением формулы (XII) можно выполнить с использованием палладиевых катализаторов, таких как, например, тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), в комбинации с 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (Xphos) или без него, в присутствии трехзамещенного фосфата калия или карбоната натрия в смеси растворителей, такой как, например, диоксан/вода или DME/вода, при повышенной температуре, такой как, например, 100°C, или при 100°C в условиях микроволнового облучения.

Снятие защиты с соединения формулы (LIII) можно выполнить с использованием TBAF в растворителе, таком как ТГФ, при температуре, такой как КТ.

Алкилирование соединения формулы (LIV) можно выполнить с использованием, например, трифлата, в растворителе, таком как ДМФА, DMA или ACN, и в присутствии основания, такого как карбонат цезия, при КТ или при повышенной температуре, такой как 60°C, 90°C или 100°C.

Снятие защиты с соединения формулы (LV) можно выполнить, используя газообразный водород и Pd/C или $Pd(OH)_2$ в растворителе, таком как ТГФ, при температуре, такой как 50°C.

Циклизацию соединения формулы (LVI) можно выполнить с помощью реакции амидирования, используя N-оксид гексафторфосфата N-(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-4,5-b-пиридин-1-илметилен-N-метилметанаминия (HATU) или гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония (PyBOP), или гексафторфосфат *N,N,N',N'*-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)урония (HBTU), и основание, такое как N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) или триметиламин, в растворителе, таком как ДМФА или DMA, при, например, КТ.

Восстановление амида, либо после замещения кольца A, либо нет, можно выполнить, используя 2 н. раствор комплекса боран-диметилсульфид в ТГФ при

температуре, такой как КТ, или можно выполнить с использованием алюмогидрида лития (1.0 М раствор в ТГФ) и триметилсилилхлорида в растворителе, таком как ТГФ, при температуре, такой как 0°С и/или КТ. Необязательное алкилирование с использованием стандартных условий можно выполнить с последующим снятие защитной группы Pg1 в кислой среде, такой как 4 н. раствор HCl в диоксане или ТФУ в ДХМ, при комнатной температуре, или PTSA в смеси растворителей, такой как, метанол/вода, при повышенной температуре, такой как 65°С, с получением соединения формулы (I/b). Альтернативно, соединение (I/b) можно получить после восстановления соединения (I/b') при стандартных условиях. При этом (I/b') синтезируют из соединения (VII'') после необязательного выполнения замещения кольца А и/или необязательного алкилирования при стандартных условиях с последующим снятием защитной группы Pg1.

ПРИМЕРЫ

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

Версия продукта: MarvinSketch 19.18.0
Дата сборки: 2019-07-30
Внутренний идентификатор сборки: 19.18.0-10265
Операционная система: amd64 Windows 10.10.0
Кодировка символов: windows-1252
Язык Java: Jeroen Frijters Java 1.8.0
Память: общая 55,8M, свободная 10,0M
Среда: Application
Версия .NET: v2.0.50727
Версия IKVM: 8.10.1.11
Версия API сборки JChem.NET: 19.18.0.10265
Версия API файла JChem.NET: 19.18.0.10265
Версия Marvin.NET: 19.18.0.339
Тип процесса: x64
http://www.chemaxon.com

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

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

Если не указано иное, реакционные смеси перемешивали магнитной мешалкой при комнатной температуре. Когда органические растворы "сушили", их обычно сушили над высушивающим веществом, таким как сульфат натрия или сульфат магния. Когда смеси, растворы и экстракты "концентрировали", их обычно концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении.

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

ЖХМС метод А

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

ЖХМС метод В

Анализы проводили на колонке Phenomenex Kinetex 00B-4475-AN C18 (длина 50 мм x 2.1 мм в.д.; размер частиц 1.7 мкм) при 60 °C, при скорости потока 1.5 мл/мин. Градиентное элюирование выполняли смесями от 90% (воды + 0.1% муравьиной кислоты) / 10% ацетонитрила до 10% (воды + 0.1% муравьиной кислоты) / 90% ацетонитрила за 1.50 минут; полученный в результате состав выдерживали в течение 0.40 мин; затем использовали

окончательный состав подвижной фазы; от 10% (воды + 0.1% муравьиной кислоты) / 90% ацетонитрила до 90% (воды + 0.1% муравьиной кислоты) / 10% ацетонитрила в течение 0.10 минут. Объем вводимой пробы составлял 2 мкл в случае автоматического дозатора/инжектора Agilent или 5 мкл в случае инжектора Gerstel MPS. Диапазон МС сканирования и ДМД детектор были настроены на 100-800 m/z и 190-400 нм, соответственно.

ЖХМС метод C

Анализы проводили на колонке YMC pack ODS-AQ C18 (длина 50 мм x 4.6 мм в.д.; размер частиц 3 мкм) при 35 °C, при скорости потока 2.6 мл/мин. Градиентное элюирование выполняли смесями от 95% (воды + 0.1% муравьиной кислоты) / 5% ацетонитрила до 5% (воды + 0.1% муравьиной кислоты) / 95% ацетонитрила за 4.8 мин; полученный в результате состав выдерживали в течение 1.0 мин; затем использовали от 5% (воды + 0.1% муравьиной кислоты) / 95% ацетонитрила до 95% (воды + 0.1% муравьиной кислоты) / 5% ацетонитрила в течение 0.2 мин. Стандартный объем вводимой пробы составлял 2 мкл. Диапазоны сканирования были настроены на 190-400 нм для УФ-ФДМ детектора и 100-1400 m/z для ВП-ЖХМС детектора. Общее время хроматографирования: 6.2 минут.

ЖХМС метод D

Анализы проводили на колонке Phenomenex Kinetex C18 (длина 50 мм x 2.1 мм в.д.; размер частиц 2.6 мкм) при 35 °C, при скорости потока 0.7 мл/мин. Градиентное элюирование выполняли смесями от 95% (воды + 50 мМ ацетат аммония) / 5% ацетонитрила до 5% (воды + 50 мМ ацетат аммония) / 95% ацетонитрила за 4.8 мин; полученный в результате состав выдерживали в течение 1.0 мин; затем использовали от 5% (воды + 50 мМ ацетат аммония) / 95% ацетонитрила до 95% (воды + 50 мМ ацетат аммония) / 5% ацетонитрила в течение 0.2 мин. Стандартный объем вводимой пробы составлял 2 мкл. Диапазоны сканирования были настроены на 190-400 нм для УФ-ФДМ детектора и 100-1400 m/z для МС детектора. Общее время хроматографирования: 6.2 минут.

ЖХМС метод E

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

ЖХМС метод F (ток 20В)

Аналитическую ВЭЖХ проводили на колонке X-Select CSH C18 XP (2.5 мкм 30 x 4.6 мм в.д.), элюируя 0.1% раствором муравьиной кислоты в воде (растворитель A) и 0.1% раствором муравьиной кислоты в ацетонитриле (растворитель B), используя следующий градиент элюирования: 0-3 мин.: от 5% до 100% B, 3-4 мин.: 100% B, при скорости потока 1.8 мл/мин при 40°C. Масс-спектры (МС) регистрировали на масс-спектрометре Waters ZQ (сканирование в диапазоне 200-900 а.е.м.) с использованием электрораспылительной ионизации в режиме положительно заряженных ионов [ES+ с получением $[M+H]^+$ молекулярных ионов] или электрораспылительной ионизации в режиме отрицательно заряженных ионов [ES- с получением $[M-H]^-$ молекулярных ионов] при напряжении на конусе 20 В.

ЖХМС метод G (базовый, ток 20В)

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

ионизации в режиме отрицательно заряженных ионов [ES- с получением $[M-H]^-$ молекулярных ионов] при напряжении на конусе 20 В.

ЖХМС метод H (полярный, ток 20В)

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

ЖХМС метод I (неполярный, ток 20В)

Аналитическую ВЭЖХ проводили на колонке X-Select CSH C18 XP (2.5 мкм 30 x 4.6 мм в.д.), элюируя 0.1% раствором муравьиной кислоты в воде (растворитель A) и 0.1% раствором муравьиной кислоты в ацетонитриле (растворитель B), используя следующий градиент элюирования: 0-4 мин.: от 40% до 100% B, 4-5 мин.: 100% B при скорости потока 1.8 мл/мин при 40°C. Масс-спектры (МС) регистрировали на масс-спектрометре Waters ZQ (сканирование в диапазоне 200-900 а.е.м.) с использованием электрораспылительной ионизации в режиме положительно заряженных ионов [ES+ с получением $[M+H]^+$ молекулярных ионов] или электрораспылительной ионизации в режиме отрицательно заряженных ионов [ES- с получением $[M-H]^-$ молекулярных ионов] при напряжении на конусе 20 В.

ЖХМС метод J (ток 20В, 7 мин)

Аналитическую ВЭЖХ проводили на колонке X-Select CSH C18 XP (2.5 мкм 30 x 4.6 мм в.д.), элюируя 0.1% раствором муравьиной кислоты в воде (растворитель A) и 0.1% раствором муравьиной кислоты в ацетонитриле (растворитель B), используя следующий градиент элюирования: 0-6 мин.: от 5%

до 100% B, 6-7 мин.: 100% B, при скорости потока 1.8 мл/мин при 40°C. Масс-спектры (МС) регистрировали на масс-спектрометре Waters ZQ (сканирование в диапазоне 200-900 а.е.м.) с использованием электрораспылительной ионизации в режиме положительно заряженных ионов [ES+ с получением MH^+ молекулярных ионов] или электрораспылительной ионизации в режиме отрицательно заряженных ионов [ES- с получением (M-H)- молекулярных ионов] при напряжении на конусе 20 В.

ЖХМС метод K (ток 40В)

Аналитическую ВЭЖХ проводили на колонке X-Select CSH C18 XP (2.5 мкм 30 x 4.6 мм в.д.), элюируя 0.1% раствором муравьиной кислоты в воде (растворитель A) и 0.1% раствором муравьиной кислоты в ацетонитриле (растворитель B), используя следующий градиент элюирования: 0-3 мин.: от 5% до 100% B, 3-4 мин.: 100% B, при скорости потока 1.8 мл/мин при 40°C. Масс-спектры (МС) регистрировали на масс-спектрометре Waters ZQ (сканирование в диапазоне 200-900 а.е.м.) с использованием электрораспылительной ионизации в режиме положительно заряженных ионов [ES+ с получением MH^+ молекулярных ионов] или электрораспылительной ионизации в режиме отрицательно заряженных ионов [ES- с получением (M-H)- молекулярных ионов] при напряжении на конусе 40 В.

ЖХМС метод L (ток 5В)

Аналитическую ВЭЖХ проводили на колонке X-Select CSH C18 XP (2.5 мкм 30 x 4.6 мм в.д.), элюируя 0.1% раствором муравьиной кислоты в воде (растворитель A) и 0.1% раствором муравьиной кислоты в ацетонитриле (растворитель B), используя следующий градиент элюирования: 0-3 мин.: от 5% до 100% B, 3-4 мин.: 100% B, при скорости потока 1.8 мл/мин при 40°C. Масс-спектры (МС) регистрировали на масс-спектрометре Waters ZQ (сканирование в диапазоне 200-900 а.е.м.) с использованием электрораспылительной ионизации в режиме положительно заряженных ионов [ES+ с получением MH^+ молекулярных ионов] или электрораспылительной ионизации в режиме отрицательно заряженных ионов [ES- с получением (M-H)- молекулярных ионов] при напряжении на конусе 40 В.

ЖХМС метод M (неполярный, ток 20В, 7 мин)

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

ЖХМС метод N (базовый, ток 20 В, 7 мин)

Аналитическую ВЭЖХ проводили на колонке X-Select CSH C18 XP (2.5 мкм 30 x 4.6 мм в.д.), элюируя 2 г/л водн. раствором $(NH_4)_2CO_3$ (растворитель A) и ацетонитрилом (растворитель B), используя следующий градиент элюирования: 0-6 мин.: от 5% до 100% B, 6-7 мин.: 100% B, при скорости потока 1.8 мл/мин при 40°C. Масс-спектры (МС) регистрировали на масс-спектрометре Waters ZQ (сканирование в диапазоне 200-900 а.е.м.) с использованием электрораспылительной ионизации в режиме положительно заряженных ионов [ES+ с получением $[M+H]^+$ молекулярных ионов] или электрораспылительной ионизации в режиме отрицательно заряженных ионов [ES- с получением $[M-H]^-$ молекулярных ионов] при напряжении на конусе 20 В.

ЖХМС метод O

Все анализы выполняли с использованием квадрупольного масс-спектрометра Agilent 6120 ЖХ/МСД в сочетании с установкой жидкостной хроматографии Agilent 1200 серии (ЖХ), состоящей из насоса для четырехкомпонентных смесей с дегазатором, автоматического дозатора, термостатированного колоночного отделения и детектора на диодной матрице. Масс-спектрометр (МС) функционировал с использованием источника электрораспылительной ионизации при атмосферном давлении (API-ES) в режиме положительно заряженных ионов. Капиллярное напряжение

устанавливали на 3000 В, напряжение на фрагментаторе - на 70 В, и температуру квадруполя поддерживали на уровне 100°C. Расход сушильного газа и значения температуры составляли 12.0 л/мин и 350°C, соответственно. В качестве газа-распылителя использовали азот при давлении 35 фунтов/кв. дюйм изб. Сбор данных выполняли с помощью программного обеспечения Agilent Chemstation.

Анализы проводили на колонке Phenomenex Gemini C18 (длина 100 мм x 4.6 мм в.д.; размер частиц 5 мкм) при 25 °C, при скорости потока 3.014 мл/мин. Градиентное элюирование выполняли смесями от 95% водного раствора NH_4OAc (65 мМ + ацетонитрил 9:1) / 5% смеси (ацетонитрил/метанол 1:1) до 45% водного раствора NH_4OAc (65 мМ + ацетонитрил 10%) / 55% смеси (ацетонитрил/метанол 1:1) за 4.56 мин, затем до 0% водного раствора NH_4OAc (65 мМ + ацетонитрил 10%) / 100% смеси (ацетонитрил/метанол 1:1) за 0.6 мин.; полученный в результате состав выдерживали в течение 1.14 мин; затем использовали от 100% смеси (ацетонитрил/метанол 1:1) до 95% водного раствора NH_4OAc (65 мМ + ацетонитрил 9:1) / 5% смеси (ацетонитрил/метанол 1:1) в течение 0.3 мин. Стандартный объем вводимой пробы составлял 5 мкл. Диапазоны сканирования были настроены на 200-400 нм для УФ-ФДМ детектора и 100-1000 m/z для МС детектора.

ГХМС метод А (20 мин. МВ)

Все анализы выполняли с использованием установки газовой хроматографии (ГХ) Agilent 6850, состоящей из автодозатора, печи и термостатированной колонки в сочетании с квадрупольным масс-спектрометром (МС) Agilent 5975C с диффузионным насосом. Масс-спектрометр функционировал с использованием источника ионизации электронным ударом (EI) в режиме положительно заряженных ионов. Температуры квадруполя и источника ионизации устанавливали на 150 и 230 °C, соответственно. В качестве газа-носителя использовался гелий. Сбор данных выполняли с помощью программного обеспечения Agilent Chemstation.

Анализы проводили на колонке HP-5MS, 5% фенилметилсилоксана (длина 30.0 м x диаметр 250 мкм x толщина пленки 0.25 мкм), при скорости потока 1.0 мл/мин, начальном давлении 0.6 бар и средней скорости 37 см/с. Нагрев печи выполняли следующим образом: Температуру поддерживали на уровне 70 °C в течение 2.0 мин; повышали с 70 °C до 270 °C за 10.0 мин; поддерживали на

уровне 270 °C в течение 8.0 мин. Объем вводимой пробы составлял 1 мкл. Диапазон МС сканирования устанавливали на 45-500 m/z.

Хиральную аналитическую СКФХ проводили на колонке Whelk O1 (R,R) (1.8 мкм 100 x 4.6 мм в.д.), элюируя смесью CO_2/метанол (70/30) при скорости потока 2.5 мл/мин при 35°C.

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

Спектры ^{1}H ЯМР регистрировали в $CDCl_3$, *d*6-ДМСО либо в CD_3OD на спектрометре Bruker Avance 400 МГц, или регистрировали на спектрометре Bruker Ultrashield AV300 МГц с 5 мм зондом Bruker BBI 1H/D-BB Z-GRD, используя устройство для смены образцов BACS-60, и записывали с помощью программного обеспечения Bruker Topspin 2.1. Химические сдвиги приведены в миллионных долях (м.д.) относительно остаточного протированного растворителя (7.26 м.д. для $CDCl_3$, 2.50 м.д. для *d*6-ДМСО и 3.31 м.д. для CD_3OD). Для спектров ^{1}H ЯМР в скобках указаны мультиплетности, постоянные спин-спинового взаимодействия в герцах и число протонов. Сокращения, применяемые для данных ЯМР, являются следующими: s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квадруплет, m = мультиплет, br s = широкий синглет.

Сокращения:

В настоящем документе используются следующие сокращения:

Ph = фенил

Ac = ацетат

Bn = бензил

t-Bu = *трет*-бутил

n-Bu = линейный бутил

Me = метил

Et = этил

Pr = пропил

iPr = изопропил

Bu = бутил

TMS = триметилсилил

TBS = *трет*-бутилдиметилсилил

ТФУ = трифторуксусная кислота

i-Pr_2NEt или DIPEA = *N,N*-диизопропилэтиламин

TEA = триэтиламин

DMAP = 4-диметиламинопиридин

Pd/C = палладий на угле

KOH = гидроксид калия

NaOH = гидроксид натрия

LiOH = гидроксид лития

Ar = аргон

N_2 = азот

H_2 = водород

LAH = алюмогидрид лития

Boc = *трет*-бутоксикарбонил

Cbz = карбоксибензил

LDA = диизопропиламид лития

NBS = *N*-бромсукцинимид

NIS = *N*-йодсукцинимид

ACN = ацетонитрил

PTSA = *п*-толуолсульфоновая кислота

ТГФ = тетрагидрофуран

ДХМ = дихлорметан

ДМФА = *N,N*-диметилформамид

АА = уксусная кислота

TBME = метил-*трет*-бутиловый эфир

Hept = гептан

EtOAc = этилацетат

DHP = 3,4-дигидро-2H-пиран

THP = тетрагидропиран

TBAF = фторид тетрабутиламмония

cataCXium = ди(1-адамантил)-*н*-бутилфосфин

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

dppf = 1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен

мас.% = массовая доля, %

е.е. = энантиомерный избыток

мин = минута(-ы)

ч = час(-ы)

л = литр(-ы)

мл = миллилитр(-ы)

мкл = микролитр(-ы)

г = грамм(-ы)

мг = миллиграмм(-ы)

моль = моль(-и)

ммоль = миллимоль(-и)

КТ = комнатная температура

t_R = время удержания

насыщ. = насыщенный

водн. = водный

ТСХ = тонкослойная хроматография

ВЭЖХ = высокоэффективная жидкостная хроматография

ЖХ/МС = высокоэффективная жидкостная хроматография/масс-спектрометрия

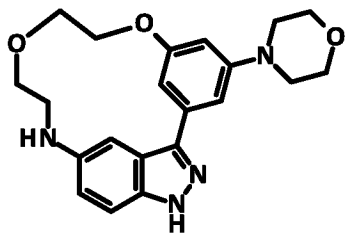
МС = масс-спектрометрия

ЯМР = ядерный магнитный резонанс

м.д. = миллионные доли

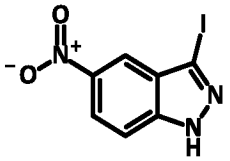
$Pd_2(dba)_3$ = трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)

Пример 1: 4-(морфолин-4-ил)-7,10-диокса-13,18,19-триазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,5,14(21),15,17(20)-гептаен



Соединение примера 1 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме А.

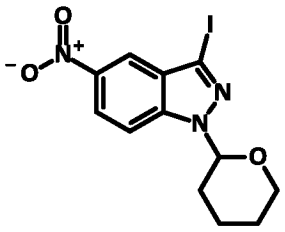
<u>Получение промежуточного соединения 1</u>: 3-йод-5-нитро-1H-индазол



К раствору 5-нитро-1H-индазола (5 г, 30.65 ммоль) в ДМФА (92 мл) добавляли *N*-йодсукцинимид (7.24 г, 32.18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 дней. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью ДХМ. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Твердое вещество промывали водой и отфильтровывали с получением 3-йод-5-нитро-1H-индазола в виде оранжево-розового твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 290.0, t_R = 0.650 мин.

<u>Получение промежуточного соединения 2</u>: 3-йод-5-нитро-1-тетрагидропиран-2-илиндазол

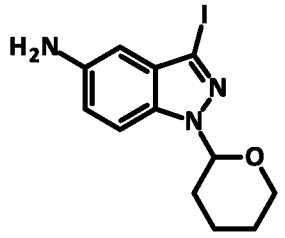


DHP (9.49 мл, 103.8 ммоль) и моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (0.98 г, 5.19 ммоль) добавляли к раствору 3-йод-5-нитро-1H-индазола (7.50 г, 25.95 ммоль) в ДХМ (78 мл) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Добавляли дополнительные количества DHP (2.37 мл, 25.95 ммоль) и моногидрата *п*-толуолсульфоновой кислоты (0.49 г, 2.595 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт растирали с гептаном и отфильтровывали с получением 3-йод-5-нитро-1-

тетрагидропиран-2-илиндазола в виде бледно-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+ = 373.9$, $t_R = 1.088$ мин.

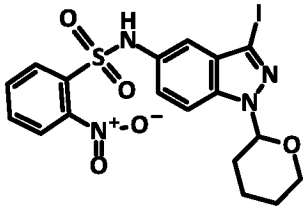
<u>Получение промежуточного соединения 3</u>: 3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-амин



3-Йод-5-нитро-1-тетрагидропиран-2-илиндазол (7.079 г, 18.97 ммоль) и хлорид аммония (1.015 г, 18.97 ммоль) растворяли в смеси этанола (45.6 мл) и воды (11.4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 15 мин. Добавляли железо (5.297 г, 94.85 ммоль), и смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч и при КТ в течение 16 ч. Смесь фильтровали через набивку целита и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси ДХМ/EtOAc, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента. Целевые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-амина в виде оранжево-розового масла, которое отвердевало при стоянии.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+ = 344.0$, $t_R = 0.496$ мин.

<u>Получение промежуточного соединения 4</u>: N-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)-2-нитробензолсульфонамид

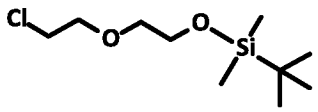


3-Йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-амин (5.75 г, 16.76 ммоль), пиридин (2.706 мл, 33.52 ммоль) и DMAP (205 мг, 1.676 ммоль) растворяли в

диоксане (25 мл). Медленно добавляли 2-нитробензолсульфонилхлорид (5.572 г, 25.14 ммоль) в диоксане (25 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Суспензию разбавляли с помощью ДХМ и экстрагировали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента. Твердое вещество растирали с гептаном и отфильтровывали с получением *N*-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)-2-нитробензолсульфонамида в виде розового/оранжевого твердого вещества.

ЖХМС метод A: $[M+H]^+ = 528.8$, $t_R = 0.945$ мин.

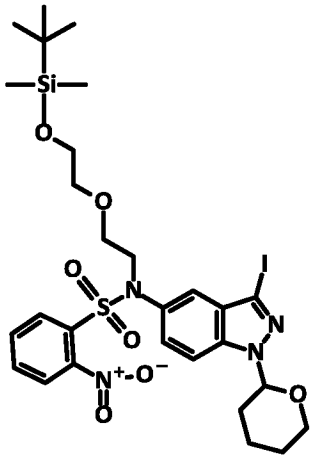
<u>Получение промежуточного соединения 5</u>: трет-бутил-[2-(2-хлорэтокси)этокси]-диметилсилан



К раствору 2-(2-хлорэтокси)этанола (5 г, 40.14 ммоль) и триэтиламина (5.6 мл, 41.14 ммоль) в ТГФ (120 мл) добавляли *трет*-бутилдиметилсилилхлорид (6.05 г, 40.14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Добавляли дополнительные количества *трет*-бутилдиметилсилилхлорида (1.21 г, 8.02 ммоль) и триэтиламина (1.1 мл, 8.02 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение 23 ч. Добавляли этилацетат, и смесь промывали водой, затем соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-[2-(2-хлорэтокси)этокси]-диметилсилана в виде бледно-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+ = 239.1$, $t_R = 1.144$ мин.

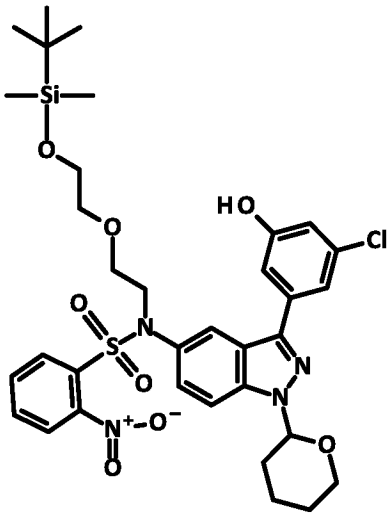
<u>Получение промежуточного соединения 6</u>: N-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтокси]этил]-N-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)-2-нитробензолсульфонамид



Смесь *N*-[3-йод-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-2-нитробензол-1-сульфонамида (700 мг, 1.32 ммоль), *трет*-бутил-[2-(2-хлорэтокси)этокси]-диметилсилана (473 мг, 1.98 ммоль), карбоната цезия (1.29 г, 3.96 ммоль) и йодида калия (219 мг, 1.32 ммоль) в DMA (8 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением *N*-[2-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтокси]этил]-*N*-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)-2-нитробензолсульфонамида.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 731.2, t_R = 1.387 мин.

<u>Получение промежуточного соединения 8</u>: N-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтокси]этил]-N-[3-(3-хлор-5-гидроксифенил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-2-нитробензолсульфонамид



Реакцию проводили в две партии.

Партия 1

К дегазированному раствору *N*-[2-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтокси]этил]-*N*-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)-2-нитробензолсульфонамида (1.10 г, 1.51 ммоль), 3-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (578 мг, 2.27 ммоль) и трифосфата калия (961 мг, 4.53 ммоль) в диоксане (13.5 мл) и воде (4.5 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (87 мг, 0.0755 ммоль) и XPhos (72 мг, 0.151 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт объединяли с партией 2 для выполнения очистки.

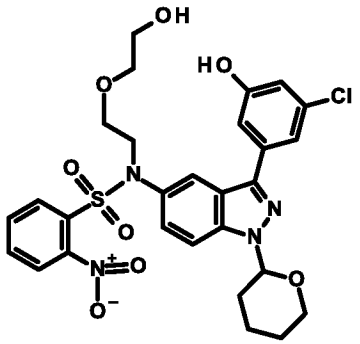
Партия 2

К дегазированному раствору *N*-[2-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтокси]этил]-*N*-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)-2-нитробензолсульфонамида (576 мг, 0.79 ммоль), 3-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (300 мг, 1.18 ммоль) и трифосфата калия (503 мг, 2.37 ммоль) в диоксане (1.8 мл) и воде (0.6 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (46 мг, 0.0395 ммоль) и XPhos (38 мг, 0.079 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Объединенные сырые соединения из партии 1 и партии 2 очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до

0/100, в качестве элюента с получением *N*-[2-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтокси]этил]-*N*-[3-(3-хлор-5-гидроксифенил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-2-нитробензолсульфонамида в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 731.3-733.3, t_R = 1.384 мин

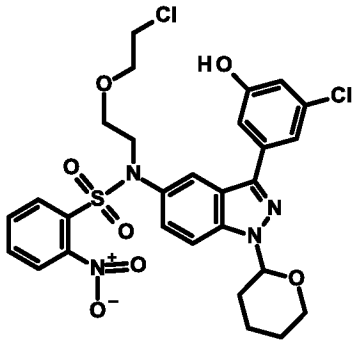
<u>Получение промежуточного соединения 9</u>: N-[3-(3-хлор-5-гидроксифенил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-N-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-2-нитробензолсульфонамид



К раствору *N*-[2-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтокси]этил]-*N*-[3-(3-хлор-5-гидроксифенил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-2-нитробензолсульфонамида (700 мг, 0.96 ммоль) в ТГФ (2.88 мл) добавляли TBAF (1M в ТГФ, 2.88 мл, 2.88 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 21 ч. Смесь промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 20/80, в качестве элюента с получением *N*-[3-(3-хлор-5-гидроксифенил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-*N*-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-2-нитробензолсульфонамида в виде бледно-розовой пены.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 617.2-619.2, t_R = 0.989 мин.

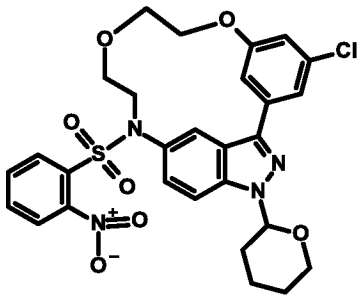
<u>Получение промежуточного соединения 10</u>: N-[2-(2-хлорэтокси)этил]-N-[3-(3-хлор-5-гидроксифенил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-2-нитробензолсульфонамид



К раствору *N*-[3-(3-хлор-5-гидроксифенил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-*N*-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-2-нитробензолсульфонамида (442 мг, 0.72 ммоль) и пиридина (465 мкл, 5.76 ммоль) в сухом ДХМ (2.16 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (315 мкл, 4.32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч. Смесь промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 0/100, в качестве элюента с получением *N*-[2-(2-хлорэтокси)этил]-*N*-[3-(3-хлор-5-гидроксифенил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-2-нитробензолсульфонамида в виде желтого масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 635.2-637.2, t_R = 1.1 мин.

<u>Получение промежуточного соединения 11</u>: 4-хлор-13-(2-нитробензолсульфонил)-18-(оксан-2-ил)-7,10-диокса-13,18,19-триазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,5,14(21),15,17(20)-гептаен

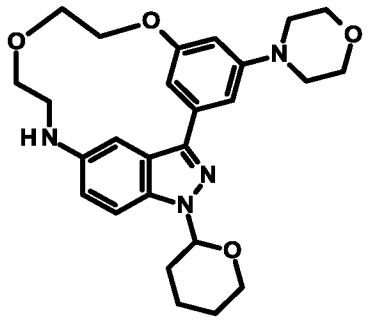


Раствор *N*-[2-(2-хлорэтокси)этил]-*N*-[3-(3-хлор-5-гидроксифенил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-2-нитробензолсульфонамида (283 мг, 0.45 ммоль) в сухом ДМФА (70 мл) по каплям добавляли к перемешиваемой

суспензии Cs_2CO_3 (733 мг, 2.25 ммоль) в сухом ДМФА (65 мл) при 90°C. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 4-хлор-13-(2-нитробензолсульфонил)-18-(оксан-2-ил)-7,10-диокса-13,18,19-триазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,6}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,5,14(21),15,17(20)-гептаена в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 599.2-601.2, t_R = 1.243 мин.

<u>Получение промежуточного соединения 12</u>: 4-(морфолин-4-ил)-18-(оксан-2-ил)-7,10-диокса-13,18,19-триазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,6}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,5,14(21),15,17(20)-гептаен

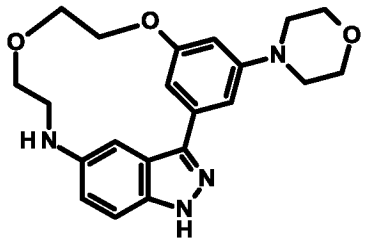


Суспензию 4-хлор-13-(2-нитробензолсульфонил)-18-(оксан-2-ил)-7,10-диокса-13,18,19-триазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,6}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,5,14(21),15,17(20)-гептаена (146 мг, 0.24 ммоль), морфолина (62 мкл, 0.72 ммоль) и Cs_2CO_3 (469 мг, 1.44 ммоль) в DMA (1.44 мл) дегазировали с помощью N_2. Добавляли ацетат палладия(II) (22 мг, 0.024 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (23 мг, 0.048 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 150°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением 4-(морфолин-4-ил)-18-(оксан-2-ил)-7,10-диокса-13,18,19-

триазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,5,14(21),15,17(20)-гептаена в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 465.2, t_R = 0.895 мин.

Получение соединения примера 1: 4-(морфолин-4-ил)-7,10-диокса-13,18,19-триазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,5,14(21),15,17(20)-гептаен

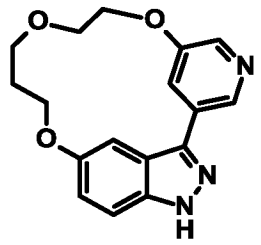


Смесь 4-(морфолин-4-ил)-18-(оксан-2-ил)-7,10-диокса-13,18,19-триазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,5,14(21),15,17(20)-гептаена (29 мг, 0.06 ммоль) и 4 н. раствор HCl в диоксане (5 мл) перемешивали при КТ в течение 16 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и затем остаток упаривали совместно с толуолом и гептаном. Остаток разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента. Твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром и отфильтровывали с получением 4-(морфолин-4-ил)-7,10-диокса-13,18,19-триазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,5,14(21),15,17(20)-гептаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод E: $[M+H]^+$ = 381.1, t_R = 2.38 мин.

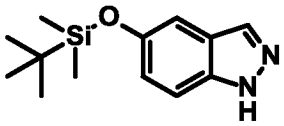
^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12.61 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.80-6.77 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.77 (bs, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.83-3.64 (m, 8H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.13 (m, 2H) м.д.

Пример 2: 7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 2 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме А.

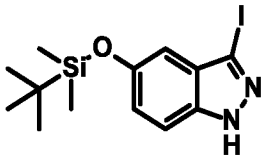
<u>Получение промежуточного соединения 13</u>: 5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1Н-индазол



К раствору 1Н-индазол-5-ола (9.75 г, 72.685 ммоль) в ДХМ (218 мл) добавляли имидазол (5.94 г, 87.22 ммоль) и *трет*-бутилхлордиметилсилан (12.05 г, 79.95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1Н-индазола в виде желтого масла.

ЖХМС метод В: $[M+H]^+ = 249.1$, $t_R = 1.335$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 14</u>: 5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-йод-1Н-индазол

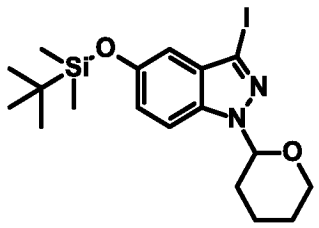


К раствору 5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-йод-1Н-индазола (9.29 г, 37.399 ммоль) в ДХМ (112 мл) добавляли *N*-йодсукцинимид (9.256 г, 41.139 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Добавляли

насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-йод-1H-индазола в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+ = 375.0$, $t_R = 1.50$ мин

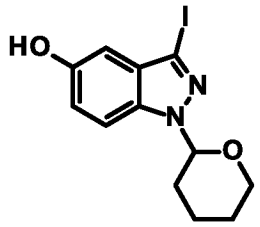
Получение промежуточного соединения 15: 5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-йод-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол



К раствору 5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-йод-1H-индазола (11.620 г, 30.777 ммоль) в ДХМ (95 мл) добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (7.767 мл, 92.331 ммоль) и моногидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (0.585 г, 3.078 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 120 ч. Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$, и два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением 5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-йод-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола в виде красного твердого вещества.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+ = 459.1$, $t_R = 1.528$ мин

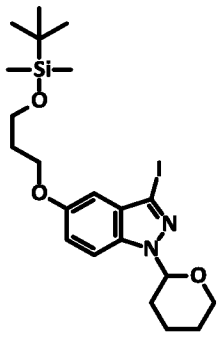
Получение промежуточного соединения 16: 3-йод-1-(тетрагидропиран-2-ил)-1H-индазол-5-ол



К раствору 5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-йод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазола (12.27 г, 26.76 ммоль) в ТГФ (80 мл) при 0°С добавляли TBAF (1М раствор в ТГФ) (40.15 мл, 40.15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 3-йод-1-(тетрагидропиран-2-ил)-1Н-индазол-5-ола в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод В: $[M+H]^+ = 345.0$, $t_R = 0.766$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 17</u>: трет-бутил-[3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропокси]-диметилсилан

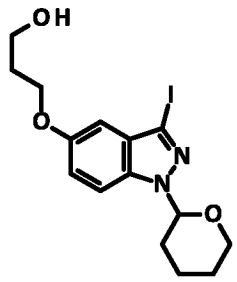


К перемешиваемому раствору 3-йод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-ола (2.47 г, 7.177 ммоль) в DMA (22 мл) добавляли карбонат цезия (4.677 г, 14.354 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем добавляли (3-бромпропокси)(*трет*-бутил)диметилсилан (1.834 мл, 7.895 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с

помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 85/15, в качестве элюента с получением *трет*-бутил-[3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропокси]-диметилсилана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+ = 517.2$, $t_R = 1.568$ мин.

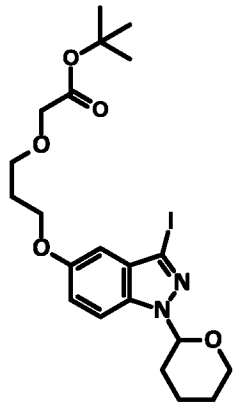
<u>Получение промежуточного соединения 18</u>: 3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропан-1-ол



К раствору *трет*-бутил-[3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропокси]-диметилсилана (3.6 г, 6.97 ммоль) в ТГФ (21 мл) добавляли TBAF (1M раствор в ТГФ) (10.5 мл, 10.5 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением 3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропан-1-ола в виде бежевого клейкого твердого вещества.

ЖХМС метод A: $[M+H]^+ = 402.9$, $t_R = 0.765$ мин

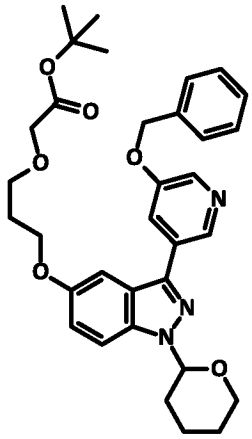
<u>Получение промежуточного соединения 19</u>: трет-бутил 2-[3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропокси]ацетат



Смесь 3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропан-1-ола (2.0 г, 4.972 ммоль), *трет*-бутил 2-бромацетата (1.94 мл, 9.944 ммоль) и гидросульфата тетрабутиламмония (169 мг, 0.497 ммоль) растворяли в толуоле (16 мл) и водном растворе гидроксида натрия (50% мас./мас.) (16 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и подкисляли соляной кислотой (37% об./об.) до pH 6. Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением *трет*-бутил 2-[3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропокси]ацетата в виде желтоватого масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+ = 517.0$, $t_R = 1.236$ мин.

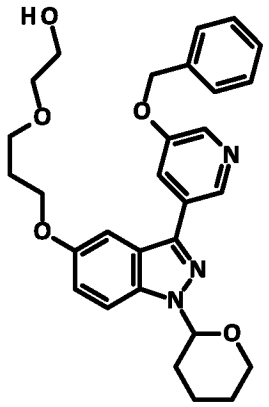
<u>Получение промежуточного соединения 22</u>: трет-бутил 2-[3-[3-(5-бензилокси-3-пиридил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропокси]ацетат



К смеси *трет*-бутил 2-(3-((3-йод-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-ил)окси)пропокси)ацетата (2.5 г, 4.841 ммоль), (5-(бензилокси)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (1.663 г, 7.261 ммоль) и трехзамещенного фосфата калия (3.08 г, 14.523 ммоль) в диоксане (36 мл) и воде (12 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (280 мг, 0.242 ммоль) и XPhos (231 мг, 0.484 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с помощью N_2 в течение 5 мин и перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением *трет*-бутил 2-[3-[3-(5-бензилокси-3-пиридил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропокси]ацетата в виде желтого масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+ = 574.3$, $t_R = 1.318$ мин.

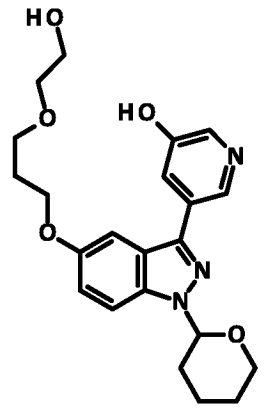
<u>Получение промежуточного соединения 23</u>: 2-[3-[3-(5-бензилокси-3-пиридил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропокси]этанол



К раствору *трет*-бутил 2-[3-[3-(5-бензилокси-3-пиридил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропокси]ацетата (1.023 г, 1.783 ммоль) в сухом ТГФ (69 мл) при 0°С добавляли алюмогидрид лития (677 мг, 17.83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили 1М водным раствором гидроксида натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 97/3, в качестве элюента с получением 2-[3-[3-(5-бензилокси-3-пиридил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропокси]этанола в виде желтого масла.

ЖХМС метод В: $[M+H]^+ = 504.2$, $t_R = 1.05$ мин.

<u>Получение промежуточного соединения 24</u>: 5-[5-[3-(2-гидроксиэтокси)пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиридин-3-ол

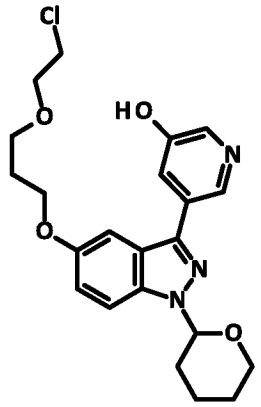


К раствору 2-[3-[3-(5-бензилокси-3-пиридил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропокси]этанола (206 мг, 0.409 ммоль) в этаноле (6 мл)

добавляли 10% (80 мг) палладий на активированном угле. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита, промывая этилацетатом, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/(метанол/аммиак), от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением 5-[5-[3-(2-гидроксиэтокси)пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиридин-3-ола в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 414.2, t_R = 0.612 мин.

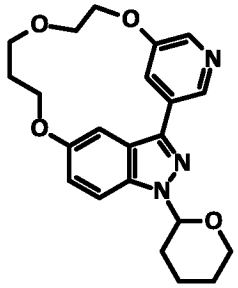
<u>Получение промежуточного соединения 25</u>: 5-[5-[3-(2-хлорэтокси)пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиридин-3-ол



К раствору 5-[5-[3-(2-гидроксиэтокси)пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиридин-3-ола (75 мг, 0.181 ммоль) и пиридина (0.073 мл, 0.905 ммоль) в сухом ДХМ (1.6 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0.066 мл, 0.905 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили 1M водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением 5-[5-[3-(2-хлорэтокси)пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиридин-3-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 432.1-434.1, t_R = 0.836 мин.

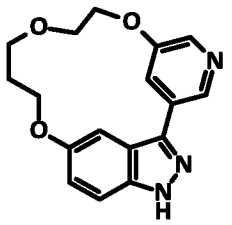
<u>Получение промежуточного соединения 26</u>: 19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К раствору 5-[5-[3-(2-хлорэтокси)пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиридин-3-ола (33 мг, 0.076 ммоль) в сухом DMA (10 мл) по каплям добавляли суспензию карбоната цезия (74 мг, 0.228 ммоль) в сухом DMA (5 мл) при КТ в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$, и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 20/80, в качестве элюента с получением 19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаена в виде желтого масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 396.2, t_R = 0.974 мин.

<u>Получение соединения примера 2</u>: 7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Раствор 19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаена (16 мг, 0.04 ммоль) в HCl (4M раствор в диоксане) (6 мл) перемешивали при КТ в

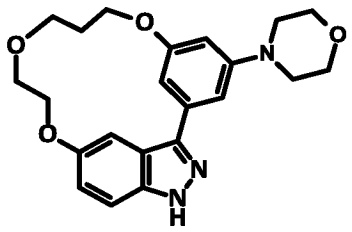
течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$, и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением 7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,22-гептаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод E: $[M+H]^+$ = 312.1, t_R = 2.375 мин.

ЖХМС метод D: $[M+H]^+$ = 312.2, t_R = 4.164 мин.

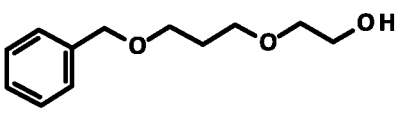
^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.22 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.01 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.07 (brs, 2H) м.д.

Пример 3: 4-(морфолин-4-ил)-7,11,14-триокса-19,20-диазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$01^{8,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 3 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме A.

Получение промежуточного соединения 27: 2-(3-бензилоксипропокси)этанол

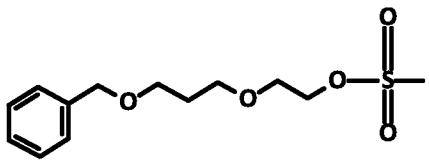


К раствору этиленгликоля (5.57 мл, 100 ммоль) в ДМФА (30 мл) при 0°C порциями добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (2.0 г, 50 ммоль). Суспензию перемешивали при 0°C в течение 1 ч и по каплям добавляли 3-бромпропоксиметилбензол (1.76 мл, 10 ммоль). Реакционную смесь

нагревали до КТ и перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смесь дихлорметан/метанол 98/2 в качестве элюента с получением 2-(3-бензилоксипропокси)этанола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 211.2$, $t_R = 2.06$ мин.

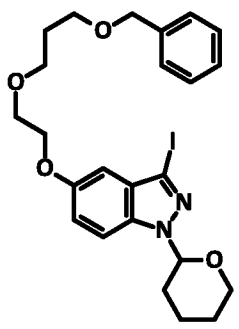
<u>Получение промежуточного соединения 28</u>: 2-(3-бензилоксипропокси)этил метансульфонат



К охлажденному раствору 2-(3-бензилоксипропокси)этанола (1.1 г, 5.23 ммоль) и DIPEA (1.82 мл, 10.46 ммоль) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли метансульфонилхлорид (485 мкл, 6.27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и соляным раствором. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-(3-бензилоксипропокси)этил метансульфоната в виде оранжевого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 289.1$, $t_R = 2.46$ мин.

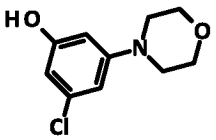
<u>Получение промежуточного соединения 29</u>: 5-[2-(3-бензилоксипропокси)этокси]-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол



К раствору 3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола (1.51 г, 4.38 ммоль) и карбоната цезия (4.28 г, 13.16 ммоль) в ДМФА (15 мл) по каплям добавляли раствор *трет*-бутил 3-(метилсульфонилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (1.39 г, 4.82 ммоль) в ДМФА (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до КТ и добавляли воду. Водную фазу экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 5-[2-(3-бензилоксипропокси)этокси]-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазола в виде оранжевого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 537.1$, $t_R = 3.40$ мин.

<u>Получение промежуточного соединения 30</u>: 3-хлор-5-морфолинофенол

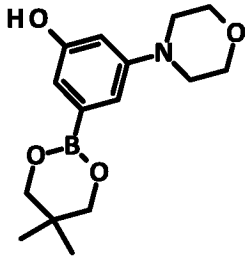


К дегазированному раствору 3-бром-5-хлорфенола (6,21 г, 30 ммоль), морфолина (2.89 мл, 33 ммоль), tBuONa (5.76 г, 60 ммоль) и SPhos (490 мг, 1.2 ммоль) в диоксане (40 мл) добавляли $Pd_2(dba)_3$ (550 мг, 0.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в

качестве элюента с получением 3-хлор-5-морфолинофенола в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 214.1, t_R = 2.10 мин.

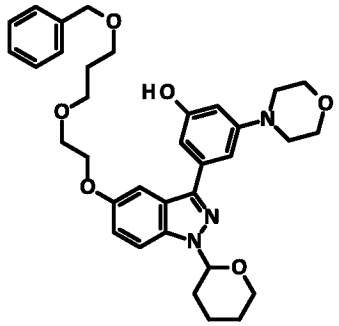
<u>Получение промежуточного соединения 31</u>: 3-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-5-морфолинофенол



К дегазированному раствору 3-хлор-5-морфолинофенола (3.5 г, 16.43 ммоль), бис(неопентилгликолато)дибора (5.57 г, 24.65 ммоль), ацетата калия (3.22 г, 32.86 ммоль) и XPhos (314 мг, 0.66 ммоль) в диоксане (40 мл) добавляли XPhos-Pd G2 (260 мг, 0.33 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 80°C. После охлаждения до КТ реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли 1 н. водным раствором NaOH и экстрагировали этилацетатом. Объединенные водные слои нейтрализовали 1 н. раствором HCl и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 40/60, в качестве элюента с получением 3-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-5-морфолинофенола в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод H: $[M+H]^+$ = 224.1, t_R = 1.55 мин (соответствует массе бороновой кислоты).

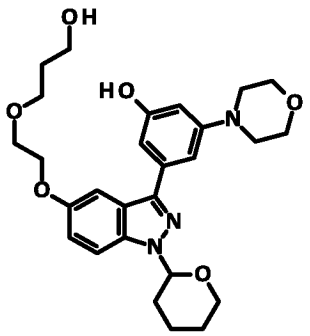
<u>Получение промежуточного соединения 32</u>: 3-[5-[2-(3-бензилоксипропокси)этокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-5-морфолинофенол



К раствору 5-[2-(3-бензилоксипропокси)этокси]-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазола (500 мг, 0.93 ммоль), 3-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-5-морфолинофенола (271 мг, 0.93 ммоль) и Na_2CO_3 (296 мг, 2.79 ммоль) в DME (10 мл) и воде (1 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)-палладий(0) (54 мг, 0.046 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя циклогексан/этилацетат, от 70/30 до 50/50, в качестве элюента с получением 3-[5-[2-(3-бензилоксипропокси)этокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-5-морфолинофенола в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 588.3, t_R = 3.06 мин.

<u>Получение промежуточного соединения 33</u>: 3-[5-[2-(3-гидроксипропокси)этокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-5-морфолинофенол

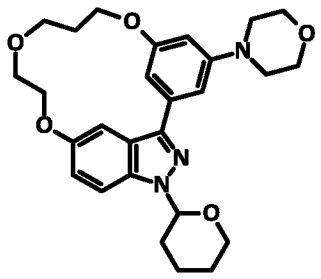


К смеси 3-[5-[2-(3-бензилоксипропокси)этокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-5-морфолинофенола (250 мг, 0.43 ммоль) в метаноле (2 мл) и этилацетате (2 мл) добавляли 10% Pd/C (23 мг, 0.21 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при КТ в течение ночи в атмосфере водорода. Палладий отфильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 3-[5-[2-(3-гидроксипропокси)этокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-5-морфолинофенола в виде бесцветного масла. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 498.3, t_R = 2.27 мин

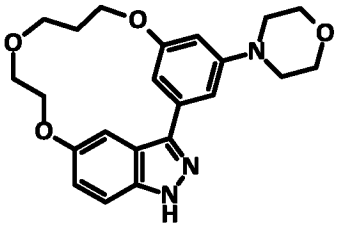
<u>Получение промежуточного соединения 34</u>: 4-(морфолин-4-ил)-19-(оксан-2-ил)-7,11,14-триокса-19,20-диазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К смеси трифенилфосфина (237 мг, 0.9 ммоль) в толуоле (50 мл) при 90°C одновременно добавляли DIAD (178 мкл, 0.9 ммоль) в Me-ТГФ (15 мл) и 3-[5-[2-(3-гидроксипропокси)этокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-5-морфолинофенол (150 мг, 0.3 ммоль) в Me-ТГФ (15 мл) в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 4-(морфолин-4-ил)-19-(оксан-2-ил)-7,11,14-триокса-19,20-диазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 480.3, t_R = 3.12 мин

<u>Получение соединения примера 3</u>: 4-(морфолин-4-ил)-7,11,14-триокса-19,20-диазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.01^{8,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



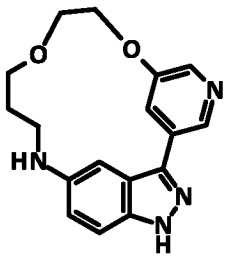
К смеси 4-(морфолин-4-ил)-19-(оксан-2-ил)-7,11,14-триокса-19,20-диазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (66 мг, 0.14 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли HCl (4 М раствор в диоксане) (345 мкл; 1.38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Твердое вещество отфильтровывали и промывали диизопропиловым эфиром, и сушили при пониженном давлении с получением 4-(морфолин-4-ил)-7,11,14-триокса-19,20-диазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$01^{8,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 396.2, t_R = 2.50 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 396.3, t_R = 2.53 мин

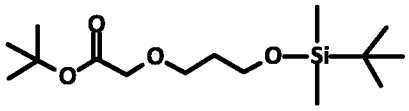
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 8.46 (1H, d, J=2.1 Гц), 7.45 - 7.38 (2H, m), 7.29 (1H, d, J=1.3 Гц), 7.02 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 6.43 (1H, t, J=2.1 Гц), 4.47 - 4.37 (4H, m), 3.81 - 3.74 (6H, m),3.6 (2H,m), 3.18 - 3.14 (4H, m), 2.11 - 2.05 (2H, m) м.д.

Пример 4: 7,10-диокса-4,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 4 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме А.

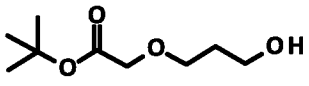
Получение промежуточного соединения 35: трет-бутил-2-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропокси]ацетат



Смесь 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пропан-1-ола (3.0 г, 15.76 ммоль), *трет*-бутил 2-бромацетата (6.148 мл, 31.52 ммоль) и гидросульфата тетрабутиламмония (535 мг, 1.576 ммоль) в толуоле (51 мл) и водном растворе NaOH (50% мас./мас.) (51 мл) перемешивали при КТ в течение 16 ч. Добавляли этилацетат, и смесь промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением *трет*-бутил-2-[3-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксипропокси]ацетата в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод А: $[M+Na]^+$ = 327.0, t_R = 1.244 мин.

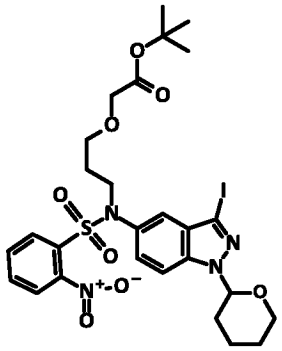
<u>Получение промежуточного соединения 36</u>: трет-бутил 2-(3-гидроксипропокси)ацетат



К раствору *трет*-бутил 2-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)ацетата (4.77 г, 15.76 ммоль) в ТГФ (47 мл) при 0°C добавляли TBAF (1M раствор в ТГФ) (23.64 мл, 23.64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$, и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента. Целевые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 2-(3-гидроксипропокси)ацетата в виде желтоватого масла.

ЖХМС метод А: $[M+Na]^+$ = 213.0, t_R = 0.444 мин.

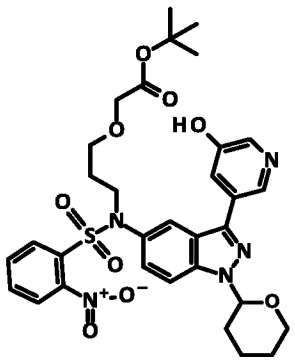
<u>Получение промежуточного соединения 37</u>: трет-бутил 2-[3-[(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)-(2-нитрофенил)сульфониламино]пропокси]ацетат



К раствору *N*-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)-2-нитробензолсульфонамида (1.10 г, 2.082 ммоль) в сухом ТГФ (15 мл) в атмосфере N_2 добавляли *трет*-бутил 2-(3-гидроксипропокси)ацетат (0.792 г, 4.164 ммоль) и трифенилфосфин (1.092 г, 4.164 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли диизопропил азодикарбоксилат (0.8 мл, 4.075 ммоль). Раствору давали нагреться до КТ, нагревали до 90 °C и перемешивали в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением *трет*-бутил-2-[3-[(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)-(2-нитрофенил)сульфониламино]пропокси]ацетата в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод B: $[M+Na]^+$ = 723.2, t_R = 1.258 мин.

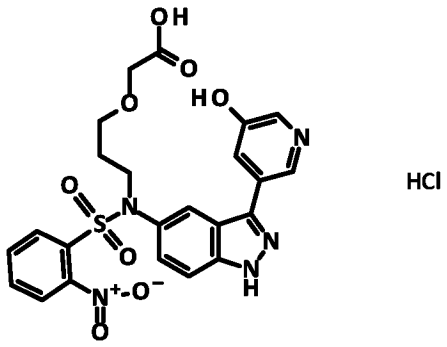
<u>Получение промежуточного соединения 38</u>: трет-бутил 2-[3-[[3-(5-гидрокси-3-пиридил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-(2-нитрофенил)сульфониламино]пропокси]ацетат



К смеси *трет*-бутил 2-[3-[(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)-(2-нитрофенил)сульфониламино]пропокси]ацетата (151 мг, 0.216 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ола (55 мг, 0.248 ммоль) и трехзамещенного фосфата калия (138 мг, 0.648 ммоль) в смеси диоксан/вода (3:1) (11 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (13 мг, 0.011 ммоль) и XPhos (10 мг, 0.022 ммоль), и смесь дегазировали азотом в течение 5 мин и нагревали при 100 °C в течение 1 ч при микроволновом облучении. Добавляли дополнительные количества $Pd(PPh_3)_4$ (13 мг, 0.011 ммоль), XPhos (10 мг, 0.022 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ола (55 мг, 0.248 ммоль) и трехзамещенного фосфата калия (138 мг, 0.648 ммоль), смесь дегазировали азотом в течение 5 мин и нагревали до 100 °C в течение 1 ч при микроволновом облучении. Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением *трет*-бутил-2-[3-[[3-(5-гидрокси-3-пиридил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-(2-нитрофенил)сульфониламино]пропокси]ацетата.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+ = 668.2$, $t_R = 1.07$ мин.

<u>Получение промежуточного соединения 39</u>: гидрохлорид 2-(3-((N-(3-(5-гидроксипиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-нитрофенил)сульфонамидо)пропокси)уксусной кислоты

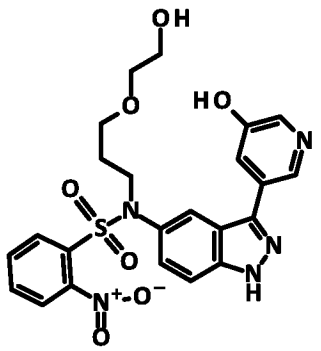


Смесь *трет*-бутил 2-[3-[[3-(5-гидрокси-3-пиридил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-(2-нитрофенил)сульфониламино]пропокси]ацетата (161 мг, 0.241 ммоль) и HCl (4M раствор в диоксане) (2.5 мл) перемешивали при КТ в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток

последовательно разбавляли толуолом и гептаном, и растворители удаляли при пониженном давлении с получением гидрохлорида 2-(3-((N-(3-(5-гидроксипиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-нитрофенил)сульфонамидо)пропокси)уксусной кислоты в виде оранжевой пены, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 528.2, t_R = 0.50 мин.

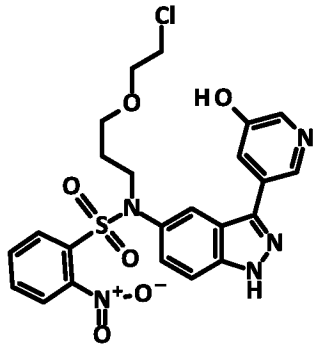
<u>Получение промежуточного соединения 40</u>: N-[3-(2-гидроксиэтокси)пропил]-N-[3-(5-гидрокси-3-пиридил)-1H-индазол-5-ил]-2-нитробензолсульфонамид



Смесь гидрохлорида 2-(3-((N-(3-(5-гидроксипиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-нитрофенил)сульфонамидо)пропокси)уксусной кислоты (129 мг, 0.309 ммоль) и комплекса боран-диметилсульфид (2M раствор в ТГФ) (1.5 мл) перемешивали при КТ в течение 18 ч. Смесь охлаждали до 0°C и гасили метанолом. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и два раза упаривали совместно с гептаном. К остатку добавляли HCl (4M раствор в диоксане) (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и упаривали совместно с гептаном. Добавляли этилацетат, и смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 93/7, в качестве элюента с получением *N*-(3-(2-гидроксиэтокси)пропил)-*N*-(3-(5-гидроксипиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-нитробензолсульфонамида в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 514.1, t_R = 0.509 мин.

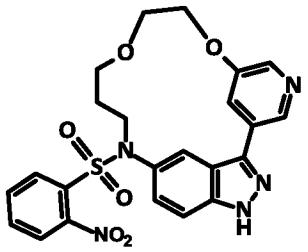
<u>Получение промежуточного соединения 41</u>: N-[3-(2-хлорэтокси)пропил]-N-[3-(5-гидрокси-3-пиридил)-1H-индазол-5-ил]-2-нитробензолсульфонамид



В запаянной трубке смесь *N*-(3-(2-гидроксиэтокси)пропил)-*N*-(3-(5-гидроксипиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-нитробензолсульфонамида (45 мг, 0.087 ммоль) и тионилхлорида (26 мкл, 0.352 ммоль) в $CHCl_3$ (0.9 мл) нагревали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, охлаждали до 0°C и гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента с получением *N*-[3-(2-хлорэтокси)пропил]-*N*-[3-(5-гидрокси-3-пиридил)-1H-индазол-5-ил]-2-нитробензолсульфонамида в виде бесцветной пены.

ЖХМС метод A: $[M+H]^+$ = 531.9-533.9, t_R = 0.673 мин.

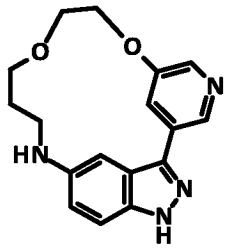
<u>Получение промежуточного соединения 42</u>: 14-(2-нитробензолсульфонил)-7,10-диокса-4,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



N-[3-(2-хлорэтокси)-пропил]-N-[3-(5-гидроксипиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-2-нитробензолсульфонамид (24 мг, 0.046 ммоль) в сухом DMA (7 мл) при 90°C по каплям добавляли к перемешиваемой суспензии карбоната цезия (73 мг, 0.225 ммоль) в сухом DMA (2 мл) при 90°C. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 97/3, в качестве элюента с получением 14-(2-нитробензолсульфонил)-7,10-диокса-4,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде желтого масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 496.1, t_R = 0.80 мин.

<u>Получение соединения примера 4</u>: 7,10-диокса-4,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К суспензии 14-(2-нитробензолсульфонил)-7,10-диокса-4,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (17 мг, 0.034 ммоль) и карбоната цезия (10 мг, 0.102 ммоль) в ДМФА (0.5 мл) при 0°C добавляли тиофенол (10 мкл, 0.102 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли этилацетат и воду, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 97/3, в качестве элюента с получением 7,10-диокса-4,14,19,20-

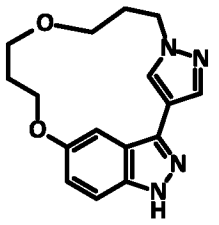
тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод E: $[M+H]^+$ = 311.2, t_R = 1.901 мин.

ЖХМС метод D: $[M+H]^+$ = 311.1, t_R = 4.06 мин.

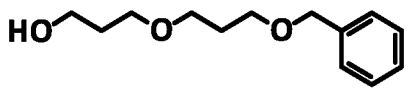
^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12.94 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 (d, J = 9.3 Гц, 1H), 6.83 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 5.93 (dd, J = 18.7, 13.4 Гц, 1H), 4.49 (t, J = 4.8 Гц, 2H), 3.80 (t, J = 4.6 Гц, 2H), 3.54 (dt, J = 21.4, 16.4 Гц, 3H), 1.98 – 1.70 (m, 2H) м.д.

Пример 5: 9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



Соединение примера 5 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме B.

Получение промежуточного соединения 43: 3-[3-(бензилокси)пропокси]пропан-1-ол

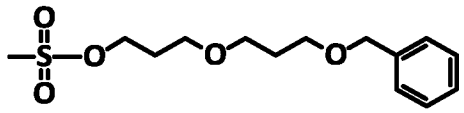


К раствору 1,3-пропандиола (11.415 г, 150 ммоль) в безводном ДМФА (85 мл) при 0°C порциями добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле) (3.0 г, 75 ммоль). После 1 ч выдерживания при 0°C, по каплям добавляли [(3-бромпропокси)метил]бензол (2.65 мл, 15 ммоль) в ДМФА (5 мл). Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь гасили путем добавления воды и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с

силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/00 до 30/70, в качестве элюента с получением 3-[3-(бензилокси)пропокси]пропан-1-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 225.2$, $t_R = 2.1$ мин

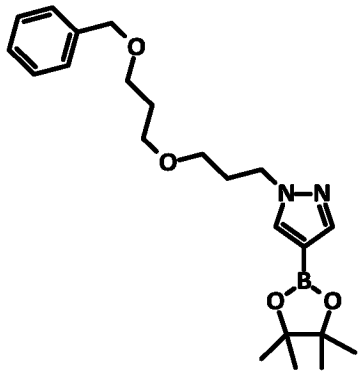
<u>Получение промежуточного соединения 44</u>: 3-[3-(бензилокси)пропокси]пропил метансульфонат



К раствору 3-[3-(бензилокси)пропокси]пропан-1-ола (2.5 г, 11.15 ммоль) и триэтиламина (3.107 мл, 22.29 ммоль) в дихлорметане (45 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (1.122 мл, 14.49 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли соляным раствором и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 3-[3-(бензилокси)пропокси]пропил метансульфоната в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 303.2$, $t_R = 2.49$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 45</u>: 1-{3-[3-(бензилокси)пропокси]пропил}-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол

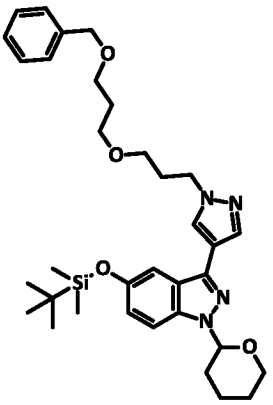


К раствору 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (2.225 г, 11.47 ммоль) и 3-[3-(бензилокси)пропокси]пропил метансульфоната

(2.89 г, 9.56 ммоль) в безводном ацетонитриле (80 мл) при КТ добавляли карбонат цезия (4.048 г, 12.42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 1-{3-[3-(бензилокси)пропокси]пропил}-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 401.3, t_R = 2.95 мин

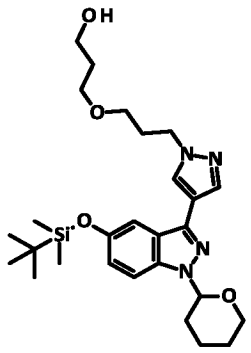
<u>Получение промежуточного соединения 46</u>: 3-(1-{3-[3-(бензилокси)пропокси]пропил}-1H-пиразол-4-ил)-5-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол



К раствору 5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-3-йод-1-(оксан-2-ил)-1H-индазола (2.337 г, 5.1 ммоль) в диоксане (22.95 мл) и воде (2.55 мл) при КТ добавляли 1-{3-[3-(бензилокси)пропокси]пропил}-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (2.143 г, 5.35 ммоль), трехзамещенный фосфат калия (3.247 г, 15.29 ммоль), XPhos (243 мг, 0.51 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (295 мг, 0.25 ммоль). Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 24 ч. Остаток разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 3-(1-{3-[3-(бензилокси)пропокси]пропил}-1H-пиразол-4-ил)-5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 605.5, t_R = 3.81 мин

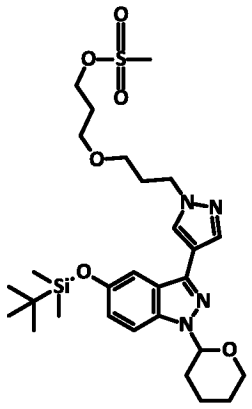
<u>Получение промежуточного соединения 47</u>: 3-[3-(4-{5-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил}-1H-пиразол-1-ил)пропокси]пропан-1-ол



К раствору 3-(1-{3-[3-(бензилокси)пропокси]пропил}-1H-пиразол-4-ил)-5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазола (1.58 г, 2.61 ммоль) в этаноле (30 мл) при КТ добавляли 10% палладий на угле (158 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 20/80, в качестве элюента с получением 3-[3-(4-{5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил}-1H-пиразол-1-ил)пропокси]пропан-1-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 515.4, t_R = 3.27 мин

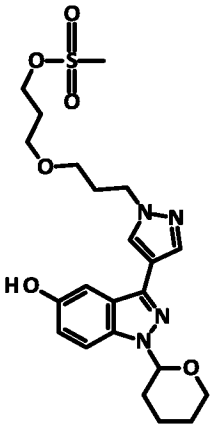
<u>Получение промежуточного соединения 48</u>: 3-[3-(4-{5-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил}-1H-пиразол-1-ил)пропокси]пропил метансульфонат



К раствору 3-[3-(4-{5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил}-1H-пиразол-1-ил)пропокси]пропан-1-ола (700 мг, 1.36 ммоль) и триэтиламина (379 мкл, 2.72 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (137 мкл, 1.77 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Остаток разбавляли соляным раствором и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 3-[3-(4-{5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил}-1H-пиразол-1-ил)пропокси]пропил метансульфоната в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 593.3$, $t_R = 3.42$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 49</u>: 3-(3-{4-[5-гидрокси-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил]-1H-пиразол-1-ил}пропокси)пропил метансульфонат

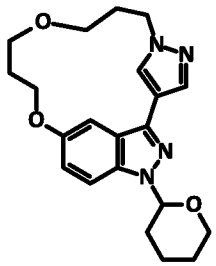


К раствору 3-[3-(4-{5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил}-1H-пиразол-1-ил)пропокси]пропил метансульфоната (806 мг, 1.36

ммоль) в ТГФ (5 мл) при КТ добавляли фторид тетрабутиламмония (1М раствор в ТГФ) (2.04 мл, 2.04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 0/100, в качестве элюента с получением 3-(3-{4-[5-гидрокси-1-(оксан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил]-1Н-пиразол-1-ил}пропокси)пропил метансульфоната в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 479.2, t_R = 2.29 мин

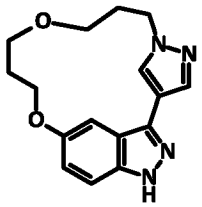
<u>Получение промежуточного соединения 50</u>: 18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



Суспензию карбоната цезия (368 мг, 1.13 ммоль) в безводном ДМФА (100 мл) при 80°С по каплям добавляли к раствору 3-(3-{4-[5-гидрокси-1-(оксан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил]-1Н-пиразол-1-ил}пропокси)пропил метансульфоната (180 мг, 0.38 ммоль) в ДМФА (90 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°С в течение 30 мин. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением 18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 383.3, t_R = 2.60 мин

Получение соединения примера 5: 9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



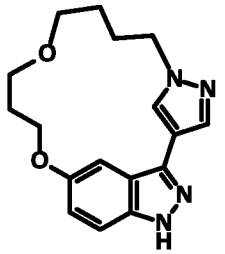
К раствору 18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена (128 мг, 0.33 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при КТ добавляли ТФУ (498 мкл, 6.69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении при 80°C в течение 1 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол (3/1)), от 100/0 до 60/40, в качестве элюента. Полученное в результате твердое вещество растирали с ацетонитрилом, отфильтровывали и сушили с получением 9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 299.2, t_R = 2.07 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 299.3, t_R = 2.09 мин

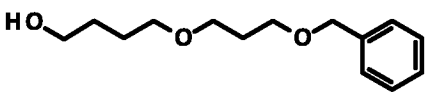
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12.69 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=0.6 Гц), 7.67 - 7.67 (1H, m), 7.47 - 7.38 (2H, m), 6.94 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 4.40 - 4.28 (4H, m), 3.57 - 3.52 (2H, m), 3.33 - 3.33 (2H, m), 2.17 - 2.04 (4H, m) м.д.

Пример 6: 10,14-диокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 6 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме B.

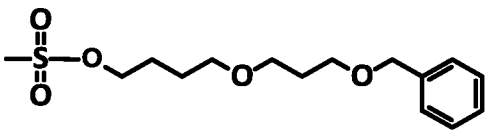
<u>Получение промежуточного соединения 51</u>: 4-[3-(бензилокси)пропокси]бутан-1-ол



К раствору 1,4-бутандиола (9.01 г, 100 ммоль) в безводном ДМФА (55 мл) при 0°C порциями добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле) (2 г, 50 ммоль). После 1 ч выдерживания при 0°C, по каплям добавляли [(3-бромпропокси)метил]бензол (1.77 мл, 10 ммоль) в ДМФА (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь гасили путем добавления воды и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 30/70, в качестве элюента с получением 4-[3-(бензилокси)пропокси]бутан-1-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 239.2$, $t_R = 2.22$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 52</u>: 4-[3-(бензилокси)пропокси]бутил метансульфонат

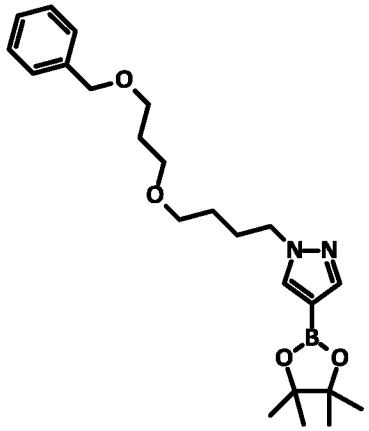


К раствору 4-[3-(бензилокси)пропокси]бутан-1-ола (2.26 г, 9.48 ммоль) и триэтиламина (2.644 мл, 18.97 ммоль) в дихлорметане (35 мл) при 0°C по каплям

добавляли метансульфонилхлорид (955 мкл, 12.33 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли соляным раствором и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 4-[3-(бензилокси)пропокси]бутил метансульфоната в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 317.2, t_R = 2.59 мин

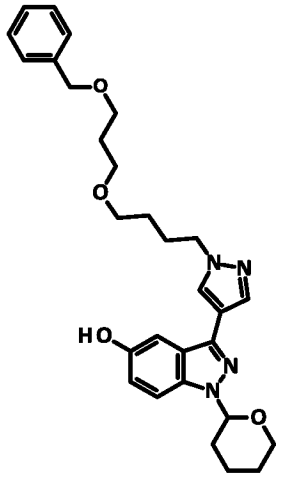
<u>Получение промежуточного соединения 53</u>: 1-{4-[3-(бензилокси)пропокси]бутил}-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол



К раствору 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (3 г, 9.48 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) при КТ добавляли карбонат цезия (4.634 г, 14.22 ммоль) и 4-[3-(бензилокси)пропокси]бутил метансульфонат (2.023 г, 10.43 ммоль). Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол (3/1)), от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением 1-{4-[3-(бензилокси)пропокси]бутил}-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 415.3, t_R = 3.02 мин

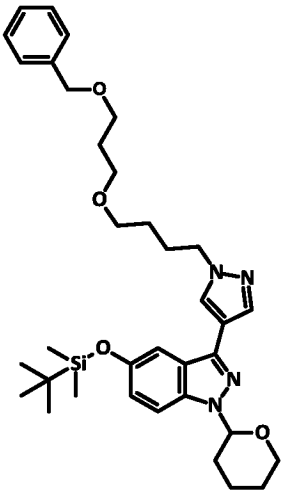
<u>Получение промежуточного соединения 54</u>: 3-(1-{4-[3-(бензилокси)пропокси]бутил}-1H-пиразол-4-ил)-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ол



К раствору 5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-3-йод-1-(оксан-2-ил)-1H-индазола (1.834 г, 4 ммоль) в диоксане (36 мл) и воде (4 мл) при КТ добавляли 1-{4-[3-(бензилокси)пропокси]бутил}-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (2.155 г, 5.2 ммоль), трехзамещенный фосфат калия (2.548 г, 12 ммоль), XPhos (191 мг, 0.4 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (231 мг, 0.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 24 ч. Остаток разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением 3-(1-{4-[3-(бензилокси)пропокси]бутил}-1H-пиразол-4-ил)-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 505.5$, $t_R = 2.84$ мин

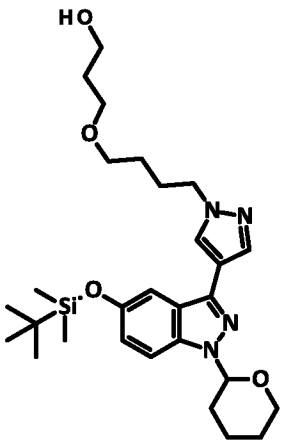
<u>Получение промежуточного соединения 55</u>: 3-(1-{4-[3-(бензилокси)пропокси]бутил}-1H-пиразол-4-ил)-5-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол



К раствору 3-(1-{4-[3-(бензилокси)пропокси]бутил}-1H-пиразол-4-ил)-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-5-ола (1.8 г, 3.57 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 0°C добавляли имидазол (292 мг, 4.28 ммоль) и TBDMSCl (591 мг, 3.92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 3-(1-{4-[3-(бензилокси)пропокси]бутил}-1H-пиразол-4-ил)-5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 619.5$, $t_R = 3.84$ мин

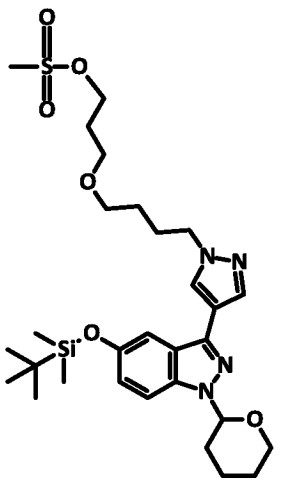
<u>Получение промежуточного соединения 56</u>: 3-[4-(4-{5-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил}-1H-пиразол-1-ил)бутокси]пропан-1-ол



К раствору 3-(1-{4-[3-(бензилокси)пропокси]бутил}-1H-пиразол-4-ил)-5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазола (1.25 г, 2.02 ммоль) в этаноле (30 мл) при КТ добавляли 10% палладий на угле (125 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 20/80, в качестве элюента с получением 3-[4-(4-{5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил}-1H-пиразол-1-ил)бутокси]пропан-1-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 529.4, t_R = 3.31 мин

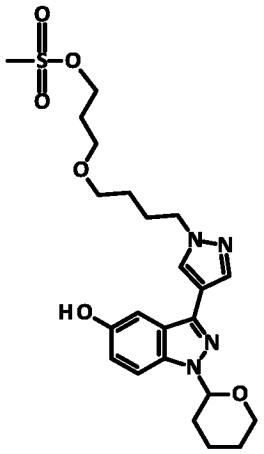
<u>Получение промежуточного соединения 57</u>: 3-[4-(4-{5-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил}-1H-пиразол-1-ил)бутокси]пропил метансульфонат



К раствору 3-[4-(4-{5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил}-1H-пиразол-1-ил)бутокси]пропан-1-ола (650 мг, 1.23 ммоль) и триэтиламина (343 мкл, 2.46 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (124 мкл, 1.60 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Остаток разбавляли соляным раствором и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 3-[4-(4-{5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил}-1H-пиразол-1-ил)бутокси]пропил метансульфоната в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 607.4$, $t_R = 3.45$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 58</u>: 3-(4-{4-[5-гидрокси-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил]-1H-пиразол-1-ил}бутокси)пропил метансульфонат

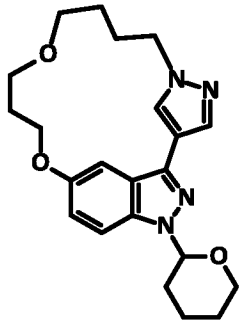


К раствору 3-[4-(4-{5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил}-1H-пиразол-1-ил)бутокси]пропил метансульфоната (746 мг, 1.23 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C добавляли TBAF (1M раствор в ТГФ) (1.35 мл, 1.35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 40/60, в качестве элюента с получением 3-

(4-{4-[5-гидрокси-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил]-1H-пиразол-1-ил}бутокси)пропил метансульфоната в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 493.3, t_R = 2.24 мин

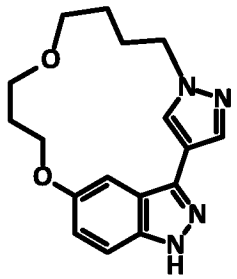
<u>Получение промежуточного соединения 59</u>: 19-(оксан-2-ил)-10,14-диокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (893 мг, 2.74 ммоль) в ДМФА (92 мл) при 80°C по каплям добавляли раствор 3-(4-{4-[5-гидрокси-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил]-1H-пиразол-1-ил}бутокси)пропил метансульфоната (450 мг, 0.91 ммоль) в ДМФА (90 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением 19-(оксан-2-ил)-10,14-диокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде кремового твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 397.2, t_R = 2.82 мин

<u>Получение соединения примера 6</u>: 10,14-диокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



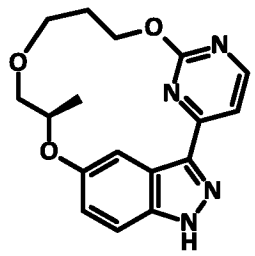
К раствору 19-(оксан-2-ил)-10,14-диокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена (290 мг, 0.73 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при КТ добавляли ТФУ (1.089 мл, 14.63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в условиях микроволнового облучения при 80°C в течение 1 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол (3/1)), от 100/0 до 50/50, в качестве элюента. Полученное в результате твердое вещество растирали с ацетонитрилом, отфильтровывали и сушили с получением 10,14-диокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 313.3, t_R = 2.14 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 313.3, t_R = 2.15 мин

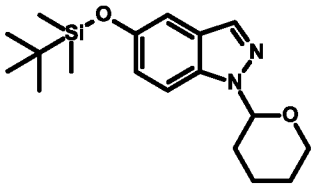
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12.75 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.43 - 7.36 (2H, m), 6.95 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Гц), 4.30 - 4.19 (4H, m), 3.34 - 3.33 (4H, m), 2.14 - 2.02 (4H, m), 1.62 - 1.56 (2H, m) м.д.

Пример 7: (13R)-13-метил-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 7 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме С.

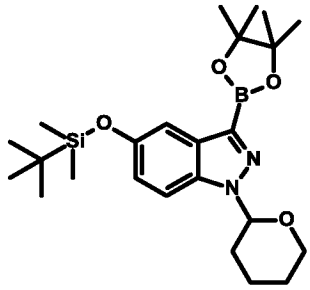
<u>Получение промежуточного соединения 60</u>: трет-бутилдиметил-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксисилан



К раствору *трет*-бутил-(1H-индазол-5-илокси)-диметилсилана (47.9 г, 193.04 ммоль) в хлороформе (1.5 л) при КТ добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (3.67 г, 19.3 ммоль) и DHP (52.83 мл, 579.13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в этилацетате и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента с получением *трет*-бутилдиметил-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксисилана в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 333.3$, $t_R = 3.51$ мин

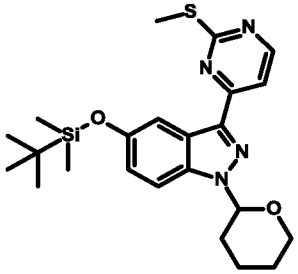
<u>Получение промежуточного соединения 61</u>: трет-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан



К раствору *трет*-бутилдиметил-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксисилана (10.5 г; 31.61 ммоль) в ТВМЕ (60 мл) в сосуде Шленка добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (8.06 г; 31.61 ммоль), 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин (509 мг, 1.90 ммоль) и димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (439 мг; 0.66 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин, затем перемешивали при 80°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в этилацетате и воде. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали 1 н. водным раствором гидрида натрия и водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 459.4$, $t_R = 3.86$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 62</u>: трет-бутилдиметил-[3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксисилан

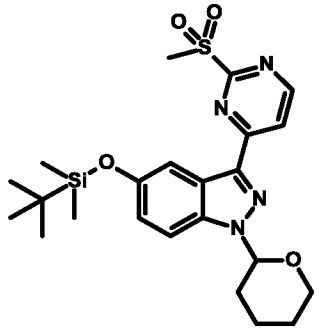


Трет-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан (2.8 г, 6.107 ммоль), 4-хлор-2-метилсульфанилпиримидин (701 мг, 4.362 ммоль), XPhos (208 мг, 0.436 ммоль) и

трехзамещенный фосфат калия (2.778 г, 13.086 ммоль) суспендировали в диоксане (42.5 мл) и воде (2.5 мл) в сосуде Шленка, и смесь дегазировали азотом в течение 15 мин. Добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (252 мг, 0.218 ммоль), и закупоренный сосуд нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, выливали в этилацетат и воду. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением *трет*-бутилдиметил-[3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксисилана в виде оранжевой смолы.

ЖХМС метод I: $[M+H]^+ = 457.4$, $t_R = 3.63$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 63</u>: трет-бутилдиметил-[3-(2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксисилан

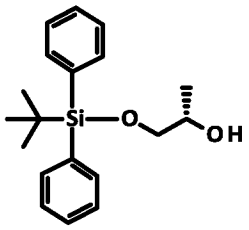


К раствору *трет*-бутилдиметил-[3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксисилана (1.866 г, 4.086 ммоль) и молибдата аммония (168 мг, 0.136 ммоль) в этаноле (40 мл) по каплям добавляли пероксид водорода (30 мас.% водный раствор) (1.13 мл, 36.774 ммоль) в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин и перемешивали при КТ в течение 62 ч. Добавляли дополнительное количество H_2O_2 (30 мас.% водный раствор) (1.13 мл, 36.774 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50°C. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным

раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением *трет*-бутилдиметил-[3-(2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксисилана в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС метод I: $[M+H]^+$ = 489.4, t_R = 2.77 мин

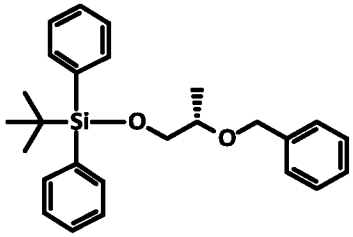
<u>Получение промежуточного соединения 64</u>: (S)-1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пропан-2-ол



К раствору (S)-(+)-1,2-пропандиола (15.165 г, 199.27 ммоль) в ТГФ (1000 мл) при КТ последовательно добавляли имидазол (16.28 г, 239.132 ммоль) и *трет*-бутилдифенилхлорсилан (53.75 мл, 209.24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением (S)-1-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)пропан-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = не обнаружено, t_R = 1.258 мин

<u>Получение промежуточного соединения 65</u>: (S)-(2-(бензилокси)пропокси)(трет-бутил)дифенилсилан

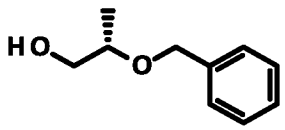


В колбу для работы под давлением добавляли (S)-1-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)пропан-2-ол (30 г, 95.39 ммоль), бензилбромид (16.995

мл, 143.08 ммоль), DIPEA (26.586 мл, 152.62 ммоль) и йодид калия (1.584 г, 9.53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 150°C в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента с получением (S)-(2-(бензилокси)пропокси)(*трет*-бутил)дифенилсилана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод E: $[M+H]^+$ = не обнаружено, t_R = 5.496 мин

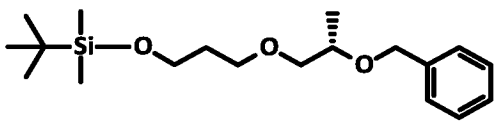
<u>Получение промежуточного соединения 66</u>: (S)-2-(бензилокси)пропан-1-ол



К раствору (S)-(2-(бензилокси)пропокси)(*трет*-бутил)дифенилсилана (23 г, 138.37 ммоль) в ТГФ (415 мл) при 0°C добавляли TBAF (1M раствор в ТГФ) (208 мл, 208 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением (S)-2-(бензилокси)пропан-1-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 167.0, t_R = 0.508 мин

<u>Получение промежуточного соединения 67</u>: 3-[(2S)-2-бензилоксипропокси]пропокси-трет-бутилдиметилсилан

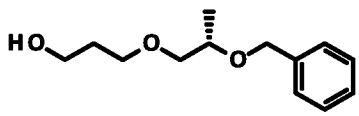


К раствору (S)-2-(бензилокси)пропан-1-ола (4 г, 24.064 ммоль) в сухом ТГФ (121 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в

минеральном масле) (2.88 г, 72.192 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли 3-(бромпропокси)-*трет*-бутилдиметилсилан (6.71 мл, 28.877 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли этилацетатом и гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 99/1 до 90/10, в качестве элюента с получением 3-[(2S)-2-бензилоксипропокси]пропокси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 339.1, t_R = 1.479 мин

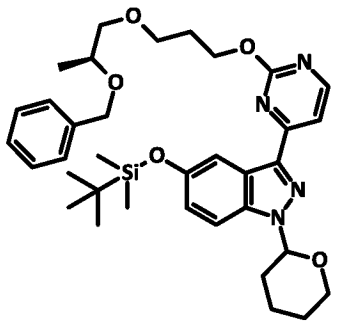
<u>Получение промежуточного соединения 68</u>: (S)-3-(2-(бензилокси)пропокси)пропан-1-ол



К раствору 3-[(2S)-2-бензилоксипропокси]пропокси-*трет*-бутилдиметилсилана (1.52 г, 4.489 ммоль) в ТГФ (23 мл) при 0°C добавляли TBAF (1M раствор в ТГФ) (6.734 мл, 6.734 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, соляным раствором и водой. Значение pH доводили до pH 4-5, используя 1 н. раствор HCl. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением (S)-3-(2-(бензилокси)пропокси)пропан-1-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 225.0, t_R = 0.640 мин

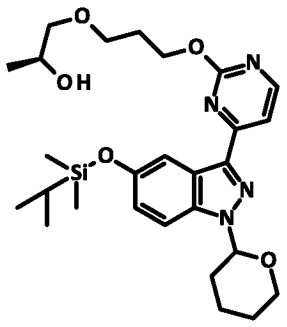
<u>Получение промежуточного соединения 69</u>: [3-[2-[3-[(2S)-2-бензилоксипропокси]пропокси]пиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К охлажденному раствору 3-[(2S)-2-бензилоксипропокси]пропан-1-ола (22 мг, 0.1 ммоль) в ТГФ (0.5 мл) при 0°C добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле) (5 мг, 0.110 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли раствор *трет*-бутилдиметил-[3-(2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксисилана (49 мг, 0.1 ммоль) в ТГФ (0.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин и при КТ в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, смесь выливали в этилацетат и два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [3-[2-[3-[(2S)-2-бензилоксипропокси]пропокси]пиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод I: $[M+H]^+ = 655.5$, $t_R = 3.81$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 70</u>: (2S)-1-[3-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиримидин-2-ил]оксипропокси]пропан-2-ол

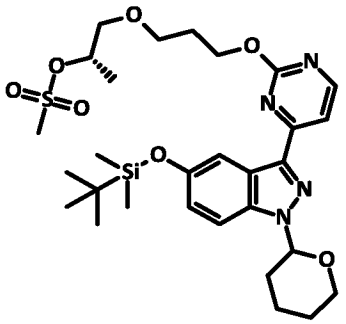


К раствору [3-[2-[3-[(2S)-2-бензилоксипропокси]пропокси]пиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (63

мг, 0.1 ммоль) в этаноле (2 мл) в атмосфере азота добавляли 10 мас.% Pd/C (10 мг). Реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере водорода в течение 16 ч. Смесь нагревали до 50°C в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита, промывали этанолом и растворитель упаривали при пониженном давлении с получением (2S)-1-[3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиримидин-2-ил]оксипропокси]пропан-2-ола в виде прозрачного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 543.4, t_R = 3.56 мин

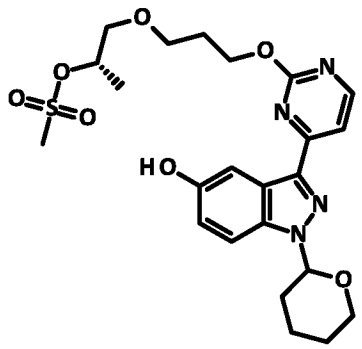
<u>Получение промежуточного соединения 71</u>: [(1S)-2-[3-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиримидин-2-ил]оксипропокси]-1-метилэтил] метансульфонат



К раствору (2S)-1-[3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиримидин-2-ил]оксипропокси]пропан-2-ола (54 мг, 0.1 ммоль) и DIPEA (26 мкл, 0.150 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (9 мкл, 0.120 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин и затем при КТ в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном и органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1S)-2-[3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиримидин-2-ил]оксипропокси]-1-метилэтил] метансульфоната в виде бледно-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод I: $[M+H]^+$ = 621.4, t_R = 3.15 мин

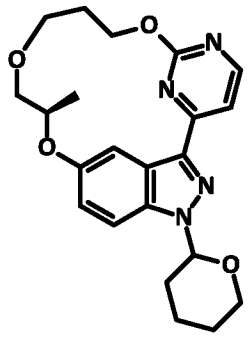
<u>Получение промежуточного соединения 72</u>: [(1S)-2-[3-[4-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)пиримидин-2-ил]оксипропокси]-1-метилэтил] метансульфонат



К раствору [(1S)-2-[3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиримидин-2-ил]оксипропокси]-1-метилэтил] метансульфоната (56 мг, 0.09 ммоль) в ТГФ (2 мл) при 0°C добавляли TBAF (1.0 M раствор в ТГФ) (0.11 мл, 0.11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин и при КТ в течение 30 мин. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и этилацетат, и два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1S)-2-[3-[4-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)пиримидин-2-ил]оксипропокси]-1-метилэтил] метансульфоната в виде бледно-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 507.3, t_R = 2.53 мин

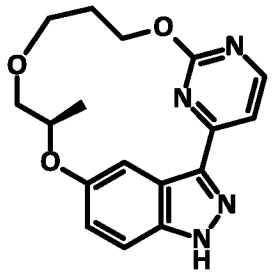
<u>Получение промежуточного соединения 73</u>: (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Суспензию карбоната цезия (292 мг, 0.9 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) при 50°C по каплям добавляли к раствору [(1S)-2-[3-[4-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)пиримидин-2-ил]оксипропокси]-1-метилэтил] метансульфоната (46 мг, 0.09 ммоль) в ацетонитриле (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до КТ, фильтровали и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 20/80, в качестве элюента с получением (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде прозрачного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 411.4, t_R = 3.00 мин

<u>Получение соединения примера 7</u>: (13R)-13-метил-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К раствору (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (121 мг, 0.295 ммоль) в метаноле (3 мл) и воде (0.5 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (281 мг, 1.475 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 16 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента. Полученное в результате твердое вещество растирали со смесью

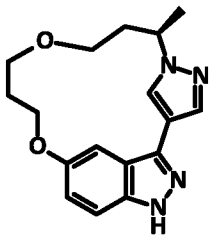
диизопропиловый эфир/ацетонитрил (20:1 об.:об.), отфильтровывали и сушили с получением (13R)-13-метил-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 327.3, t_R = 3.13 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 327.3, t_R = 3.15 мин

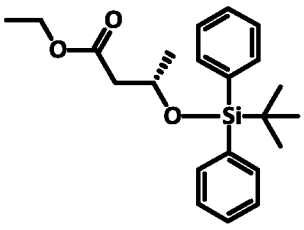
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.63 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.76 (d, J = 5.3 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.06 (dd, J = 2.4, 8.6 Гц, 1H), 5.20 (dt, J = 4.5, 11.8 Гц, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 2H), 3.79 (dd, J = 6.4, 9.9 Гц, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.45 (dd, J = 3.7, 9.7 Гц, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.8 Гц, 3H) м.д.

Пример 8: (6R)-6-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



Соединение примера 8 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме B.

Получение промежуточного соединения 74: этил (S)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бутаноат

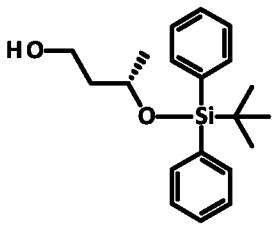


К раствору этил (S)-3-гидроксибутаноата (5 г, 37.833 ммоль) в дихлорметане (114 мл) добавляли имидазол (3.348 г, 49.183 ммоль) и *трет*-бутил(хлор)дифенилсилан (11.449 мл, 45.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном и

насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента с получением этил (S)-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)бутаноата в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = не обнаружено, t_R = 1.482 мин

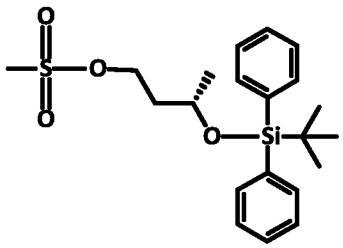
<u>Получение промежуточного соединения 75</u>: (S)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бутан-1-ол



К раствору этил (S)-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)бутаноата (12.85 г, 34.676 ммоль) в этаноле (173 мл) и ТГФ (173 мл) при 0°C добавляли борогидрид натрия (2.624 г, 69.352 ммоль) и дихлорид кальция (3.849 г, 34.676 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли дополнительное количество борогидрида натрия (1.312 г, 34.676 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат разбавляли этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением (S)-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)бутан-1-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = не обнаружено, t_R = 1.284 мин

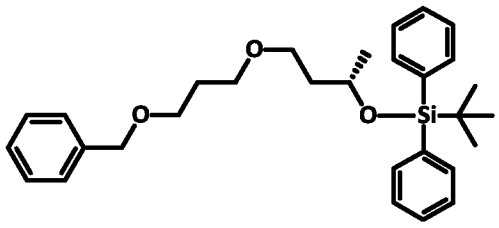
<u>Получение промежуточного соединения 76</u>: (S)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бутил метансульфонат



К перемешиваемому раствору (S)-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)бутан-1-ола (7.75 г, 23.59 ммоль) в дихлорметане (70 мл) добавляли триэтиламин (4.932 мл, 35.385 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и в атмосфере азота добавляли метансульфонилхлорид (2.374 мл, 30 667 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1.5 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном и 10% водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением (S)-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)бутил метансульфоната в виде оранжевого масла, которое использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = не обнаружено, t_R = 1.35 мин

Получение промежуточного соединения 77: [(1S)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]-трет-бутилдифенилсилан

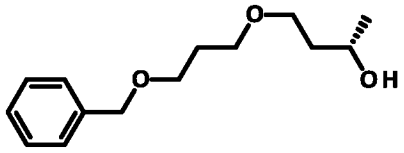


К раствору 3-(бензилокси)пропан-1-ола (3.26 г, 19.613 ммоль) в сухом ТГФ (88 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (2.354 г, 58.839 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Добавляли (S)-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)бутил метансульфонат (10.98 г, 23.536 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 98.5/1.5, в качестве

элюента с получением [(1S)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]-*трет*-бутилдифенилсилана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = не обнаружено, t_R = 1.667 мин

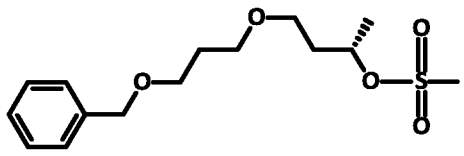
Получение промежуточного соединения 78: (S)-4-(3-(бензилокси)пропокси)бутан-2-ол



К раствору [(1S)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]-*трет*-бутилдифенилсилана (4.28 г, 8.978 ммоль) в ТГФ (45 мл) при 0°C добавляли TBAF (1 M раствор в ТГФ) (13.467 мл, 13.467 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением (S)-4-(3-(бензилокси)пропокси)бутан-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 239.1, t_R = 0.720 мин

Получение промежуточного соединения 79: (S)-4-(3-(бензилокси)пропокси)бутан-2-ил метансульфонат

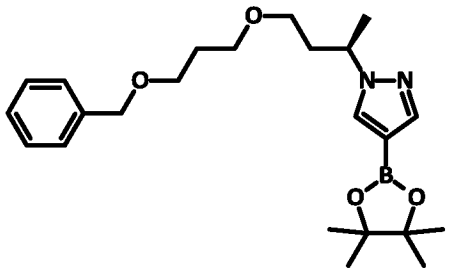


К перемешиваемому раствору (S)-4-(3-(бензилокси)пропокси)бутан-2-ола (1.85 г, 7.762 ммоль) в дихлорметане (23 мл) добавляли триэтиламин (1.623 мл, 11.643 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли метансульфонилхлорид (781 мкл, 10.091 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном и 10% водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали дихлорметаном.

Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением (S)-4-(3-(бензилокси)пропокси)бутан-2-ил метансульфоната в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+ = 317.0$, $t_R = 0.899$ мин

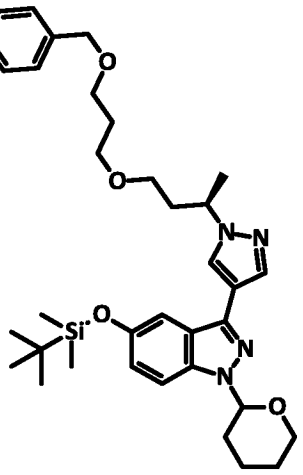
<u>Получение промежуточного соединения 80</u>: 1-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол



Смесь (S)-4-(3-(бензилокси)пропокси)бутан-2-ил метансульфоната (2.66 г, 7.762 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола (1.657 г, 8.538 ммоль) и карбоната цезия (3.035 г, 9.314 ммоль) в ацетонитриле (44 мл) перемешивали при 70°C в течение 42 ч. Добавляли дополнительное количество карбоната цезия (2.529 г, 7.762 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 22 ч. Добавляли дополнительное количество карбоната цезия (1.265 г, 3.881 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола (452 мг, 2.329 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Смесь разбавляли ацетонитрилом и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 98/2 до 87/13, в качестве элюента с получением 1-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод E: $[M+H]^+ = 415.3$, $t_R = 4.124$ мин

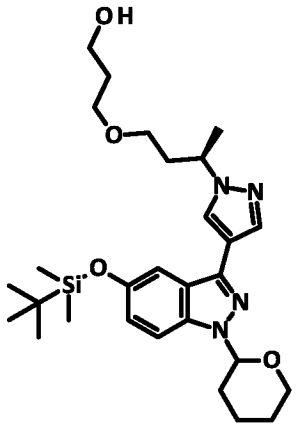
<u>Получение промежуточного соединения 81</u>: [3-[1-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К раствору *трет*-бутил-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксидиметилсилана (1.5 г, 3.27 ммоль) в диоксане (15 мл) и воде (1.5 мл) при КТ добавляли 1-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (1.491 г, 3.60 ммоль), трехзамещенный фосфат калия (2.084 г, 9.82 ммоль), XPhos (156 мг, 0.33 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (189 мг, 0.16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 10 ч. Смесь разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол (3/1)), от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением [3-[1-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод J: $[M+H]^+ = 619.4$, $t_R = 5.26$ мин

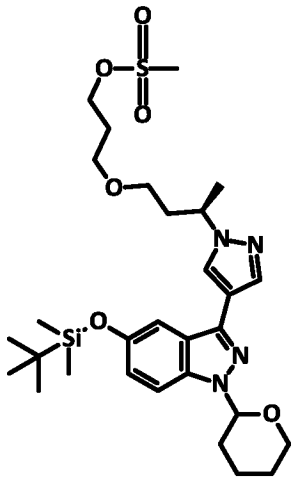
<u>Получение промежуточного соединения 82</u>: 3-[(3R)-3-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]бутокси]пропан-1-ол



К раствору [3-[1-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (520 мг, 0.84 ммоль) в метаноле (20 мл) при КТ добавляли гидроксид палладия (52 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 40/60, в качестве элюента с получением 3-[(3R)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]бутокси]пропан-1-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 529.4$, $t_R = 3.34$ мин

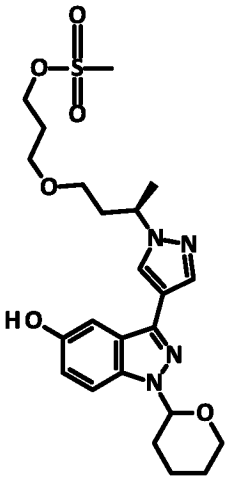
<u>Получение промежуточного соединения 83</u>: 3-[(3R)-3-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]бутокси]пропил метансульфонат



К раствору 3-[(3R)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]бутокси]пропан-1-ола (140 мг, 0.26 ммоль) и триэтиламина (74 мкл, 0.53 ммоль) в дихлорметане (4 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (27 мкл, 0.34 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь разбавляли соляным раствором и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 3-[(3R)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]бутокси]пропил метансульфоната в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 607.3$, $t_R = 3.48$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 84</u>: 3-[(3R)-3-[4-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)пиразол-1-ил]бутокси]пропил метансульфонат

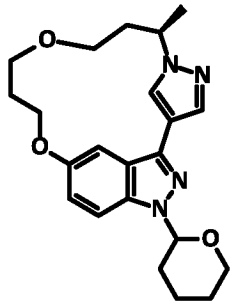


К раствору 3-[(3R)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]бутокси]пропил метансульфоната (160 мг, 0.26 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -15°C добавляли TBAF (1M раствор в ТГФ) (290 мкл, 0.29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -15°C в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 3-[(3R)-3-[4-(5-гидрокси-1-

тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)пиразол-1-ил]бутокси]пропил метансульфоната в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 493.2, t_R = 2.37 мин

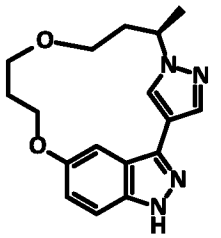
<u>Получение промежуточного соединения 85</u>: (6R)-6-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (179 мг, 0.55 ммоль) в безводном ДМФА (45 мл) при 80°C по каплям добавляли 3-[(3R)-3-[4-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)пиразол-1-ил]бутокси]пропил метансульфонат (90 мг, 0.18 ммоль) в ДМФА (45 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением (6R)-6-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 397.4, t_R = 2.62 мин

<u>Получение соединения примера 8</u>: (6R)-6-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



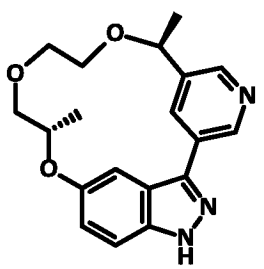
К раствору (6R)-6-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена (40 мг, 0.10 ммоль) в метаноле (3.5 мл) и воде (0.5 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (96 мг, 0.50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем медленного добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученное в результате твердое вещество перекристаллизовывали из ацетонитрила с получением (6R)-6-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 313.3, t_R = 2.04 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 313.3, t_R = 2.05 мин

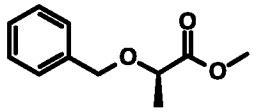
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12.68 (1H, s), 8.59 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=0.6 Гц), 7.46 - 7.37 (2H, m), 6.94 (1H, dd, J=2.5, 8.9 Гц), 4.60 - 4.53 (1H, m), 4.36 - 4.29 (2H, m), 3.56 - 3.43 (4H, m), 2.24 - 2.19 (2H, m), 2.08 - 2.00 (2H, m), 1.53 (3H, d, J=6.8 Гц) м.д.

Пример 9: (7S,13S)-7,13-диметил-8,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 9 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

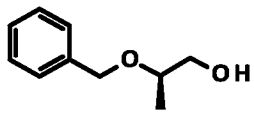
<u>Получение промежуточного соединения 86</u>: метил (2R)-2-бензилоксипропаноат



К раствору метил (R)-(+)-лактата (5 г, 48.07 ммоль) в дихлорметане (24 мл) при КТ последовательно добавляли раствор бензил 2,2,2-трихлорацетимидата (17.8 мл, 96.14 ммоль) в пентане (145 мл) и трифлатную кислоту (210 мкл, 2.40 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 16 ч при КТ. Реакционную смесь фильтровали и промывали гексаном. Фильтрат затем промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, слои разделяли и водный слой экстрагировали гексаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением метил (2R)-2-бензилоксипропаноата в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 7.42-7.27 (5H, m), 4.72 (1H, J_{AB} = 11.6 Гц), 4.48 (1H, AB сист., J_{AB} = 11.6 Гц), 4.10 (1H, q, J = 6.8 Гц), 3.78 (3H, s), 1.46 (3H, d, J = 7.2 Гц) м.д.

<u>Получение промежуточного соединения 87</u>: (2R)-2-бензилоксипропан-1-ол

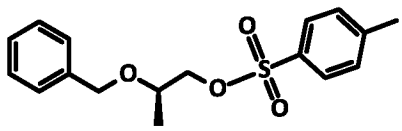


К суспензии борогидрида лития (959 мг, 43.60 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) при -17 °C по каплям добавляли раствор метил (2R)-2-бензилоксипропаноата (8.056 г, 2.57 ммоль) в сухом ТГФ (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при -12 °C в течение 2 ч и затем при КТ в течение ночи. Добавляли ледяную воду, и водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$,

насыщенным водным раствором хлорида аммония и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением (2R)-2-бензилоксипропан-1-ола в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 7.43-7.27 (5H, m), 4.68 (1H, J_{AB} = 11.2 Гц), 4.51 (1H, AB сист., J_{AB} = 11.2 Гц), 3.75-3.68 (1H, m), 3.66-3.60 (1H, m), 3.56-3.50 (1H, m), 2.13 (1H, br. s, OH), 1.20 (3H, d, J = 6.4 Гц) м.д.

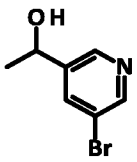
<u>Получение промежуточного соединения 88</u>: (2R)-2-(бензилокси)пропил-4-метилбензол-1-сульфонат



К суспензии (2R)-2-(бензилокси)пропан-1-ола (2.7 г, 16.24 ммоль) в пиридине (27 мл) при 0°C добавляли *п*-толуолсульфонилхлорид (3.407 г, 17.87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли в этилацетате, промывали водой и соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением (2R)-2-(бензилокси)пропил 4-метилбензол-1-сульфоната в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 321.1, t_R = 2.95 мин

<u>Получение промежуточного соединения 89</u>: 1-(5-бромпиридин-3-ил)этанол

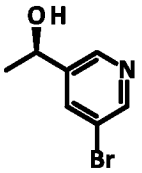


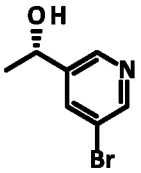
Раствор (S)-(-)-α,α-дифенил-2-пирролидина MeOH (253 мг, 1.00 ммоль) и триметилбората (134 мкл, 1.20 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч. Одной порцией добавляли 1M раствор комплекса боран-тетрагидрофуран (20 мл, 20 ммоль), и реакционную смесь

охлаждали до 0°C. По каплям добавляли раствор 1-(5-бромпиридин-3-ил)этан-1-она (2 г, 10 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли 1М водный раствор хлористоводородной кислоты (9 мл), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и полученный в результате раствор подщелачивали до pH 11 водным раствором аммиака, экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 1-(5-бромпиридин-3-ил)этанола в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 202, t_R = 1.46 мин

<u>Получение промежуточных соединений 90A и 90B</u>: (1R)-1-(5-бромпиридин-3-ил)этан-1-ол и (1S)-1-(5-бромпиридин-3-ил)этан-1-ол





Промежуточное соединение 90A

Промежуточное соединение 90B

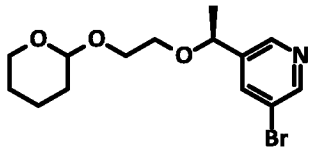
Рацемическую смесь 1-(5-бромпиридин-3-ил)этан-1-ола (1.664 г, 8.24 ммоль) очищали с помощью хиральной ВЭЖХ, используя следующие условия:

Анализы проводили на Chiralpak IA 20x250 мм, 5 мкм [C7/EtOH]+0.1% DEA [95/5], 30 мин, при скорости потока 19 мл/мин при КТ. Целевые фракции собирали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением (1R)-1-(5-бромпиридин-3-ил)этан-1-ола в виде желтого масла и (1S)-1-(5-бромпиридин-3-ил)этан-1-ола в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 90A: ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 202.0-204.0, t_R = 1.49 мин

Промежуточное соединение 90B: ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 202.1-204.1, t_R = 1.37 мин

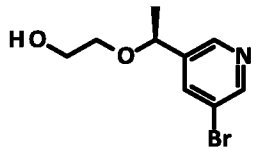
<u>Получение промежуточного соединения 91</u>: 3-бром-5-[(1S)-1-[2-(оксан-2-илокси)этокси]этил]пиридин



К раствору (1S)-1-(5-бромпиридин-3-ил)этан-1-ола (570 мг, 2.82 ммоль) в ДМФА (28 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (169 мг, 4.23 ммоль) и 2-(2-бромэтокси)оксан (852 мкл, 5.64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, затем соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 3-бром-5-[(1S)-1-[2-(оксан-2-илокси)этокси]этил]пиридина в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 330.1-332.1, t_R = 2.52 мин

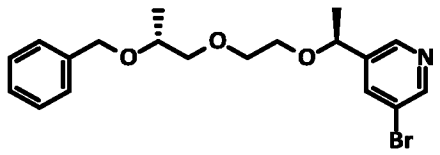
<u>Получение промежуточного соединения 92</u>: 2-[(1S)-1-(5-бромпиридин-3-ил)этокси]этан-1-ол



К раствору 3-бром-5-[(1S)-1-[2-(оксан-2-илокси)этокси]этил]пиридина (801 мг, 2.43 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли 1М водный раствор хлористоводородной кислоты (4.851 мл, 4.85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Значение pH раствора доводили до pH 10 путем добавления 1М водного раствора гидроксида натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[(1S)-1-(5-бромпиридин-3-ил)этокси]этан-1-ола в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 246.1-248.1, t_R = 1.64 мин

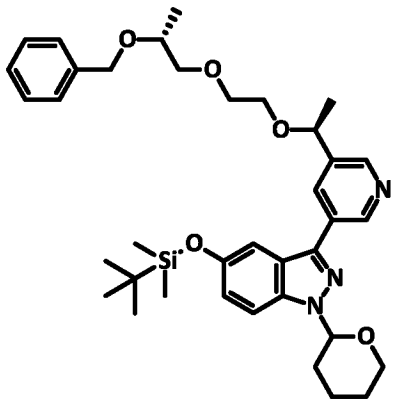
<u>Получение промежуточного соединения 93</u>: 3-[(1S)-1-{2-[(2R)-2-(бензилокси)пропокси]этокси}этил]-5-бромпиридин



К раствору 2-[(1S)-1-(5-бромпиридин-3-ил)этокси]этан-1-ола (582 мг, 2.36 ммоль) в ДМФА (7 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (142 мг, 3.55 ммоль). Через 10 минут добавляли (2R)-2-(бензилокси)пропил 4-метилбензол-1-сульфонат (1.515 г, 4.73 ммоль) в ДМФА (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 3-[(1S)-1-{2-[(2R)-2-(бензилокси)пропокси]этокси}этил]-5-бромпиридина в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 394.1-396.1, t_R = 2.94 мин

<u>Получение промежуточного соединения 94</u>: [3-[5-[(1S)-1-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-3-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан

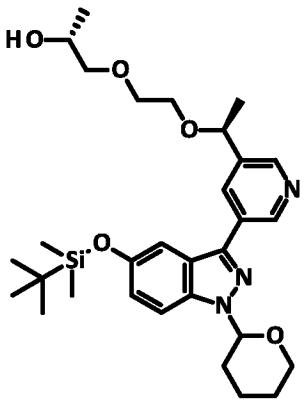


К смеси 3-[(1S)-1-{2-[(2R)-2-(бензилокси)пропокси]этокси}этил]-5-бромпиридина (627 мг, 1.59 ммоль), 5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (948 мг, 2.07 ммоль), XPhos (76 мг, 0.16 ммоль) и трехзамещенного фосфата калия (1.013 г, 4.77 ммоль) в диоксане (15.1 мл) и воде (1.7 мл), перемешиваемой в атмосфере аргона в течение 15 мин, добавляли

тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (92 мг, 0.08 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение 30 мин при микроволновом облучении. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через целит. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением [3-[5-[(1S)-1-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-3-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 646.4, t_R = 3.88 мин

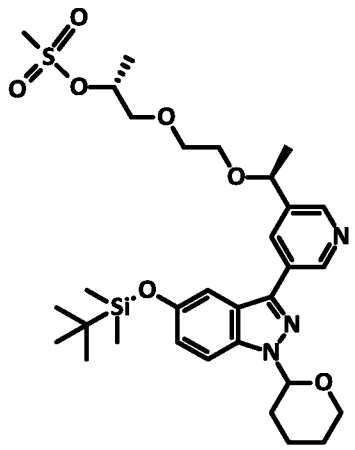
<u>Получение промежуточного соединения 95</u>: (2R)-1-{2-[(1S)-1-(5-{5-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил}пиридин-3-ил)этокси]этокси}пропан-2-ол



К раствору [3-[5-[(1S)-1-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-3-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (963 мг, 1.49 ммоль) в этаноле (20 мл) в атмосфере аргона добавляли гидроксид палладия на древесном угле 10% (96 мг, 0.90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение ночи и затем в атмосфере водорода при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и растворитель упаривали при пониженном давлении с получением (2R)-1-{2-[(1S)-1-(5-{5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил}пиридин-3-ил)этокси]этокси}пропан-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 556.3, t_R = 3.25 мин

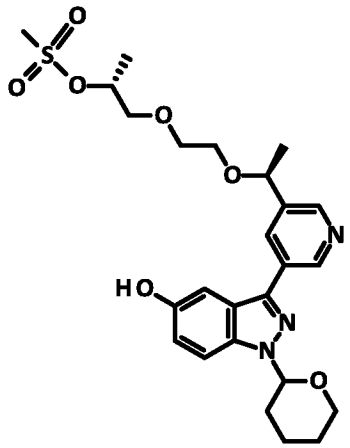
<u>Получение промежуточного соединения 96</u>: [(1R)-2-[2-[(1S)-1-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-пиридил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфонат



К суспензии (2R)-1-{2-[(1S)-1-(5-{5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил}пиридин-3-ил)этокси]этокси}пропан-2-ола (500 мг, 0.90 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (188 мкл, 1.35 ммоль) и метансульфонилхлорид (77 мкл, 0.99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Смесь разбавляли водой и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1R)-2-[2-[(1S)-1-[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-пиридил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфоната в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 634.4$, $t_R = 3.48$ мин

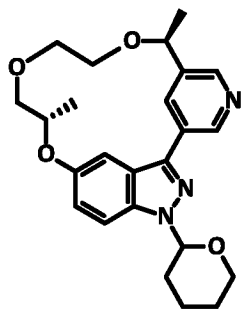
<u>Получение промежуточного соединения 97</u>: [(1R)-2-[2-[(1S)-1-[5-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)-3-пиридил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфонат



К раствору [(1R)-2-[2-[(1S)-1-[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-пиридил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфоната (570 мг, 0.90 ммоль) в ТГФ (8 мл) при 0°C добавляли TBAF (1M раствор в ТГФ) (1.798 мл, 1.80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1R)-2-[2-[(1S)-1-[5-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)-3-пиридил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфоната в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 520.3, t_R = 2.08 мин

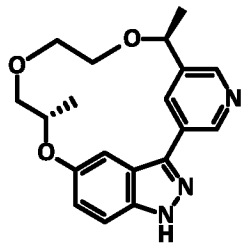
<u>Получение промежуточного соединения 98</u>: (7S,13S)-7,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К суспензии карбоната цезия (2.928 г, 8.99 ммоль) в безводном ацетонитриле (150 мл) при 50°C по каплям добавляли [(1R)-2-[2-[(1S)-1-[5-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)-3-пиридил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфонат (467 мг, 0.90 ммоль) в ацетонитриле (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до КТ, фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением (7S,13S)-7,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 424.3, t_R = 2.50 мин

<u>Получение соединения примера 9</u>: (7S,13S)-7,13-диметил-8,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К раствору (7S,13S)-7,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (86 мг, 0.20 ммоль) в метаноле (2 мл) и воде (0.3 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (193 мг, 1.02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 30/70, в качестве элюента с получением (7S,13S)-7,13-диметил-8,11,14-триокса-4,19,20-

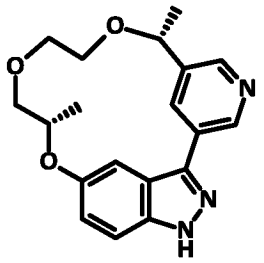
триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 340.2, t_R = 1.87 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 340.2, t_R = 2.35 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.21-13.20 (1H, m), 8.95 (1H, d, J=2.3 Гц), 8.50-8.44 (2H, m), 8.35 (1H, d, J=2.1 Гц), 7.48-7.45 (1H, m), 7.05-7.02 (1H, m), 4.73-4.68 (1H, m), 4.27-4.22 (1H, m), 3.87-3.75 (3H, m), 3.65-3.49 (3H, m), 1.41-1.31 (6H, m) м.д.

Пример 10: (7R,13S)-7,13-диметил-8,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 10 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 9.

К раствору (7R,13S)-7,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаена (219 мг, 0.52 ммоль) в метаноле (5.2 мл) и воде (0.8 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (492 мг, 2.59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 30/70, в качестве элюента с получением (7R,13S)-7,13-диметил-8,11,14-

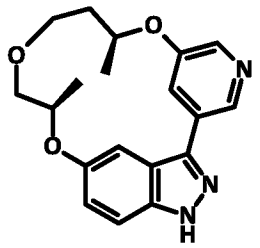
триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаена в виде белого порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 340.2, t_R = 1.84 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 340.2, t_R = 2.30 мин

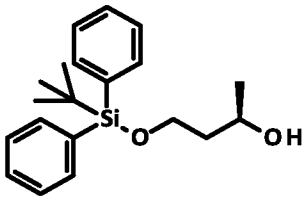
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.24 - 13.22 (1H, m), 9.06 (1H, d, J=2.3 Гц), 8.67 (1H, d, J=1.9 Гц), 8.54-8.46 (2H, m), 7.47-7.44 (1H, m), 7.07-7.03 (1H, m), 4.71 (1H, q, J=6.5 Гц), 4.39-4.35 (1H, m), 3.83-3.57 (6H, m), 1.45 (3H, d, J=6.6 Гц), 1.34 (3H, d, J=6.8 Гц) м.д.

Пример 11: (8S,13R)-8,13-диметил-7,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 11 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

Получение промежуточного соединения 99: (2R)-4-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]бутан-2-ол

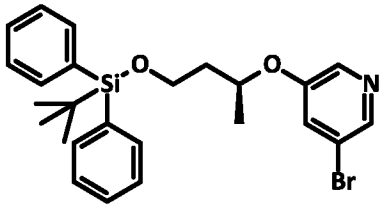


К раствору (3R)-бутан-1,3-диола (5 г, 55.48 ммоль) в ТГФ (277 мл) добавляли имидазол (7.554 г, 110.96 ммоль) и *трет*-бутилдифенилхлорсилан (14.427 мл, 55.48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Добавляли воду и этилацетат, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси

циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением (2R)-4-[(*трет*-бутилдифенилсилил)окси]бутан-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 329.3, t_R = 3.39 мин

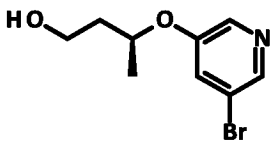
<u>Получение промежуточного соединения 100</u>: 3-бром-5-{[(2S)-4-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]бутан-2-ил]окси}пиридин



К раствору 5-бромпиридин-3-ола (1 г, 5.75 ммоль), (2R)-4-[(*трет*-бутилдифенилсилил)окси]бутан-2-ола (2.454 г, 7.47 ммоль) и трифенилфосфина (2.261 г, 8.62 ммоль) в сухом ТГФ (30 мл) в атмосфере аргона добавляли DIAD (1.697 мл, 8.62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смесь циклогексан/этилацетат 95/5 в качестве элюента с получением 3-бром-5-{[(2S)-4-[(*трет*-бутилдифенилсилил)окси]бутан-2-ил]окси}пиридина в виде розового масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 486.1, t_R = 3.91 мин

<u>Получение промежуточного соединения 101</u>: (3S)-3-[(5-бромпиридин-3-ил)окси]бутан-1-ол

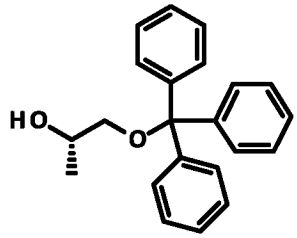


К раствору 3-бром-5-{[(2S)-4-[(*трет*-бутилдифенилсилил)окси]бутан-2-ил]окси}пиридина (2.815 г, 5.81 ммоль) в ТГФ (30 мл) при КТ по каплям добавляли TBAF (1М раствор в ТГФ) (6.39 мл, 6.39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и перемешивали в течение 20 мин. Водную фазу экстрагировали этилацетатом и объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при

пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смесь циклогексан/этилацетат 90/10 в качестве элюента с получением (3S)-3-[(5-бромпиридин-3-ил)окси]бутан-1-ола в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 246.1$, $t_R = 1.91$ мин

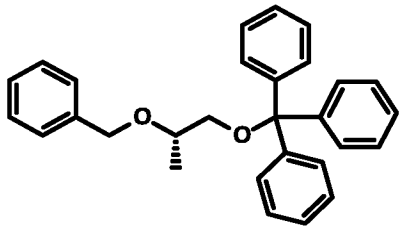
<u>Получение промежуточного соединения 102</u>: (2S)-4-тритилоксибутан-2-ол



К раствору (2S)-пропан-1,2-диола (962 мкл, 13.14 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (2.381 мл, 17.09 ммоль) с последующим добавлением по каплям тритилхлорида (3.664 г, 13.14 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. К суспензии добавляли воду и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением (2S)-4-тритилоксибутан-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+Na]^+ = 341.2$, $t_R = 3.03$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 103</u>: {[(2S)-2-(бензилокси)пропокси]дифенилметил}бензол

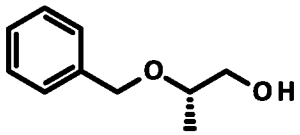


К раствору [[(2S)-2-бензилоксипропокси]-дифенилметил]бензола (4.407 г, 13.84 ммоль) в ДМФА (30 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (830 мг, 20.76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали

в течение 20 мин. По каплям добавляли раствор бензилбромида (3.292 мл, 27.68 ммоль) в ДМФА (5 мл), и суспензию перемешивали при КТ в течение 5 ч. Добавляли воду, и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смесь циклогексан/этилацетат 90/10 в качестве элюента с получением {[(2S)-2-(бензилокси)пропокси]дифенилметил}бензола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 431.2, t_R = 3.69 мин

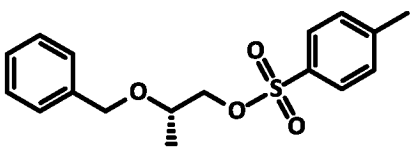
<u>Получение промежуточного соединения 104</u>: (2S)-2-бензилоксипропан-1-ол



Раствор {[(2S)-2-(бензилокси)пропокси]дифенилметил}бензола (4.324 г, 10.58 ммоль) в смеси метанола, уксусной кислоты и воды (53 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в этилацетате. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 90/10 до 70/30, в качестве элюента с получением (2S)-2-бензилоксипропан-1-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 167.1, t_R = 1.91 мин

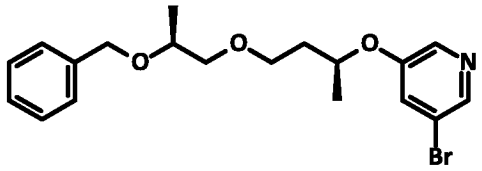
<u>Получение промежуточного соединения 105</u>: (2S)-2-(бензилокси)пропил 4-метилбензол-1-сульфонат



К суспензии (2S)-2-(бензилокси)пропан-1-ола (900 мг, 5.41 ммоль) в пиридине (6 мл) при 0°C добавляли *n*-толуолсульфонилхлорид (1.239 г, 6.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением (2S)-2-(бензилокси)пропил 4-метилбензол-1-сульфоната в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 321.1, t_R = 2.95 мин

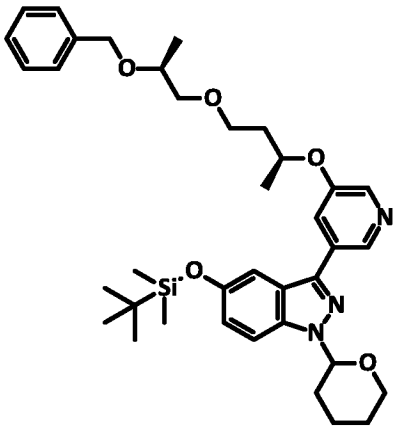
<u>Получение промежуточного соединения 106</u>: 3-{[(2S)-4-[(2S)-2-(бензилокси)пропокси]бутан-2-ил]окси}-5-бромпиридин



К раствору (3S)-3-[(5-бромпиридин-3-ил)окси]бутан-1-ола (425 мг, 1.73 ммоль) в ДМФА (6 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (104 мг, 2.59 ммоль) и (2S)-2-(бензилокси)пропил 4-метилбензол-1-сульфонат (1.66 г, 5.18 ммоль) в ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 85/15, в качестве элюента с получением 3-{[(2S)-4-[(2S)-2-(бензилокси)пропокси]бутан-2-ил]окси}-5-бромпиридина в виде прозрачного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 394.1-396.1, t_R = 3.18 мин

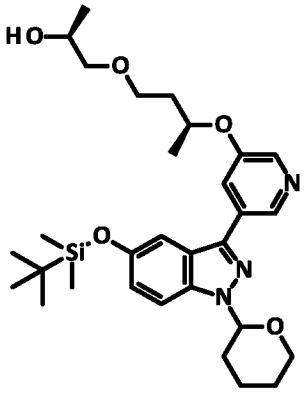
<u>Получение промежуточного соединения 107</u>: [3-[5-[(1S)-3-[(2S)-2-бензилоксипропокси]-1-метилпропокси]-3-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К суспензии 3-{[(2S)-4-[(2S)-2-(бензилокси)пропокси]бутан-2-ил]окси}-5-бромпиридина (530 мг, 1.34 ммоль) в диоксане (6 мл) и воде (0.7 мл) добавляли 5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (801 мг, 1.75 ммоль) и трехзамещенный фосфат калия (856 мг, 4.03 ммоль). Реакционную смесь дегазировали путем барботирования аргона в течение 15 мин и добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (78 мг, 0.07 ммоль) и Xphos (64 мг, 0.13 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C при микроволновом облучении в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смесь циклогексан/этилацетат 80/20 в качестве элюента с получением [3-[5-[(1S)-3-[(2S)-2-бензилоксипропокси]-1-метилпропокси]-3-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде светло-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 646.4, t_R = 3.96 мин

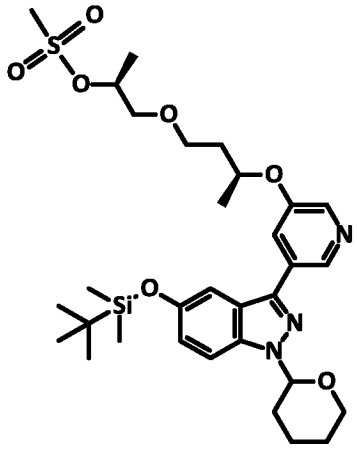
<u>Получение промежуточного соединения 108</u>: (2S)-1-[(3S)-3-[[5-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-пиридил]окси]бутокси]пропан-2-ол



К раствору [3-[5-[(1S)-3-[(2S)-2-бензилоксипропокси]-1-метилпропокси]-3-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (800 мг, 1.24 ммоль) в метаноле (5 мл) в атмосфере аргона добавляли гидроксид палладия (80 мг, 0.75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 50°C в течение 16 ч. Гидроксид палладия отфильтровывали и растворитель упаривали при пониженном давлении с получением (2S)-1-[(3S)-3-[[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-пиридил]окси]бутокси]пропан-2-ола в виде светло-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 556.4$, $t_R = 3.45$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 109</u>: [(1S)-2-[(3S)-3-[[5-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-пиридил]окси]бутокси]-1-метилэтил] метансульфонат

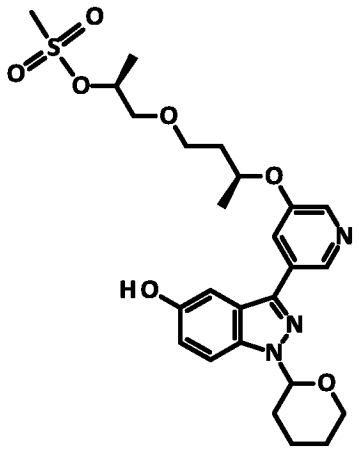


К раствору (2S)-1-[(3S)-3-[[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-пиридил]окси]бутокси]пропан-2-ола (637 мг, 1.15 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли триэтиламин (319 мкл, 2.29 ммоль) и по каплям добавляли метансульфонилхлорид (44 мкл, 0.57 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду и органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением [(1S)-2-[(3S)-3-[[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-пиридил]окси]бутокси]-1-метилэтил] метансульфоната в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 634.3, t_R = 3.56 мин

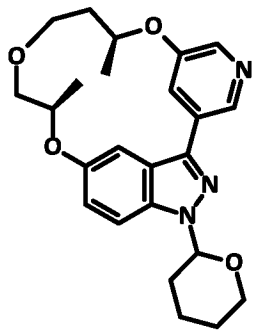
<u>Получение промежуточного соединения 110</u>: [(1S)-2-[(3S)-3-[[5-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)-3-пиридил]окси]бутокси]-1-метилэтил] метансульфонат



К раствору [(1S)-2-[(3S)-3-[[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-пиридил]окси]бутокси]-1-метилэтил] метансульфоната (727 мг, 1.15 ммоль) в ТГФ (3 мл) при КТ добавляли TBAF (1M раствор в ТГФ) (1.72 мл, 1.72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением [(1S)-2-[(3S)-3-[[5-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)-3-пиридил]окси]бутокси]-1-метилэтил] метансульфоната в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 520.3, t_R = 2.40 мин

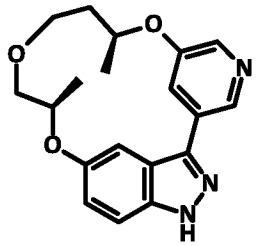
<u>Получение промежуточного соединения 111</u>: (8S,13R)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К суспензии карбоната цезия (1.317 г, 4.04 ммоль) в безводном ДМФА (70 мл) при 80°C по каплям добавляли [(1S)-2-[(3S)-3-[[5-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)-3-пиридил]окси]бутокси]-1-метилэтил] метансульфонат (700 мг, 1.35 ммоль) в ДМФА (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смесь циклогексан/этилацетат 50/50 в качестве элюента с получением (8S,13R)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде белой пены.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 424.2, t_R = 2.93 мин

<u>Получение соединения примера 11</u>: (8S,13R)-8,13-диметил-7,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К раствору ((8S,13R)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-

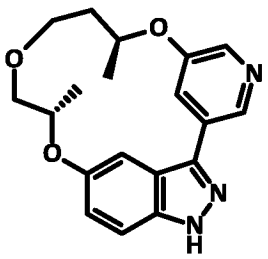
гептаена (314 мг, 0.74 ммоль) в метаноле (2.5 мл) и воде (0.4 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (705 мг, 3.71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь растворяли в этилацетате и насыщенном водном растворе $NaHCO_3$. После разделения, водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученное в результате твердое вещество перекристаллизовывали из ацетонитрила, отфильтровывали и сушили с получением (8S,13R)-8,13-диметил-7,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 340.3, t_R = 2.14 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 340.2, t_R = 2.62 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.25 (1H, s), 8.84 (1H, d, J=1.3 Гц), 8.49 (1H, d, J=2.1 Гц), 8.18-8.16 (2H, m), 7.49-7.46 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 4.92-4.85 (1H, m), 4.57-4.50 (1H, m), 3.76 (1H, dd, J=7.0, 10.8 Гц), 3.69-3.53 (3H, m), 2.38-2.30 (1H, m), 1.67-1.60 (1H, m), 1.49-1.46 (3H, m), 1.35 (3H, d, J=6.6 Гц) м.д.

Пример 12: (8S,13S)-8,13-диметил-7,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 12 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 11.

К раствору ((8S,13S)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (61 мг, 0.14 ммоль) в метаноле (0.9 мл) и воде (0.15 мл) добавляли

моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (137 мг, 0.72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь растворяли в этилацетате и насыщенном водном растворе $NaHCO_3$. После разделения, водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученное в результате твердое вещество перекристаллизовывали из ацетонитрила, отфильтровывали и сушили с получением (8S,13S)-8,13-диметил-7,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде твердого вещества.

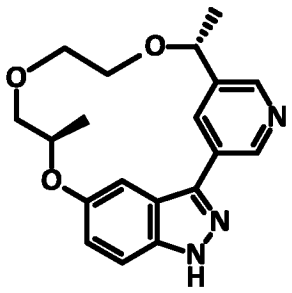
ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 340.3, t_R = 2.12 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 340.2, t_R = 2.56 мин

Хиральный анализ показывал e.e. 98.5%

^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.24 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=1.5 Гц), 8.25 - 8.18 (2H, m), 8.00 (1H, t, J=2.1 Гц), 7.51-7.48 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 4.83-4.75 (1H, m), 4.52-4.46 (1H, m), 3.87 (1H, dd, J=4.6, 12.7 Гц), 3.76-3.71 (1H, m), 3.58 (2H, t, J=13.0 Гц), 2.41-2.32 (1H, m), 1.73-1.64 (1H, m), 1.40 (6H, dd, J=6.5, 19.4 Гц) м.д.

<u>Пример 13</u>: гидрохлорид (7R,13R)-7,13-диметил-8,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена



Соединение примера 13 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 9.

К раствору (7R,13R)-7,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (371 мг, 0.88 ммоль) в метаноле (8.8 мл) и воде (1.3 мл) добавляли

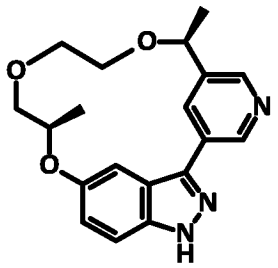
моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (833 мг, 4.38 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 5 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 30/70, в качестве элюента. Полученное в результате твердое вещество растворяли в этаноле (2.2 мл) и добавляли 1М водный раствор хлористоводородной кислоты (454 мкл, 0.45 ммоль). Раствор перемешивали при КТ в течение 10 мин. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Полученное в результате твердое вещество перекристаллизовывали из этанола с получением гидрохлорида (7R,13R)-7,13-диметил-8,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 340.3, t_R = 1.78 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 340.3, t_R = 2.17 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.56-13.52 (1H, m), 9.15 (1H, d, J=1.9 Гц), 8.90-8.87 (1H, m), 8.75 (1H, d, J=1.1 Гц), 8.35 (1H, d, J=2.1 Гц), 7.55-7.52 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J=2.1, 8.9 Гц), 4.86-4.80 (1H, m), 4.29-4.24 (1H, m), 3.88-3.79 (3H, m), 3.75-3.60 (2H, m), 3.60-3.50 (1H, m), 1.47-1.43 (3H, m), 1.35 (3H, d, J=6.6 Гц) м.д.

<u>Пример 14</u>: гидрохлорид (7S,13R)-7,13-диметил-8,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена



Соединение примера 14 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 9.

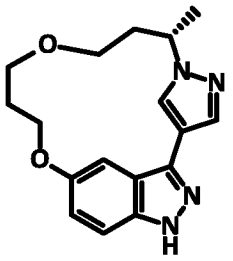
К раствору (7S,13R)-7,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (367 мг, 0.87 ммоль) в метаноле (8.7 мл) и воде (1.2 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (824 мг, 4.33 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 5 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 30/70, в качестве элюента. Полученное в результате твердое вещество растворяли в этаноле (3 мл) и добавляли 1М водный раствор хлористоводородной кислоты (603 мкл, 0.60 ммоль). Раствор перемешивали при КТ в течение 2 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Полученный в результате продукт перекристаллизовывали из ацетонитрила с получением гидрохлорида (7S,13R)-7,13-диметил-8,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 340.3, t_R = 2.32 мин

ЖХМС метод J: $[M+H]^+$ = 340.3, t_R = 2.15 мин

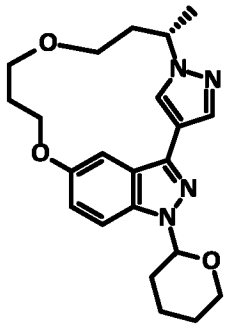
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.58-13.52 (1H, m), 9.22-9.21 (1H, m), 8.92-8.90 (1H, m), 8.72-8.66 (2H, m), 7.53-7.50 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 4.82 (1H, q, J=6.5 Гц), 4.46-4.39 (1H, m), 3.67 (6H, d, J=16.3 Гц), 1.50 (3H, d, J=6.6 Гц), 1.35 (3H, d, J=6.6 Гц) м.д.

Пример 15: (6S)-6-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



Соединение примера 15 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме B, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 8. Удаление TBDMS и макроциклизацию проводили в одну стадию.

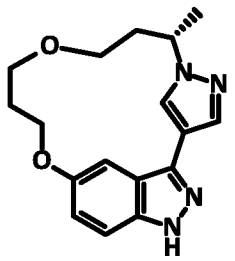
<u>Получение промежуточного соединения 112</u>: (6S)-6-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (97 мг, 0.30 ммоль) в ДМФА (17.5 мл) при 90°C по каплям добавляли 3-[(3S)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]бутокси]пропил метансульфонат (45 мг, 0.07 ммоль) в ДМФА (17.5 мл). После завершения добавления полученную в результате реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/00 до 70/30, в качестве элюента с получением (6S)-6-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 397.4, t_R = 2.62 мин

<u>Получение соединения примера 15</u>: (6S)-6-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



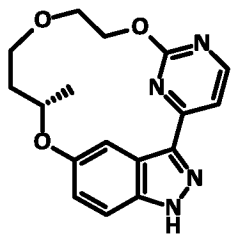
К раствору (6S)-6-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена (25 мг, 0.06 ммоль) в метаноле (3.5 мл) и воде (0.5 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (60 мг, 0.32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем медленного добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Остаток разбавляли этилацетатом. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Твердое вещество перекристаллизовывали из ацетонитрила с получением (6S)-6-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде кремового твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 313.3, t_R = 2.04 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 313.3, t_R = 2.04 мин

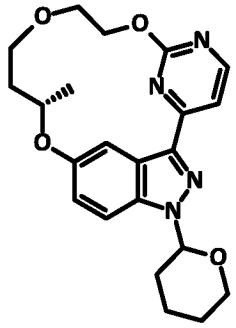
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12.68 (1H, s), 8.60-8.59 (1H, m), 7.68 (1H, s), 7.47-7.37 (2H, m), 6.94 (1H, dd, J=2.5, 8.9 Гц), 4.60-4.54 (1H, m), 4.36-4.29 (2H, m), 3.60-3.41 (4H, m), 2.25-2.19 (2H, m), 2.08-1.98 (2H, m), 1.53 (3H, d, J=6.8 Гц) м.д.

Пример 16: (13S)-13-метил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 16 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме C, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 7. На стадии макроциклизации использовали реакцию Мицунобу.

Получение промежуточного соединения 113: (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен

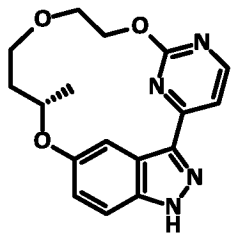


К раствору 3-[2-[2-[(3R)-3-гидроксибутокси]этокси]пиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола (90 мг, 0.21 ммоль) в сухом 2-метилтетрагидрофуране (0.40 мл) и толуоле (1.70 мл) добавляли трифенилфосфин (110 мг, 0.42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и по каплям добавляли DIAD (82 мкл, 0.42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-

7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде белого порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 411.2, t_R = 3.07 мин

<u>Получение соединения примера 16</u>: (13S)-13-метил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



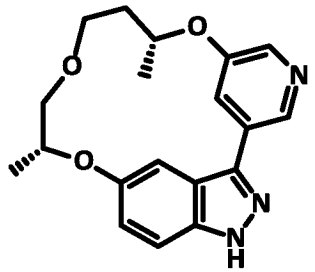
К раствору (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (35 мг, 0.085 ммоль) в метаноле (1.1 мл) и воде (0.10 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (81 мг, 0.426 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 48 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в этилацетате. Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением (13S)-13-метил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 327.2, t_R = 2.34 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 327.2, t_R = 2.44 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.70 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 5.1 Гц), 8.16-8.15 (1H, m), 7.76 (1H, d, J = 5.1 Гц), 7.57-7.54 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J = 2.5, 8.9 Гц), 5.01-4.90 (1H, m), 4.75-4.63 (1H, m), 4.40-4.27 (1H, m), 4.23-4.13 (1H, m), 3.71-3.65 (3H, m), 2.42-2.33 (1H, m), 1.40 (3H, d, J = 6.1 Гц), 1.24 (1H, s) м.д.

Пример 17: (8R,13R)-8,13-диметил-7,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 17 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 11.

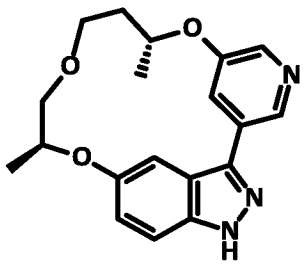
К раствору ((8R,13R)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (67 мг, 0.16 ммоль) в метаноле (0.9 мл) и воде (0.15 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (90 мг, 0.47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученное в результате твердое вещество перекристаллизовывали из ацетонитрила, отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с получением (8R,13R)-8,13-диметил-7,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 340.3, t_R = 2.13 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 340.3, t_R = 2.46 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 13.25-13.25 (1H, m), 8.70 (1H, d, J=1.1 Гц), 8.25-8.18 (2H, m), 8.00 (1H, s), 7.52-7.48 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 4.82-4.75 (1H, m), 4.52-4.46 (1H, m), 3.87 (1H, dd, J=4.6, 12.7 Гц), 3.76-3.71 (1H, m), 3.64-3.55 (2H, m), 2.41-2.34 (1H, m), 1.68 (1H, dd, J=11.1, 13.6 Гц), 1.40 (6H, dd, J=6.3, 19.4 Гц) м.д.

Пример 18: (8R,13S)-8,13-диметил-7,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 18 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 11.

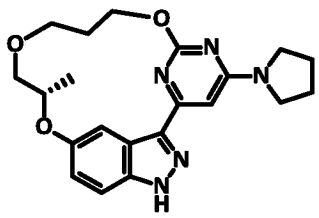
К раствору ((8R,13S)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (34 мг, 0.08 ммоль) в метаноле (900 мкл) и воде (150 мкл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (76 мг, 0.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученное в результате твердое вещество перекристаллизовывали из ацетонитрила, отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с получением (8R,13S)-8,13-диметил-7,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 340.3, t_R = 2.13 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 340.3, t_R = 2.49 мин

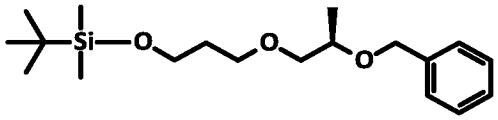
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 13.27-13.25 (1H, m), 8.84 (1H, s), 8.49 (1H, d, J=1.7 Гц), 8.18-8.16 (2H, m), 7.50-7.45 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J=2.1, 8.9 Гц), 4.92-4.85 (1H, m), 4.57-4.50 (1H, m), 3.77 (1H, dd, J=7.0, 10.8 Гц), 3.69-3.54 (3H, m), 2.38-2.31 (1H, m), 1.67-1.60 (1H, m), 1.48 (3H, d, J=5.9 Гц), 1.35 (3H, d, J=6.6 Гц) м.д.

Пример 19: (13S)-13-метил-4-(пирролидин-1-ил)-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)гептаен



Соединение примера 19 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме E.

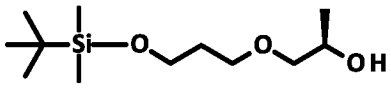
Получение промежуточного соединения 116: 3-[(2R)-2-бензилоксипропокси]пропокси-трет-бутилдиметилсилан



К раствору (R)-2-(бензилокси)пропан-1-ола (промежуточное соединение 87) (7.1 г, 42.71 ммоль) в сухом ТГФ (130 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (5.12 г, 128.14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем добавляли (3-бромпропокси)-*трет*-бутилдиметилсилан (11.9 мл, 51.25 ммоль) в сухом ТГФ (85 мл), и смесь перемешивали при 80°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли этилацетатом и гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 99:1 до 90:10, в качестве элюента с получением 3-[(2R)-2-бензилоксипропокси]пропокси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 339.0, t_R = 1.469 мин

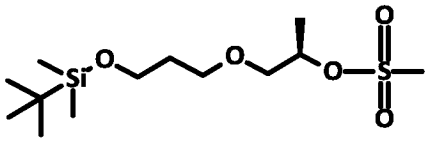
Получение промежуточного соединения 117: (2R)-1-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)пропан-2-ол



К раствору 3-[(2R)-2-бензилоксипропокси]пропокси-*трет*-бутилдиметилсилана (4.5 г, 13.29 ммоль) в этилацетате (133 мл) добавляли 10 мас.% палладий на угле (900 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 63 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита, промывали этилацетатом и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением (2R)-1-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)пропан-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ =249.1, t_R = С помощью УФ не обнаружено.

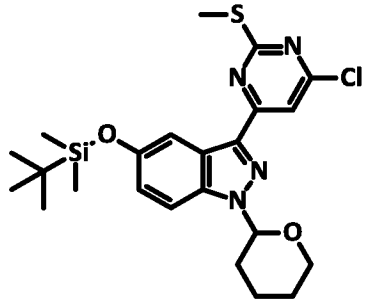
<u>Получение промежуточного соединения 118</u>: [(1R)-2-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропокси]-1-метилэтил] метансульфонат



К раствору (2R)-1-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)пропан-2-ола (220 мг, 0.886 ммоль) в дихлорметане (9 мл) при 0°С в атмосфере азота добавляли триэтиламин (185 мкл, 1.329 ммоль) и метансульфонилхлорид (89 мкл, 1.152 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре от 0°С до КТ. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1R)-2-[3-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксипропокси]-1-метилэтил] метансульфоната в виде бесцветного масла. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ =327.0, t_R = С помощью УФ не обнаружено.

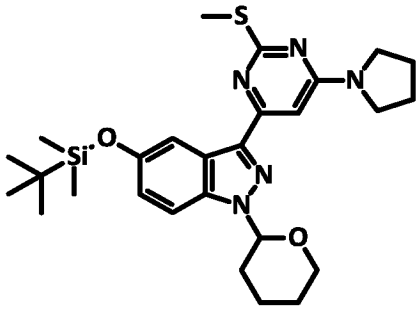
<u>Получение промежуточного соединения 119</u>: 5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(6-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол



Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (756 мг, 0.654 ммоль) и XPhos (624 мг, 1.309 ммоль) добавляли к смеси 5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола и (5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)бороновой кислоты (6 г, 13.086 ммоль), 4,6-дихлор-2-(метилтио)пиримидина (2.55 г, 13.08 ммоль) и триэтиламина (5.47 мл, 39.25 ммоль) в диоксане (72 мл) и воде (24 мл). Реакционную смесь дегазировали с помощью N_2 в течение 5 мин и перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и добавляли воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента. Полученное в результате твердое вещество растирали с гептаном, отфильтровывали и сушили с получением 5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-(6-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ =491.0-493.0, t_R = 1.691 мин

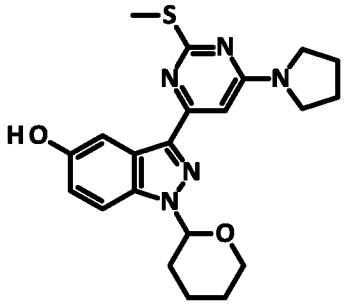
<u>Получение промежуточного соединения 120</u>: 5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(2-(метилтио)-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол



К раствору 5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-(6-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазола (1 г, 2.036 мл) в диоксане (15 мл) добавляли пирролидин (256 мкл, 3.054 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°С в течение 16 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 85/15, в качестве элюента с получением 5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-(2-(метилтио)-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазола в виде бесцветной пены.

ЖХМС метод В: $[M+H]^+$ =526.0, t_R = 1.679 мин

<u>Получение промежуточного соединения 121</u>: 3-(2-(метилтио)-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-ол



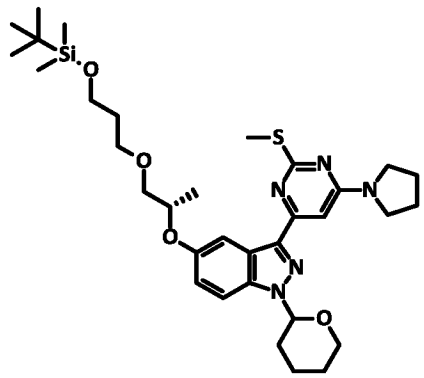
К раствору 5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-(2-(метилтио)-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазола (431 мг, 0.82 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°С добавляли TBAF (1М раствор в ТГФ) (1.23 мл, 1.23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном

давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 3-(2-(метилтио)-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-ола в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ =412.0, t_R = 0.976 мин

ЖХМС метод E: $[M+H]^+$ =412.1, t_R = 3.210 мин

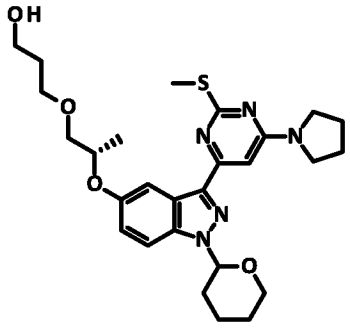
<u>Получение промежуточного соединения 122</u>: трет-бутилдиметил-[3-[(2S)-2-[3-(2-метилсульфанил-6-пирролидин-1-илпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропокси]пропокси]силан



К раствору 3-(2-(метилтио)-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-ола (300 мг, 0.729 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли карбонат цезия (356 мг, 1.093 ммоль) и [(1R)-2-[3-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксипропокси]-1-метилэтил] метансульфонат (286 мг, 0.875 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 30/70, в качестве элюента с получением *трет*-бутилдиметил-[3-[(2S)-2-[3-(2-метилсульфанил-6-пирролидин-1-илпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропокси]пропокси]силана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ =642.0, t_R = 1.933 мин

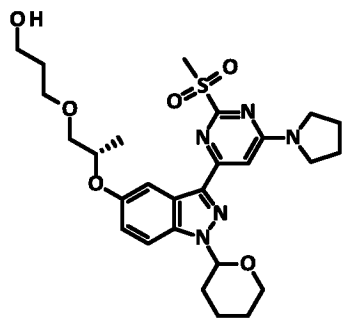
<u>Получение промежуточного соединения 123</u>: 3-((2S)-2-((3-(2-(метилтио)-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-ил)окси)пропокси)пропан-1-ол



К раствору *трет*-бутилдиметил-[3-[(2S)-2-[3-(2-метилсульфанил-6-пирролидин-1-илпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропокси]пропокси]силана (300 мг, 0.467 ммоль) в ТГФ (2 мл) при 0°C добавляли TBAF (1M раствор в ТГФ) (701 мкл, 0.701 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 3-((2S)-2-((3-(2-(метилтио)-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-ил)окси)пропокси)пропан-1-ола в виде желтого масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ =528.0, t_R = 1.179 мин

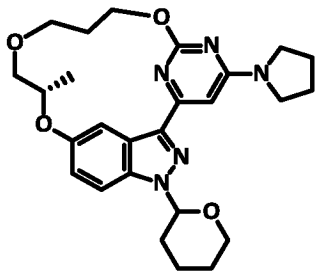
<u>Получение промежуточного соединения 124</u>: 3-((2S)-2-((3-(2-(метилсульфонил)-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-ил)окси)пропокси)пропан-1-ол



К раствору 3-((2S)-2-((3-(2-(метилтио)-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-ил)окси)пропокси)пропан-1-ола (222 мг, 0.421 ммоль) в дихлорметане (4 мл) при 0°C добавляли 3-хлорпербензойную кислоту (242 мг, 1.053 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 20/80, в качестве элюента с получением 3-((2S)-2-((3-(2-(метилсульфонил)-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-ил)окси)пропокси)пропан-1-ола в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС метод А: $[M+H]^+$ =560.0, t_R = 1.025 мин

<u>Получение промежуточного соединения 125</u>: (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен

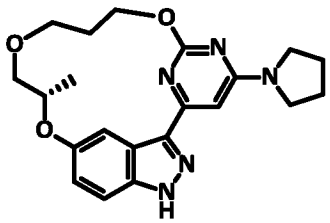


Раствор 3-((2S)-2-((3-(2-(метилсульфонил)-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-ил)окси)пропокси)пропан-1-ола (132 мг, 0.236 ммоль) в сухом ТГФ (12 мл) в атмосфере азота по каплям добавляли к перемешиваемому раствору гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (30 мг, 0.708 ммоль) в сухом ТГФ (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли этилацетатом и гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным

сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде желтого масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ =480.0, t_R = 1.273 мин

<u>Получение соединения примера 19</u>: (13S)-13-метил-4-(пирролидин-1-ил)-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)гептаен



К (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаену (100 мг, 0.209 ммоль) добавляли HCl (4M в диоксане) (10.45 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток подщелачивали до pH=8, используя насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением (13S)-13-метил-4-(пирролидин-1-ил)-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)гептаена в виде твердого вещества.

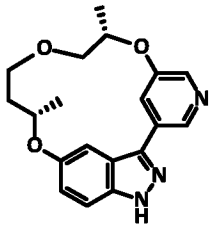
ЖХМС метод E: $[M+H]^+$ = 396.2, t_R = 3.328 мин

ЖХМС метод D: $[M+H]^+$ = 396.2, t_R = 3.858 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 13.32 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.44 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.00 (dd, J = 8.9, 2.4 Гц, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.10 (td, J = 11.5, 4.7 Гц, 1H), 4.31 (qd, J = 6.4, 3.9 Гц, 1H), 4.22 (td, J = 11.5, 4.8 Гц, 1H), 3.78 (dd, J = 9.7,

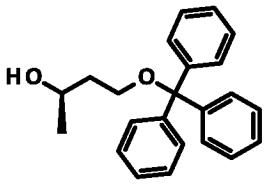
6.2 Гц, 1H), 3.59 (qd, J = 10.3, 4.3 Гц, 2H), 3.46 (brs, 4H), 3.40 (dd, J = 9.7, 3.9 Гц, 1H), 2.42-2.28 (m, 1H), 1.95 (brs, 4H), 1.77 (d, J = 13.0 Гц, 1H), 1.32 (d, J = 6.4 Гц, 3H) м.д.

Пример 20: (8S,13S)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 20 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

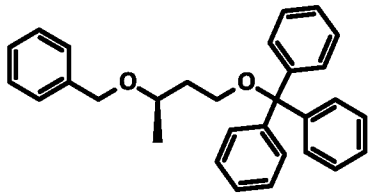
Получение промежуточного соединения 126: (2R)-4-тритилоксибутан-2-ол



К раствору (3R)-бутан-1,3-диола (3 г, 33.29 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (2 мл, 14.43 ммоль) с последующим добавлением по каплям тритилхлорида (9.28 г, 33.29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. К суспензии добавляли воду и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 95/5 до 80/20, в качестве элюента с получением (2R)-4-тритилоксибутан-2-ола в виде бесцветного масла.

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

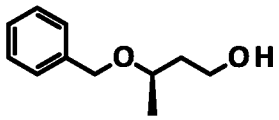
Получение промежуточного соединения 127: [[(3R)-3-бензилоксибутокси]-дифенилметил]бензол



К раствору (2R)-4-тритилоксибутан-2-ола (7 г, 21 ммоль) в ДМФА (40 мл) при 0°C порциями добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (1.26 г, 31.58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. По каплям добавляли раствор бензилбромида (3.74 мл, 31.5 ммоль) в ДМФА (5 мл), и суспензию перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смесь циклогексан/этилацетат 90/10 в качестве элюента с получением [[(3R)-3-бензилоксибутокси]-дифенилметил]бензола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+Na]^+$ = 445.2, t_R = 3.75 мин

Получение промежуточного соединения 128: (3R)-3-бензилоксибутан-1-ол

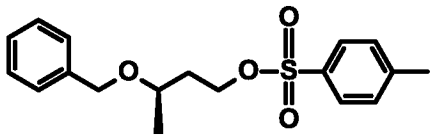


Раствор [[(3R)-3-бензилоксибутокси]-дифенилметил]бензола (7 г, 16.56 ммоль) в смеси воды (19.8 мл), уксусной кислоты (26.4 мл) и метанола (19.8 мл) перемешивали при 50°C в течение 20 ч, затем в течение 48 ч при КТ. Суспендированное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой, циклогексаном, и отбрасывали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 95/5 до 65/35, в

качестве элюента с получением (3R)-3-бензилоксибутан-1-ола в виде бесцветной жидкости.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = не обнаружено, t_R = 1.89 мин

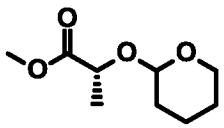
<u>Получение промежуточного соединения 129</u>: [(3R)-3-бензилоксибутил] 4-метилбензолсульфонат



К раствору (3R)-3-бензилоксибутан-1-ола (1.3 г, 7.21 ммоль) в пиридине (10 мл) при 0°C добавляли *п*-толуолсульфонилхлорид (1.512 г, 7.93 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до КТ и перемешивали при КТ в течение 3 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщенным раствором NH_4Cl и этилацетатом. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(3R)-3-бензилоксибутил] 4-метилбензолсульфоната в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 335.1, t_R = 3.03 мин

<u>Получение промежуточного соединения 130</u>: метил (2R)-2-тетрагидропиран-2-илоксипропаноат

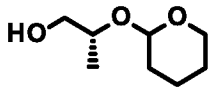


К раствору метил (2R)-2-гидроксипропаноата (6.3 г, 60.52 ммоль) в диэтиловом эфире (30 мл) добавляли (1S)-камфор-10-сульфоновую кислоту (703 мг, 3.03 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пиран (6.63 мл, 72.62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Добавляли воду и слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением метил (2R)-2-тетрагидропиран-2-

илоксипропаноата в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 4.74-4.69 (1H, m), 4.45 (1H, q, J=7.0 Гц), 4.05-3.83 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.57-3.46 (2H, m), 1.92-1.52 (4H, m), 1.47 (3H, d, J=7.0 Гц) м.д.

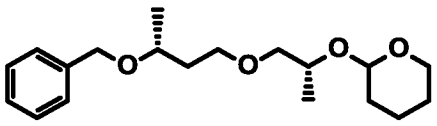
<u>Получение промежуточного соединения 131</u>: (2R)-2-тетрагидропиран-2-илоксипропан-1-ол



К суспензии борогидрида лития (2.41 г, 63.55 ммоль) в сухом ТГФ (75 мл) при 0°C по каплям добавляли метил (2R)-2-тетрагидропиран-2-илоксипропаноат (11.39 г, 60.52 ммоль) в сухом ТГФ (45 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при КТ в течение ночи. Добавляли холодную воду. Реакционную смесь фильтровали, промывали этилацетатом и слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением (2R)-2-тетрагидропиран-2-илоксипропан-1-ола в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 4.75 (1H, dd, J=2.7, 5.1 Гц), 4.01-3.84 (1H, m), 3.65-3.45 (2H, m), 2.16 (1H, brs), 1.90-1.53 (8H, m), 1.24 (3H, d, J=6.5 Гц) м.д.

<u>Получение промежуточного соединения 132</u>: 2-[(1R)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-1-метилэтокси]тетрагидропиран

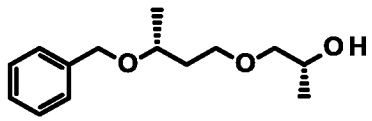


К раствору (2R)-2-тетрагидропиран-2-илоксипропан-1-ола (316 мг, 1.97 ммоль) в сухом ДМФА (12 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (118 мг, 2.95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. По каплям добавляли раствор [(3R)-3-бензилоксибутил] 4-метилбензолсульфоната (792 мг, 2.37 ммоль) в сухом ДМФА

(5 мл). Реакционной смеси давали нагреться до КТ и перемешивали при КТ в течение 30 мин. Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч и при 70°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до КТ, гасили водой и добавляли этилацетат. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 2-[(1R)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-1-метилэтокси]тетрагидропирана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = не обнаружено, t_R = 3.08 мин

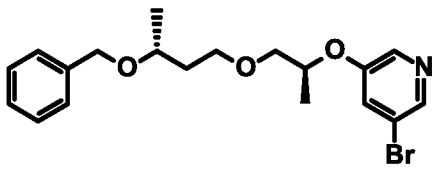
<u>Получение промежуточного соединения 133</u>: (2R)-1-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропан-2-ол



К раствору 2-[(1R)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-1-метилэтокси]тетрагидропирана (380 мг, 1.18 ммоль) в метаноле (15 мл) и воде (3 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (1.121 г, 5.89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и этилацетатом. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением (2R)-1-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропан-2-ола в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 239.3, t_R = 2.26 мин

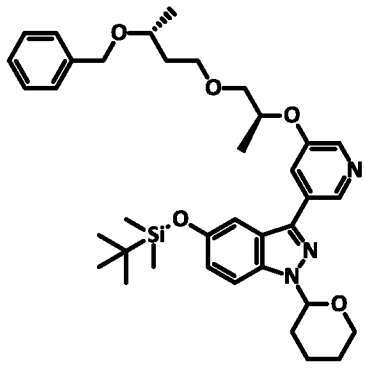
<u>Получение промежуточного соединения 134</u>: 3-[(1S)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-1-метилэтокси]-5-бромпиридин



К раствору (2R)-1-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропан-2-ола (258 мг, 1.08 ммоль) в сухом ТГФ (3.5 мл) в атмосфере аргона добавляли 5-бромпиридин-3-ол (171 мг, 0.98 ммоль), трифенилфосфин (385 мг, 1.47 ммоль) и по каплям добавляли DIAD (290 мкл, 1.47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 75/25, в качестве элюента с получением 3-[(1S)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-1-метилэтокси]-5-бромпиридина в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 394.1-396.1, t_R = 3.14 мин

<u>Получение промежуточного соединения 135</u>: [3-[5-[(1S)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-1-метилэтокси]-3-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан

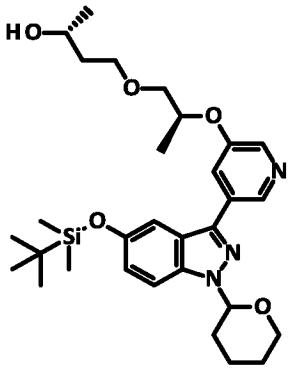


К суспензии 3-[(1S)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-1-метилэтокси]-5-бромпиридина (342 мг, 0.87 ммоль) в диоксане и воде 20:1 (4.2 мл) добавляли *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан (промежуточное соединение 61) (477 мг, 1.04 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (20 мг, 0.02 ммоль), Xphos (17 мг, 0.03 ммоль) и трехзамещенный фосфат калия (552 мг, 2.60 ммоль). Реакционную смесь дегазировали путем барботирования аргона в течение 15 мин и перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (промежуточное соединение 61) (80 мг, 0.17 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до КТ и растворитель

упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением [3-[5-[(1S)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-1-метилэтокси]-3-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде розового масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 646.4, t_R = 3.94 мин

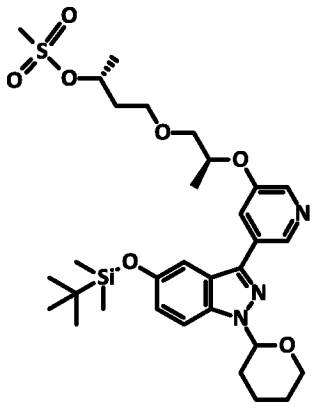
<u>Получение промежуточного соединения 136</u>: (2R)-4-[(2S)-2-[[5-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-пиридил]окси]пропокси]бутан-2-ол



К суспензии [3-[5-[(1S)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-1-метилэтокси]-3-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (229 мг, 0.35 ммоль) в этаноле (2.5 мл) в атмосфере аргона добавляли 10% палладий на древесном угле (23 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение ночи. Смесь фильтровали через набивку целита и промывали метанолом и этилацетатом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением (2R)-4-[(2S)-2-[[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-пиридил]окси]пропокси]бутан-2-ола в виде светло-коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 556.3, t_R = 3.40 мин

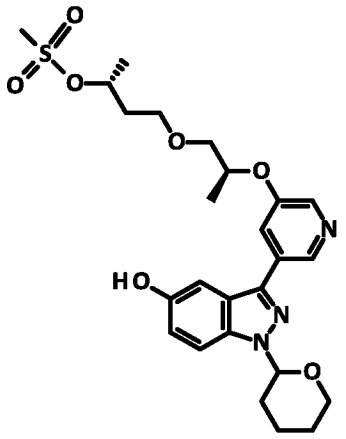
<u>Получение промежуточного соединения 137</u>: [(1R)-3-[(2S)-2-[[5-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-пиридил]окси]пропокси]-1-метилпропил] метансульфонат



К раствору (2R)-4-[(2S)-2-[[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-пиридил]окси]пропокси]бутан-2-ола (197 мг, 0.35 ммоль) в дихлорметане (1.8 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (73 мкл, 0.52 ммоль) и метансульфонилхлорид (32 мкл, 0.42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и при КТ в течение 1 ч. Добавляли дополнительные количества триэтиламина (73 мкл, 0.52 ммоль) и метансульфонилхлорида (32 мкл, 0.42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Добавляли дополнительные количества триэтиламина (73 мкл, 0.52 ммоль) и метансульфонилхлорида (32 мкл, 0.42 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли воду, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1R)-3-[(2S)-2-[[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-пиридил]окси]пропокси]-1-метилпропил] метансульфоната в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 634.3$, $t_R = 3.51$ мин

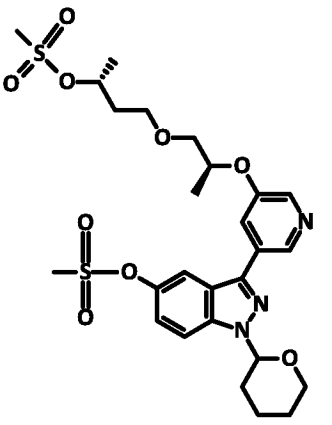
<u>Получение промежуточного соединения 138</u>: [(1R)-3-[(2S)-2-[[5-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)-3-пиридил]окси]пропокси]-1-метилпропил] метансульфонат



К раствору [(1R)-3-[(2S)-2-[[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-пиридил]окси]пропокси]-1-метилпропил] метансульфоната (224 мг, 0.35 ммоль) в ТГФ (1.8 мл) при 0°С добавляли TBAF (1М раствор в ТГФ) (0.38 мл, 0.38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Добавляли дополнительное количество TBAF (1М раствор в ТГФ) (0.19 мл, 0.19 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением [(1R)-3-[(2S)-2-[[5-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)-3-пиридил]окси]пропокси]-1-метилпропил] метансульфоната в виде оранжевого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 520.2, t_R = 2.35 мин

<u>Получение промежуточного соединения 139</u>: [3-[5-[(1S)-1-метил-2-[(3R)-3-метилсульфонилоксибутокси]этокси]-3-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил] метансульфонат

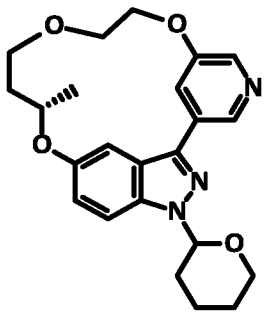


К раствору карбоната цезия (285 мг, 0.87 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл), нагретому до 60°С, в атмосфере аргона по каплям добавляли раствор [(1R)-3-

[(2S)-2-[[5-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)-3-пиридил]окси]пропокси]-1-метилпропил] метансульфоната (182 мг, 0.35 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли водой и этилацетатом. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [3-[5-[(1S)-1-метил-2-[(3R)-3-метилсульфонилоксибутокси]этокси]-3-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил] метансульфоната в виде оранжевого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 598.2, t_R = 2.62 мин

<u>Получение промежуточного соединения 140</u>: (8S,13S)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен

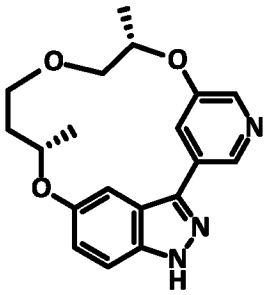


К раствору [3-[5-[(1S)-1-метил-2-[(3R)-3-метилсульфонилоксибутокси]этокси]-3-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил] метансульфоната (210 мг, 0.35 ммоль) в метаноле (7 мл) и ТГФ (7 мл) по каплям добавляли 1М водный раствор NaOH (1.75 мл, 1.75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и этилацетатом. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением

(8S,13S)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 424.4, t_R = 2.88 мин

<u>Получение соединения примера 20</u>: (8S,13S)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



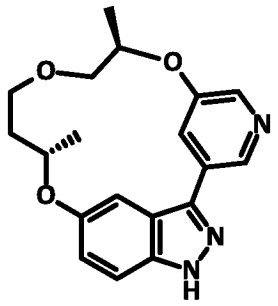
К раствору (8S,13S)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (19 мг, 0.045 ммоль) в метаноле (0.15 мл) и воде (0.025 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (42 мг, 0.22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 96 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и этилацетатом. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением (8S,13S)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 340.3, t_R = 2.18 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 340.3, t_R = 2.47 мин

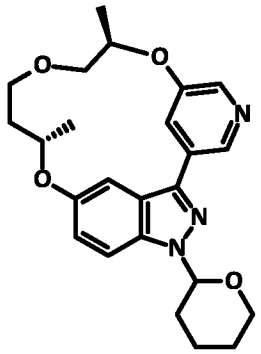
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10.17 (1H, ls), 8.83 (1H, d, J=1.5 Гц), 8.41 - 8.33 (2H, m), 7.72 (1H, d, J=2.3 Гц), 7.44 (1H, d, J=9.5 Гц), 7.10 - 7.07 (1H, dd, J=2.3 Гц, J=8.9 Гц), 4.65 - 4.53 (2H, m), 4.05 - 4.00 (1H, m), 3.73 - 3.68 (1H, m), 3.66 - 3.60 (1H, m), 3.55 - 3.51 (1H, m), 2.54 - 2.46 (1H, m), 1.74 - 1.66 (1H, m), 1.47 (3H, d, J=6.1 Гц), 1.44 (3H, d, J=6.7 Гц) м.д.

Пример 21: (8R,13S)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 21 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 20.

Получение промежуточного соединения 141: (8R,13S)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен

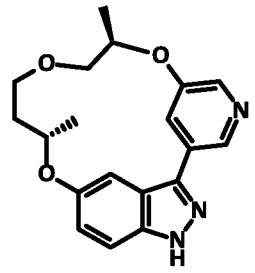


К раствору карбоната цезия (424 мг, 1.3 ммоль) в сухом ДМФА (14 мл), нагретому до 60°C, в атмосфере аргона по каплям добавляли раствор [(1R)-3-[(2R)-2-[[5-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)-3-пиридил]окси]пропокси]-1-метилпропил] метансульфоната (270 мг, 0.52 ммоль) в сухом ДМФА (14 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли водой и этилацетатом. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и

упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением (8R,13S)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 424.4, t_R = 2.85 мин

<u>Получение соединения примера 21</u>: (8R,13S)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К раствору (8R,13S)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (80 мг, 0.19 ммоль) в метаноле (0.6 мл) и воде (0.1 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (180 мг, 0.95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 96 ч. Смесь охлаждали до КТ и разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и этилацетатом. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 97/3, в качестве элюента с получением (8R,13S)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде твердого вещества.

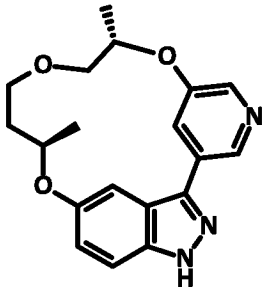
ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 340.3, t_R = 2.13 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 340.3, t_R = 2.48 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10.34 (1H, s), 9.02 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.32 (1H, d, J=2.6 Гц), 7.97 (1H, d, J=2.3 Гц), 7.46 (1H, d, J=8.9 Гц), 7.10 (1H, dd, J=8.9 Гц, J=2.3 Гц), 4.73-4.65 (2H, m), 3.93-3.82 (2H, m), 3.61 (1H, dd, J=1.4, 10.5 Гц), 3.54-

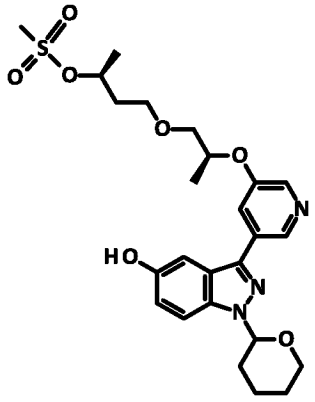
3.47 (1H, m), 2.70-2.63 (1H, m), 1.65-1.58 (1H, m), 1.52 (3H, d, J=6.0 Гц), 1.48 (3H, d, J=6.5 Гц) м.д.

Пример 22: (8S,13R)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 22 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 20.

Получение промежуточного соединения 142: [(1S)-3-[(2S)-2-[[5-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)-3-пиридил]окси]пропокси]-1-метилпропил] метансульфонат

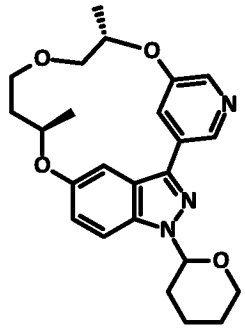


К раствору [(1S)-3-[(2S)-2-[[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-пиридил]окси]пропокси]-1-метилпропил] метансульфоната (671 мг, 1.06 ммоль) в ТГФ (5.5 мл) при 0°C добавляли TBAF (1M раствор в ТГФ) (1.06 мл, 1.06 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до КТ и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии

с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента. Целевые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением [(1S)-3-[(2S)-2-[[5-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)-3-пиридил]окси]пропокси]-1-метилпропил] метансульфоната в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: промежуточное соединение 142: $[M+H]^+$ = 520.4, t_R = 2.26 мин

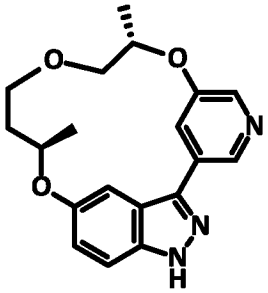
<u>Получение промежуточного соединения 143</u>: (8S,13R)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К раствору [[(1S)-3-[(2S)-2-[[5-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)-3-пиридил]окси]пропокси]-1-метилпропил] метансульфоната (435 мг, 0.73 ммоль) в метаноле (14 мл) и ТГФ (14 мл) по каплям добавляли 1М водный раствор NaOH (3.65 мл, 3.65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением (8S,13R)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде белой пены.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 424.4, t_R = 2.84 мин

<u>Получение соединения примера 22</u>: (8S,13R)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К раствору (8S,13R)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (164 мг, 0.38 ммоль) в метаноле (1.2 мл) и воде (0.2 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (368 мг, 1.93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 96 ч. Смесь охлаждали до КТ и разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и этилацетатом. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 97/3, в качестве элюента с получением (8S,13R)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде белого твердого вещества. ЯМР анализ показывал присутствие другого диастереоизомера (S,S). Перекристаллизацию выполняли из ацетонитрила. Смесь фильтровали. Вторую перекристаллизацию выполняли также из ацетонитрила. Смесь фильтровали с получением (8S,13R)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде твердого вещества.

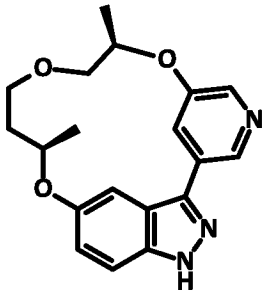
ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 340.3, t_R = 2.13 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 340.3, t_R = 2.48 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10.53 (1H, s), 9.05 (1H, d, J=1.5 Гц), 8.59-8.56 (1H, m), 8.31 (1H, d, J=2.7 Гц), 7.96 (1H, d, J=2.1 Гц), 7.49-7.46 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 4.73-4.67 (2H, m), 3.94-3.82 (2H, m), 3.62 (1H, dd, J=1.7, 10.4

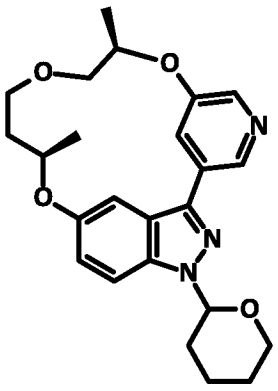
Гц), 3.54-3.47 (1H, m), 2.71-2.63 (1H, m), 1.65-1.58 (1H, m), 1.52 (3H, d, J=6.0 Гц), 1.48 (3H, d, J=6.7 Гц) м.д.

Пример 23: (8R,13R)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 23 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 20.

Получение промежуточного соединения 144: (8R,13R)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен

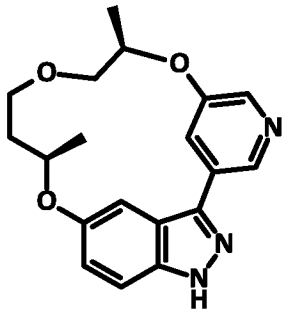


К раствору карбоната цезия (556 мг, 1.71 ммоль) в сухом ДМФА (18 мл), нагретому до 60°C, в атмосфере аргона по каплям добавляли раствор [(1S)-3-[(2R)-2-[[5-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)-3-пиридил]окси]пропокси]-1-метилпропил] метансульфоната (355 мг, 0.68 ммоль) в сухом ДМФА (18 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли водой и этилацетатом.

Слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением (8R,13R)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 424.4, t_R = 2.87 мин

<u>Получение соединения примера 23</u>: (8R,13R)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



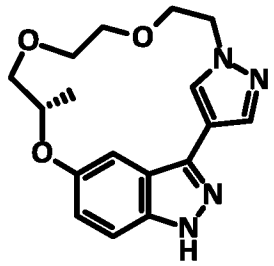
К раствору (8R,13R)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (135 мг, 0.32 ммоль) в метаноле (1 мл) и воде (0.2 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (304 мг, 1.60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до КТ и разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и этилацетатом. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 97/3, в качестве элюента с получением (8R,13R)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 340.3, t_R = 2.15 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 340.3, t_R = 2.47 мин

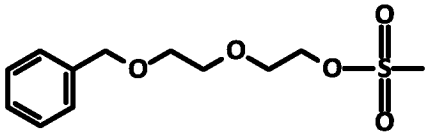
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.2 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=1.5 Гц), 8.31-8.30 (1H, m), 8.21 (1H, d, J=2.7 Гц), 7.65 (1H, d, J=1.9 Гц), 7.52 (1H, d, J=9.0 Гц), 7.00 (1H, dd, J=2.2, 9.0 Гц), 4.65-4.61 (1H, m), 4.54-4.46 (1H, m), 3.93 (1H, dd, J=6.0, 12.1 Гц), 3.72-3.68 (1H, m), 3.64-3.55 (2H, m), 2.38-2.30 (1H, m), 1.68-1.60 (1H, m), 1.39 (3H, d, J=6.1 Гц), 1.37 (3H, d, J=6.8 Гц) м.д.

Пример 24: (13S)-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 24 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

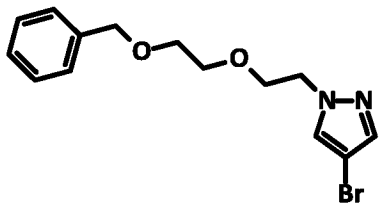
Получение промежуточного соединения 145: 2-(2-бензилоксиэтокси)этил метансульфонат



К суспензии 2-(2-бензилоксиэтокси)этанола (2 г, 10.20 ммоль) в дихлорметане (40 мл) при 0 °C добавляли триэтиламин (2.12 мл, 15.30 ммоль) и метансульфонилхлорид (0.86 мл, 11.22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном и объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl, водой и соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и растворитель упаривали при пониженном давлении с получением 2-(2-бензилоксиэтокси)этил метансульфоната в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 275.2, t_R = 2.12 мин

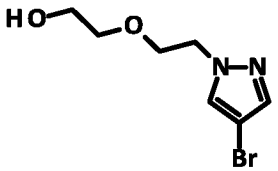
<u>Получение промежуточного соединения 146</u>: 1-[2-(2-бензилоксиэтокси)этил]-4-бромпиразол



Суспензию 4-бром-1H-пиразола (1.308 г, 8.96 ммоль), 2-(2-бензилоксиэтокси)этил метансульфоната (2.702 г, 9.86 ммоль) и карбоната цезия (3.783 г, 11.64 ммоль) в ацетонитриле (36 мл) перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 1-[2-(2-бензилоксиэтокси)этил]-4-бромпиразола в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 325.1, t_R = 2.54 мин

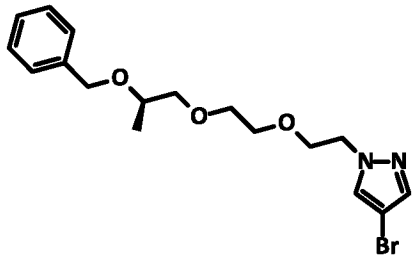
<u>Получение промежуточного соединения 147</u>: 2-[2-(4-бромпиразол-1-ил)этокси]этанол



К раствору 1-[2-(2-бензилоксиэтокси)этил]-4-бромпиразола (2.912 г, 8.96 ммоль) в этаноле (60 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (37 % водный раствор) (45 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в насыщенном водном растворе $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 2-[2-(4-бромпиразол-1-ил)этокси]этанола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 235.1-237.1, t_R = 1.40 мин

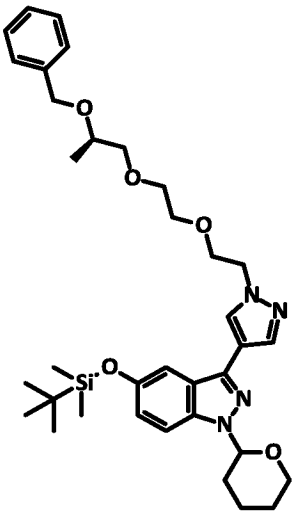
<u>Получение промежуточного соединения 148</u>: 1-[2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-4-бромпиразол



К перемешиваемому раствору 2-[2-(4-бромпиразол-1-ил)этокси]этанола (1.827 г, 7.77 ммоль) в ДМФА (45 мл) порциями добавляли гидрид натрия (60 % дисперсия в минеральном масле) (621 мг, 9.32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин и добавляли [(2R)-2-бензилоксипропил] 4-метилбензолсульфонат (промежуточное соединение 88) (2.736 г, 8.55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 3 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 97/3, в качестве элюента с получением 1-[2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-4-бромпиразола в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 383.3-385.3, t_R = 2.70 мин

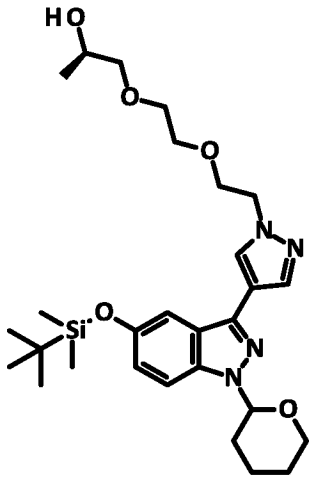
<u>Получение промежуточного соединения 149</u>: [3-[1-[2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К раствору 1-[2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-4-бромпиразола (2.103 г, 5.49 ммоль), *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (промежуточное соединение 61) (3.013 г, 6.58 ммоль) и трехзамещенного фосфата калия (3.491 г, 16.47 ммоль) в диоксане (50 мл) и воде (2 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (312 мг, 0.27 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропилбифенил (261 мг, 0.55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 150 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 98/2, в качестве элюента с получением [3-[1-[2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 635.5$, $t_R = 3.76$ мин

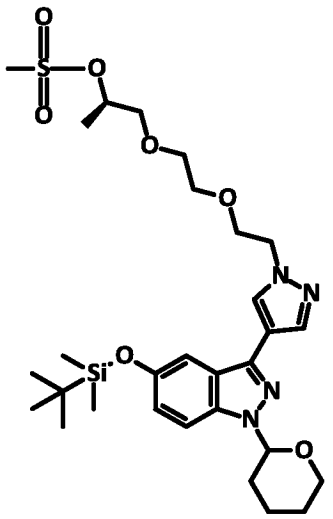
<u>Получение промежуточного соединения 150</u>: (2R)-1-[2-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]пропан-2-ол



К раствору [3-[1-[2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (1.618 г, 2.55 ммоль) в этаноле (37 мл) при КТ добавляли гидроксид палладия на угле (200 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 20/80, в качестве элюента с получением (2R)-1-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]пропан-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 545.4$, $t_R = 3.21$ мин

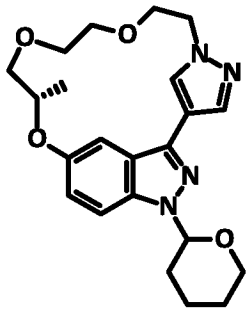
<u>Получение промежуточного соединения 151</u>: [3-[1-[2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К раствору (2R)-1-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]пропан-2-ола (858 мг, 1.58 ммоль) и триэтиламина (440 мкл, 3.16 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0 °C по каплям добавляли метансульфонилхлорид (360 мкл, 4.73 ммоль,). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением [(1R)-2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфоната в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод K: $[M+H]^+$ = 623.5, t_R = 3.36 мин

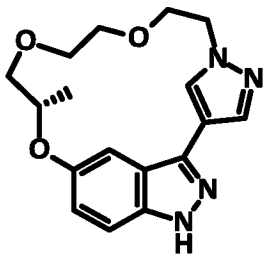
<u>Получение промежуточного соединения 152</u>: (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (1.405 г, 4.32 ммоль) в безводном ДМФА (75 мл) при 60°C по каплям добавляли [(1R)-2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфонат (900 мг, 1.44 ммоль) в ДМФА (35 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента. Целевые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 413.4, t_R = 2.54 мин

<u>Получение соединения примера 24</u>: (13S)-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К раствору (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена (348 мг, 0.84 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при КТ добавляли ТФУ (1.25 мл, 16.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч.

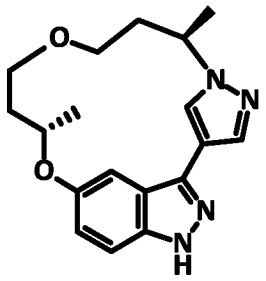
Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении Полученное в результате твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром и отфильтровывали. Собранное твердое вещество разбавляли в дихлорметане, упаривали при пониженном давлении и растирали с диэтиловым эфиром, затем собирали путем фильтрования. Эту процедуру повторяли до тех пор, пока полученное твердое вещество не становилось полностью чистым, обеспечивая образом таким (13S)-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 329.3, t_R = 1.96 мин

ЖХМС метод H: $[M+H]^+$ = 329.3, t_R = 3.01 мин

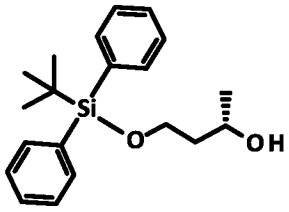
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12.74 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.82-7.79 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.8 Гц), 6.98 (1H, dd, J = 1.6, 8.8 Гц), 4.41-4.33 (3H, m), 3.90-3.87 (1H, m), 3.80-3.61 (6H, m), 3.53 (1H, dd, J = 2.2, 10.2 Гц), 1.35 (3H, d, J = 6.5 Гц) м.д.

Пример 25: (6R,12S)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



Соединение примера 25 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

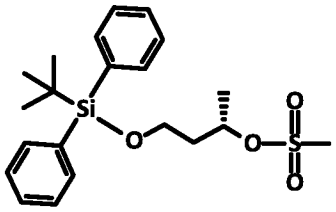
Получение промежуточного соединения 153: (2S)-4-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]бутан-2-ол



К раствору (3S)-бутан-1,3-диола (5.05 г, 56.04 ммоль) в ТГФ (277 мл) добавляли имидазол (7.63 г, 112.07 ммоль) и *трет*-бутилдифенилхлорсилан (14.572 мл, 56.04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Добавляли воду и этилацетат, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением (2S)-4-[(*трет*-бутилдифенилсилил)окси]бутан-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 329.3, t_R = 3.36 мин

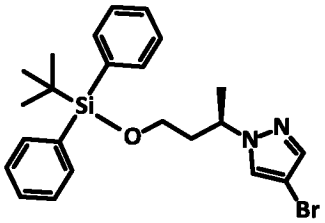
<u>Получение промежуточного соединения 154</u>: [(1S)-3-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпропил] метансульфонат



К раствору (2S)-4-[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксибутан-2-ола (1.515 г, 4.619 ммоль) и триэтиламина (1.288 мл, 9.238 ммоль) в сухом дихлорметане (32 мл) при 0°C по каплям добавляли метансульфонилхлорид (0.465 мл, 6.005 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили водой. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1S)-3-[*трет*-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпропил] метансульфоната в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод L: $[M+H]^+$ = 407.4, t_R = 3.46 мин

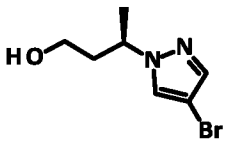
Получение промежуточного соединения 155: [(3R)-3-(4-бромпиразол-1-ил)бутокси]-трет-бутилдифенилсилан



К суспензии 4-бром-1H-пиразола (562 мг, 3.849 ммоль) и карбоната цезия (1.881 г, 5.774 ммоль) в сухом ацетонитриле (25 мл) при КТ добавляли [(1S)-3-[*трет*-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпропил] метансульфонат (1.875 г, 4.619 ммоль) в сухом ацетонитриле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и добавляли этилацетат и воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением [(3R)-3-(4-бромпиразол-1-ил)бутокси]-*трет*-бутилдифенилсилана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 457.1-459.1, t_R = 3.84 мин

Получение промежуточного соединения 156: (3R)-3-(4-бромпиразол-1-ил)бутан-1-ол

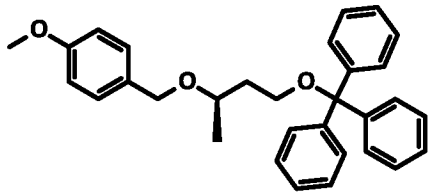


К раствору [(3R)-3-(4-бромпиразол-1-ил)бутокси]-*трет*-бутилдифенилсилана (1.675 г, 3.673 ммоль) в сухом ТГФ (8 мл) добавляли TBAF (1M раствор в ТГФ) (4.04 мл, 4.04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Добавляли ледяную воду, и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с

силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением (3R)-3-(4-бромпиразол-1-ил)бутан-1-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 219.1-221.1, t_R = 1.77 мин

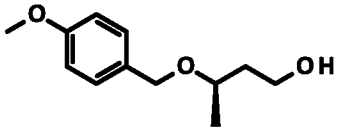
<u>Получение промежуточного соединения 157</u>: 1-метокси-4-[[(1R)-1-метил-3-тритилоксипропокси]метил]бензол



К раствору (2R)-4-тритилоксибутан-2-ола (промежуточное соединение 126) (5.89 г, 17.73 ммоль) в сухом ДМФА (30 мл) при 0°C по каплям добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в масле) (1.064 г, 26.60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. По каплям добавляли раствор 4-метоксибензилхлорида (5 г, 31.92 ммоль) в сухом ДМФА (4 мл), и суспензию перемешивали при КТ в течение 48 ч. Реакционную смесь гасили водой и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением 1-метокси-4-[[(1R)-1-метил-3-тритилоксипропокси]метил]бензола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+Na]^+$ = 475.2, t_R = 3.69 мин

<u>Получение промежуточного соединения 158</u>: (3R)-3-[(4-метоксифенил)метокси]бутан-1-ол

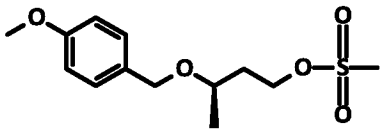


Раствор 1-метокси-4-[[(1R)-1-метил-3-тритилоксипропокси]метил]бензола (7.407 г, 16.38 ммоль) в смеси воды (19.5 мл), уксусной кислоты (26 мл) и

метанола (19.5 мл) нагревали до 50°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали, промывали водой и циклогексаном. Фильтрат экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением (3R)-3-[(4-метоксифенил)метокси]бутан-1-ола в виде бесцветной жидкости.

ЖХМС метод F: $[M+Na]^+$ = 233.1, t_R = 2.02 мин

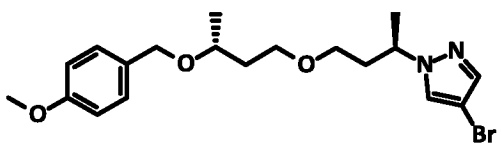
<u>Получение промежуточного соединения 159</u>: [(3R)-3-[(4-метоксифенил)метокси]бутил] метансульфонат



К раствору (3R)-3-[(4-метоксифенил)метокси]бутан-1-ола (950 мг, 4.52 ммоль) и триэтиламина (1.26 мл, 9.04 ммоль) в сухом дихлорметане (31 мл) при 0°C по каплям добавляли метансульфонилхлорид (455 мкл, 5.88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали водой, затем соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(3R)-3-[(4-метоксифенил)метокси]бутил] метансульфоната в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+Na]^+$ = 311.1., t_R = 2.43 мин

<u>Получение промежуточного соединения 160</u>: 4-бром-1-[(1R)-3-[(3R)-3-[(4-метоксифенил)метокси]бутокси]-1-метилпропил]пиразол

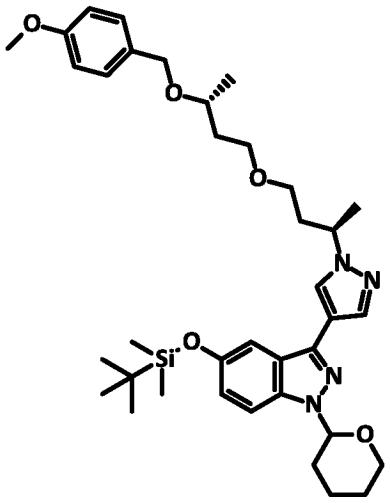


К раствору (3R)-3-(4-бромпиразол-1-ил)бутан-1-ола (706 мг, 3.22 ммоль) в сухом ДМФА (25 мл) при 0°C порциями добавляли гидрид натрия (60%

дисперсия в масле) (193 мг, 4.83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. По каплям добавляли раствор [(3R)-3-[(4-метоксифенил)метокси]бутил] метансульфоната (1.26 г, 4.38 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 72 ч. Добавляли воду, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол (3-1)), от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 4-бром-1-[(1R)-3-[(3R)-3-[(4-метоксифенил)метокси]бутокси]-1-метилпропил]пиразола в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод L: $[M+H]^+$ = 411.3413.3, t_R = 3.02 мин

<u>Получение промежуточного соединения 161</u>: трет-бутил-[3-[1-[(1R)-3-[(3R)-3-[(4-метоксифенил)метокси]бутокси]-1-метилпропил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксидиметилсилан

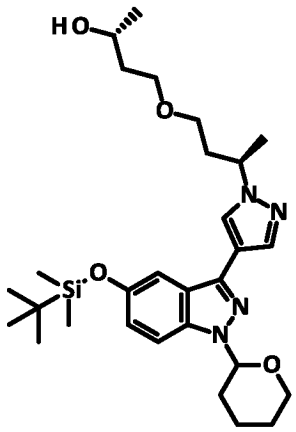


К суспензии 4-бром-1-[(1R)-3-[(3R)-3-[(4-метоксифенил)метокси]бутокси]-1-метилпропил]пиразола (1.069 г, 2.60 ммоль), *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (промежуточное соединение 61) (1.549 г, 3.38 ммоль), трехзамещенного фосфата калия (1.657 г, 7.80 ммоль) и XPhos (124 мг, 0.26 ммоль) в диоксане (22.5 мл) и воде (7.5 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (150 мг, 0.130 ммоль). Реакционную

смесь перемешивали при 90°C при микроволновом облучении в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали этилацетатом. Добавляли воду, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением *трет*-бутил-[3-[1-[(1R)-3-[(3R)-3-[(4-метоксифенил)метокси]бутокси]-1-метилпропил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксидиметилсилана в виде бледно-оранжевого/коричневого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 663.4, t_R = 3.92 мин

<u>Получение промежуточного соединения 162</u>: (2R)-4-[(3R)-3-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]бутокси]бутан-2-ол

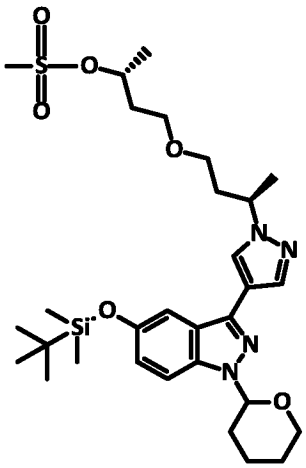


К раствору *трет*-бутил-[3-[1-[(1R)-3-[(3R)-3-[(4-метоксифенил)метокси]бутокси]-1-метилпропил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксидиметилсилана (933 мг, 1.409 ммоль) в метаноле (35 мл) при КТ добавляли палладий на угле (93 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 32 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол (3-1)), от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением (2R)-4-[(3R)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-

тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]бутокси]бутан-2-ола в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 543.3, t_R = 3.43 мин

<u>Получение промежуточного соединения 163</u>: [(1R)-3-[(3R)-3-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]бутокси]-1-метилпропил] метансульфонат

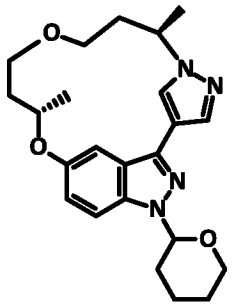


К раствору (2R)-4-[(3R)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]бутокси]бутан-2-ола (480 мг, 0.886 ммоль) и триэтиламина (247 мкл, 1.772 ммоль) в сухом дихлорметане (19 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (89 мкл, 1.152 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество метансульфонилхлорида (14 мкл, 0.177 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили соляным раствором и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1R)-3-[(3R)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]бутокси]-1-метилпропил] метансульфоната в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 621, t_R = 5.49 мин

<u>Получение промежуточного соединения 164</u>: (6R,12S)-6,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-

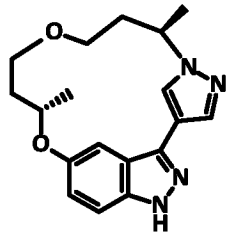
тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (873 мг, 2.68 ммоль) в сухом ДМФА (200 мл) при 90°C по каплям добавляли [(1R)-3-[(3R)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]бутокси]-1-метилпропил] метансульфонат (415 мг, 0.670 ммоль) в сухом ДМФА (200 мл). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч и при КТ в течение 16 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении, затем разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 98/2, в качестве элюента с получением (6R,12S)-6,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде желтого масла.

ЖХМС метод J: [M+H]+ = 411.3, tR = 4.20 мин

<u>Получение соединения примера 25</u>: (6R,12S)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



К раствору (6R,12S)-6,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-

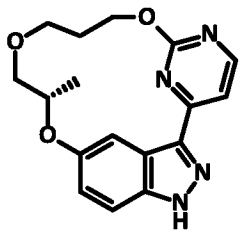
гексаена (32 мг, 0.078 ммоль) в метаноле (4.6 мл) и воде (0.6 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (74 мг, 0.390 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 4 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Смесь разбавляли этилацетатом и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол (3-1)), от 100/0 до 60/40, в качестве элюента. Полученное в результате твердое вещество растирали с горячим диизопропиловым эфиром, отфильтровывали и сушили с получением (6R,12S)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 327.3, t_R = 2.25 мин

ЖХМС метод H: $[M+H]^+$ = 327.2, t_R = 2.26 мин

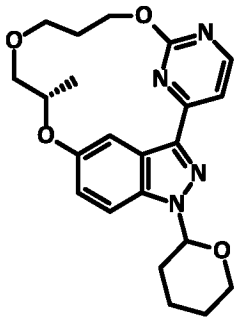
^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.79 (1H, s), 7.80 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.41-7.39 (1H, d), 7.02-7.00 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Гц), 4.79-4.71 (1H, m), 4.62-4.55 (1H, m), 3.85-3.80 (1H, m), 3.77-3.71 (1H, m), 3.67-3.59 (2H, m), 2.62-2.56 (1H, m), 2.38-2.29 (1H, m), 2.28-2.20 (1H, m), 1.63 (3H, d), 1.61-1.55 (1H, m), 1.46 (3H, d, J=5.9 Гц) м.д.

Пример 26: (13S)-13-метил-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 26 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме C, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 7.

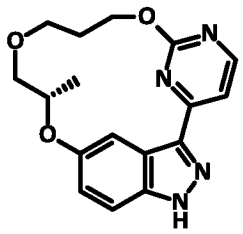
<u>Получение промежуточного соединения 165</u>: (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К продутому азотом в течение 5 минут раствору 3-[2-[3-[(2R)-2-гидроксипропокси]пропокси]пиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола (240 мг, 0.560 ммоль) в сухом толуоле (28 мл) добавляли (трибутилфосфоранилиден)ацетонитрил (220 мкл, 0.840 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 мин и перемешивали при 150°C в течение 2 ч при микроволновом облучении. Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Остаток разбавляли этилацетатом и промывали водой и соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 1000 до 60/40, в качестве элюента с получением (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 411.0, t_R = 1.135 мин

<u>Получение соединения примера 26</u>: (13S)-13-метил-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



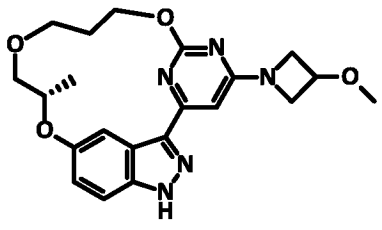
HCl (4M раствор в диоксане) (9.75 мл) добавляли к (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаену (80 мг, 0.195 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 63 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток подщелачивали до pH=8, используя насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением (13S)-13-метил-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод E: $[M+H]^+$ = 327.1, t_R = 3.036 мин

ЖХМС метод D: $[M+H]^+$ = 327.1, t_R = 3.506 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.62 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.58 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.49 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.05 (dd, J = 8.9, 2.3 Гц, 1H), 5.18 (ddd, J = 12.2, 10.9, 4.5 Гц, 1H), 4.42-4.28 (m, 2H), 3.78 (dd, J = 9.8, 6.5 Гц, 1H), 3.69-3.54 (m, 2H), 3.44 (dd, J = 9.8, 3.5 Гц, 1H), 2.43-2.27 (m, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.32 (d, J = 6.5 Гц, 3H) м.д.

<u>Пример 27</u>: (13S)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-13-метил-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21) гептаен



Соединение примера 27 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме E, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 19.

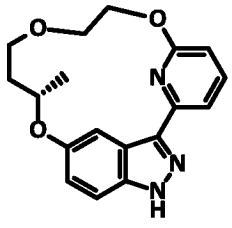
К раствору ТФУ (3 мл) в дихлорметане (3 мл) добавляли (13S)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен (300 мг, 0.605 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток подщелачивали до pH=8, используя насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 40/60, в качестве элюента с получением (13S)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-13-метил-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)гептаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод E: $[M+H]^+$ = 412.2, t_R = 3.195 мин

ЖХМС метод D: $[M+H]^+$ = 412.1, t_R = 3.623 мин

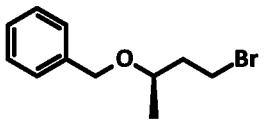
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.38 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=2.1 Гц), 7.47-7.43 (1H, m), 7.03-6.99 (1H, m), 6.74 (1H, m), 5.77 (1H, m), 5.15-5.06 (1H, m), 4.39-4.19 (4H, m), 3.88 (2H, d, J=9.3 Гц), 3.77 (1H, dd, J=6.3, 9.7 Гц), 3.65-3.54 (2H, m), 3.40 (1H, dd, J=3.9, 9.7 Гц), 3.26 (s, 3H), 2.41-2.27 (1H, m), 1.81-1.73 (1H, m), 1.32 (3H, d, J=6.5 Гц) м.д.

<u>Пример 28</u>: (13S)-13-метил-7,10,14-триокса-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 28 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

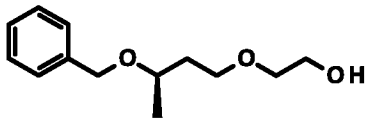
<u>Получение промежуточного соединения 166</u>: [(1R)-3-бром-1-метилпропокси]метилбензол



К раствору (3R)-3-бензилоксибутан-1-ола (промежуточное соединение 128) (4.5 г, 24.97 ммоль) и трифенилфосфина (7.21 г, 27.47 ммоль) в дихлорметане (140 мл) при 0°C по каплям добавляли тетрахлорид углерода (9.11 г, 27.47 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением [(1R)-3-бром-1-метилпропокси]метилбензола в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 7.40-7.29 (5H, m), 4.64 (1H, d, J = 11.4 Гц), 4.48 (1H, d, J = 11.4 Гц), 3.82-3.74 (1H, m), 3.62-3.49 (2H, m), 2.20-2.09 (1H, m), 2.03-1.94 (1H, m), 1.27-1.25 (3H, m) м.д.

<u>Получение промежуточного соединения 167</u>: 2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этанол

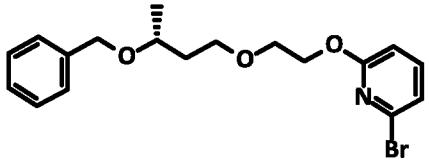


К суспензии гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (362 мг, 9.042 ммоль) в ДМФА (40 мл) при 0°C добавляли этиленгликоль (4.6 мл, 82.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин, затем охлаждали до 0°C. По каплям добавляли раствор [(1R)-3-бром-1-метилпропокси]метилбензола (2 г, 8.22 ммоль) в ДМФА (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем при КТ в течение ночи. Смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и выливали в этилацетат. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси

циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением 2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этанола в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 7.35-7.33 (5H, m), 4.58-4.51 (2H, m), 4.40 (1H, d, J=12.0 Гц), 3.65-3.58 (1H, m), 3.52-3.43 (4H, m), 3.39-3.34 (2H, m), 1.79-1.59 (2H, m), 1.16-1.14 (3H, m) м.д.

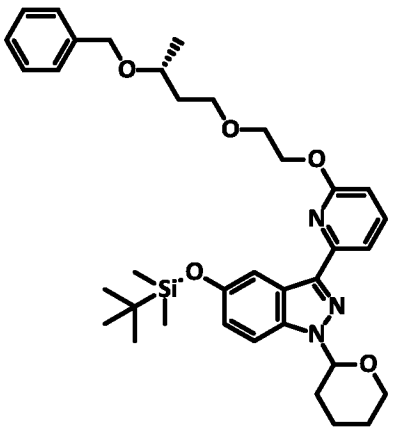
<u>Получение промежуточного соединения 168</u>: 2-[2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этокси]-6-бромпиридин



К раствору 6-бромпиридин-2-ола (375 мг, 2.16 ммоль), 2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этанола (628 мг, 2.8 ммоль) и трифенилфосфина (848 г, 3.23 ммоль) в сухом ТГФ (15 мл) в атмосфере аргона добавляли DIAD (637 мкл, 3.23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 2-[2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этокси]-6-бромпиридина в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 380.1-382.2, t_R = 3.23 мин

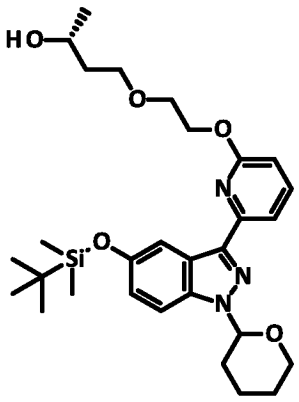
<u>Получение промежуточного соединения 169</u>: [3-[6-[2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этокси]-2-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К дегазированному раствору *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (промежуточное соединение 61) (940 мг, 2.05 ммоль), 2-[2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этокси]-6-бромпиридина (650 мг, 1.71 ммоль) и трехзамещенного фосфата калия (1.09 г, 5.13 ммоль) в диоксане (30 мл) и воде (3 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (98 мг, 0.0855 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат разбавляли водой и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением [3-[6-[2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этокси]-2-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод M: $[M+H]^+$ = 632.4, t_R = 6.05 мин

<u>Получение промежуточного соединения 170</u>: (2R)-4-[2-[[6-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-пиридил]окси]этокси]бутан-2-ол

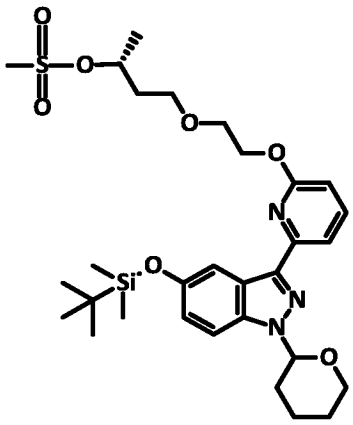


К раствору [3-[6-[2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этокси]-2-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (801 мг, 1.27 ммоль) в метаноле (20 мл) при КТ добавляли 10% Pd/C (80 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением (2R)-4-[2-[[6-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-

тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-пиридил]окси]этокси]бутан-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 542.3, t_R = 3.69 мин

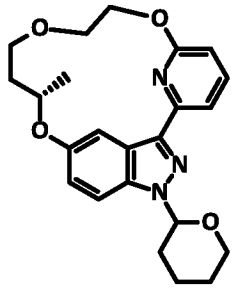
Получение промежуточного соединения 171: [(1R)-3-[2-[[6-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-пиридил]окси]этокси]-1-метилпропил] метансульфонат



К раствору (2R)-4-[2-[[6-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-пиридил]окси]этокси]бутан-2-ола (607 мг, 1.12 ммоль) и триэтиламина (313 мкл, 2.24 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (113 мкл, 1.46 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь разбавляли соляным раствором и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением [(1R)-3-[2-[[6-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-пиридил]окси]этокси]-1-метилпропил] метансульфоната в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод M: $[M+H]^+$ = 620.3, t_R = 4.95 мин

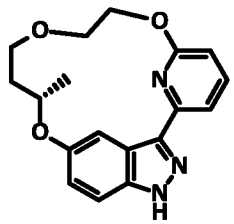
Получение промежуточного соединения 172: (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К суспензии гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (111 мг, 2.78 ммоль) в безводном ДМФА (290 мл) при КТ по каплям добавляли [(1R)-3-[2-[[6-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-пиридил]окси]этокси]-1-метилпропил] метансульфонат (574 мг, 0.93 ммоль) в ДМФА (290 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и твердое вещество растирали с водой. Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили при пониженном давлении с получением (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде розового порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 410.3, t_R = 3.45 мин

<u>Получение примера 28</u>: (13S)-13-метил-7,10,14-триокса-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К раствору (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (304 мг, 0.74 ммоль) в метаноле (31 мл) и воде (4.6 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (707 мг, 3.71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем медленного добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Остаток разбавляли этилацетатом и слои разделяли. Водный слой экстрагировали

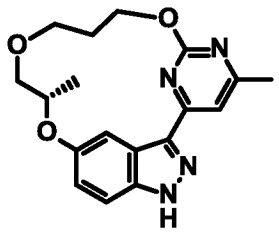
этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента. Полученное в результате твердое вещество кристаллизовали из диизопропилового эфира с получением (13S)-13-метил-7,10,14-триокса-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде порошка.

ЖХМС метод L: $[M+H]^+$ = 326.3, t_R = 2.75 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 326.3, t_R = 2.72 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 13.24 (1H, s), 8.15 (1H, d, J=2.1 Гц), 7.80-7.77 (2H, m), 7.49-7.46 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 6.75-6.72 (1H, m), 5.06-4.99 (1H, m), 4.69-4.62 (1H, m), 4.26-4.14 (2H, m), 3.75-3.60 (3H, m), 2.41-2.34 (1H, m), 1.40-1.37 (4H, m) м.д.

Пример 29: (13S)-4,13-диметил-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 29 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме A, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 19.

HCl (4M раствор в диоксане) (22.05 мл) добавляли к (13S)-4,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаену (187 мг, 0.441 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток подщелачивали до pH=8, используя насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при

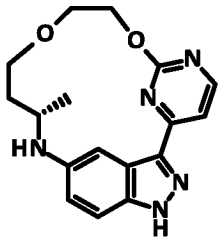
пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением (13S)-4,13-диметил-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод E: $[M+H]^+$ = 341.1, t_R = 3.153 мин

ЖХМС метод D: $[M+H]^+$ = 341.1, t_R = 3.607 мин

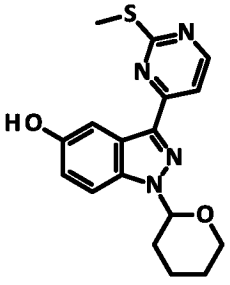
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 13.56 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.03 (dd, J = 8.9, 2.3 Гц, 1H), 5.16 (td, J = 11.6, 4.5 Гц, 1H), 4.40-4.25 (m, 2H), 3.77 (dd, J = 9.8, 6.4 Гц, 1H), 3.67-3.52 (m, 2H), 3.42 (dd, J = 9.8, 3.6 Гц, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.39-2.26 (m, 1H), 1.80 (q, J = 12.9, 9.0 Гц, 1H), 1.32 (d, J = 6.5 Гц, 3H) м.д.

Пример 30: (13S)-13-метил-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 30 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме E.

Получение промежуточного соединения 173: 3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ол

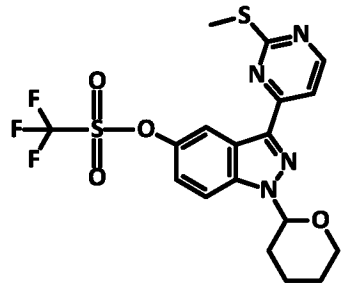


К раствору *трет*-бутилдиметил-[3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксисилана (промежуточное соединение 62)

(3.57 г, 7.817 ммоль) в ТГФ (25 мл) при 0°С в атмосфере азота добавляли TBAF (1М в ТГФ раствор) (11.725 мл, 11.725 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола в виде оранжево-розового твердого вещества.

ЖХМС метод В: $[M+H]^+ = 343.0$, $t_R = 0.908$ мин

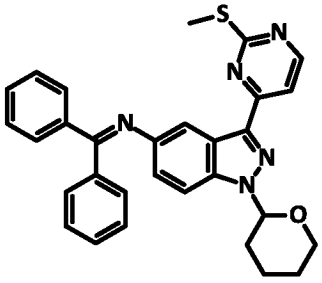
<u>Получение промежуточного соединения 174</u>: [3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил] трифторметансульфонат



К раствору 3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола (2.56 г, 7.476 ммоль) и триэтиламина (10.39 мл, 74.76 ммоль) в сухом дихлорметане (37 мл) при 0°С в атмосфере азота добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (2.52 мл, 14.95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Добавляли воду, и смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100:0 до 85:15, в качестве элюента с получением [3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]трифторметансульфоната в виде песочного твердого вещества.

ЖХМС метод В: $[M+H]^+ = 474.9$, $t_R = 1.338$ мин

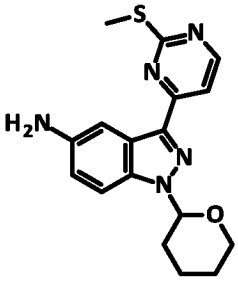
<u>Получение промежуточного соединения 175</u>: N-[3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-1,1-дифенилметанимин



К раствору [3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил] трифторметансульфоната (2.13 г, 4.50 ммоль), карбоната цезия (2.93 г, 9.00 ммоль) и дифенилметанимина (1.51 мл, 9.00 ммоль) в диоксане (24 мл) добавляли ацетат палладия(II) (202 мг, 0.901 ммоль) и Binap (56 мг, 0,09 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 5 мин и перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и добавляли воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100:0 до 90:10, в качестве элюента с получением N-[3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-1,1-дифенилметанимина в виде желтой пены.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 506.0, t_R = 1.405 мин

<u>Получение промежуточного соединения 176</u>: 3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-амин

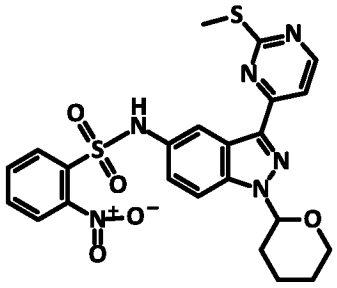


Смесь N-[3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-1,1-дифенилметанимина (1.67 г, 3.30 ммоль), 10 мас.% Pd/C

(334 мг) и формиата аммония (4.166 г, 66.06 ммоль) нагревали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 40/60, в качестве элюента с получением 3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-амина в виде желтой пены.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+ = 342.0$, $t_R = 0.765$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 177</u>: N-[3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-2-нитробензолсульфонамид

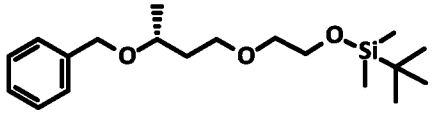


К раствору 3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-амина (488 мг, 1.429 ммоль) в диоксане (7 мл) добавляли пиридин (231 мкл, 2.85 ммоль) и DMAP (17 мг, 0.143 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C. Добавляли 2-нитробензолсульфонилхлорид (475 мг, 2.143 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водную фазу экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с гептаном, отфильтровывали и сушили с получением N-[3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-2-нитробензолсульфонамида в виде бежевого твердого

вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 526.9, t_R = 1.101 мин

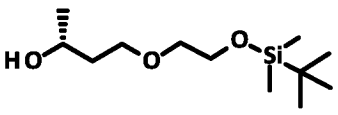
<u>Получение промежуточного соединения 178</u>: 2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этокси-трет-бутилдиметилсилан



К раствору (R)-3-(бензилокси)бутан-1-ола (промежуточное соединение 128) (11.16 г, 61.914 ммоль) в сухом ТГФ (186.0 мл) при 0°C и в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (7.43 г, 185.742 ммоль, 60% в минеральном масле), и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли 2-бромэтокси-*трет*-бутилдиметилсилан (15.87 мл, 74.297 ммоль) в сухом ТГФ (124.0 мл), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли этилацетатом и гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и промывали соляным раствором (x3). Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем, используя градиент *н*-гептана/этилацетата (от 99:1 до 90:10) в качестве элюентов. Целевые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этокси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде желтого масла.

ЖХМС метод E: $[M+H]^+$ = 339.2, t_R = 5.151 мин

<u>Получение промежуточного соединения 179</u>: (R)-4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)бутан-2-ол

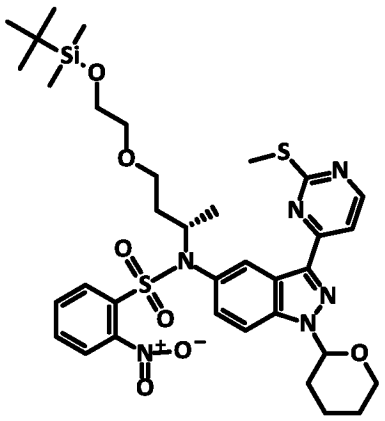


К раствору 2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этокси-*трет*-бутилдиметилсилана (3.5 г, 10.33 ммоль) в этилацетате (50 мл) добавляли 10 мас.% палладий на угле (700 мг, 20% мас./мас.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку

целита, промывали этилацетатом и растворитель упаривали при пониженном давлении с получением (R)-4-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этокси)бутан-2-ола в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 249.1, t_R = не обнаружено

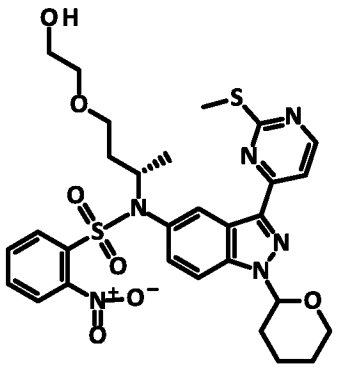
<u>Получение промежуточного соединения 180</u>: N-[(1S)-3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтокси]-1-метилпропил]-N-[3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-2-нитробензолсульфонамид



К раствору N-[3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-2-нитробензолсульфонамида (промежуточное соединение 177) (515 мг, 0.978 ммоль) в сухом ТГФ (9 мл) в атмосфере азота добавляли (R)-4-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этокси)бутан-2-ол (промежуточное соединение 179) (292 мг, 1.174 ммоль) и трифенилфосфин (513 мг, 1.956 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и по каплям добавляли диизопропил азодикарбоксилат (384 мкл, 1.956 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 75/25, в качестве элюента с получением N-[(1S)-3-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтокси]-1-метилпропил]-N-[3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-2-нитробензолсульфонамида в виде оранжево-розового твердого вещества.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 757.0, t_R = 1.573 мин

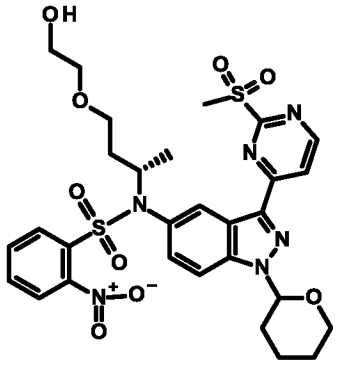
<u>Получение промежуточного соединения 181</u>: N-[(1S)-3-(2-гидроксиэтокси)-1-метилпропил]-N-[3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-2-нитробензолсульфонамид



К раствору N-[(1S)-3-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтокси]-1-метилпропил]-N-[3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-2-нитробензолсульфонамида (850 мг, 1.123 ммоль) в ТГФ (11 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли TBAF (1M раствор в ТГФ) (1.348 мл, 1.348 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 40/60, в качестве элюента с получением N-[(1S)-3-(2-гидроксиэтокси)-1-метилпропил]-N-[3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-2-нитробензолсульфонамида в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+ = 643.0$, $t_R = 1.128$ мин

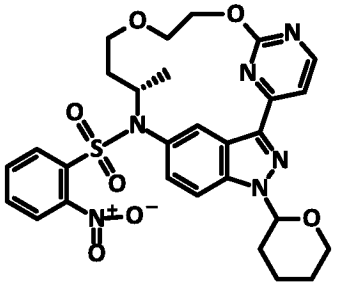
<u>Получение промежуточного соединения 182</u>: N-[(1S)-3-(2-гидроксиэтокси)-1-метилпропил]-N-[3-(2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-2-нитробензолсульфонамид



К раствору N-[(1S)-3-(2-гидроксиэтокси)-1-метилпропил]-N-[3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-2-нитробензолсульфонамида (425 мг, 0.661 ммоль) в дихлорметане (6 мл) при 0°C добавляли 3-хлорпербензойную кислоту (380 мг, 1.652 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 48 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном и фильтровали. Фильтрат промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 0/100, в качестве элюента с получением N-[(1S)-3-(2-гидроксиэтокси)-1-метилпропил]-N-[3-(2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-2-нитробензолсульфонамида в виде белой пены.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 674.9, t_R = 0.946 мин

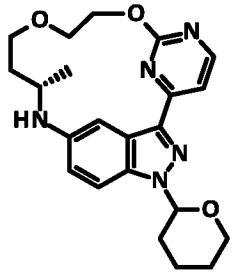
<u>Получение промежуточного соединения 183</u>: (13S)-13-метил-14-(2-нитробензолсульфонил)-19-(оксан-2-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К раствору гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (41 мг, 1.023 ммоль) в сухом ТГФ (17 мл) при 60°C в атмосфере азота по каплям добавляли раствор N-[(1S)-3-(2-гидроксиэтокси)-1-метилпропил]-N-[3-(2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]-2-нитробензолсульфонамида (230 мг, 0.341 ммоль) в сухом ТГФ (17 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до 0°C, разбавляли этилацетатом и гасили водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 40/60, в качестве элюента с получением (13S)-13-метил-14-(2-нитробензолсульфонил)-19-(оксан-2-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде желтоватого твердого вещества.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 595.0, t_R = 1.152 мин

<u>Получение промежуточного соединения 184</u>: (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен

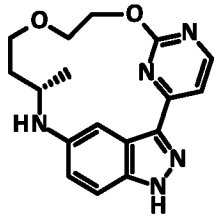


К суспензии (13S)-13-метил-14-(2-нитробензолсульфонил)-19-(оксан-2-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (140 мг, 0.235 ммоль) и карбоната цезия (230 мг, 0.705 ммоль) в ДМФА (33 мл) при 0°C добавляли тиофенол (72 мкл, 0.705 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и 1 н. водным раствором NaOH. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с

силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 410.1, t_R = 1.028 мин

<u>Получение соединения примера 30</u>: (13S)-13-метил-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К раствору (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (48 мг, 0.097 ммоль) в дихлорметане (750 мкл) при 0°C добавляли ТФУ (0.75 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и упаривали совместно с метанолом. Полученное в результате твердое вещество разбавляли дихлорметаном, охлаждали до 0°C и нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением (13S)-13-метил-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде твердого вещества.

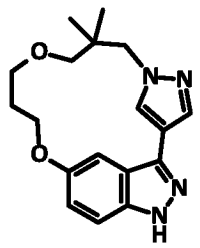
ЖХМС метод E: $[M+H]^+$ = 411.1, t_R = 2.409 мин

ЖХМС метод D: $[M+H]^+$ = 411.1, t_R = 3.355 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 13.12 (s, 1H), 7.53 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.31 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 6.85 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.41 (d, J = 6.5 Гц, 1H), 4.89 (td, J = 10.4, 5.3 Гц, 1H), 4.35 (tt, J = 6.2, 3.9 Гц, 1H), 4.30-4.17 (m, 3H), 4.10

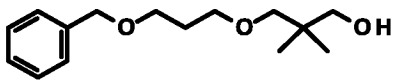
(td, J = 10.6, 5.1 Гц, 1H), 3.85 (dd, J = 9.7, 3.8 Гц, 2H), 3.72 (td, J = 11.9, 2.5 Гц, 1H), 3.69-3.55 (m, 1H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.47-2.38 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.5 Гц, 3H), 1.01-0.89 (m, 1H) м.д.

Пример 31: 7,7-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



Соединение примера 31 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

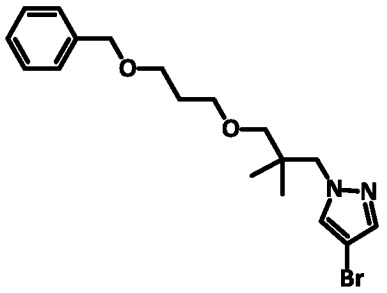
Получение промежуточного соединения 185: 3-(3-(бензилокси)пропокси)-2,2-диметилпропан-1-ол



К раствору 2,2-диметилпропан-1,3-диола (4.95 г, 47.53 ммоль) в сухом ДМФА (75 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (2.016 г, 50.41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли 3-бромпропоксиметилбензол (3.3 г, 14.403 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и водой. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 85/15, в качестве элюента с получением 3-(3-(бензилокси)пропокси)-2,2-диметилпропан-1-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 253.1, t_R = 0.886 мин

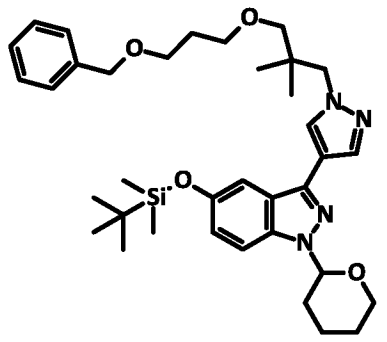
<u>Получение промежуточного соединения 186</u>: 1-(3-(3-(бензилокси)пропокси)-2,2-диметилпропил)-4-бромпиразол



К раствору 4-бромпиразола (1.60 г, 10.89 ммоль) и 3-(3-(бензилокси)пропокси)-2,2-диметилпропан-1-ола (2.5 г, 9.90 ммоль) в сухом толуоле (30 мл) добавляли (трибутилфосфоранилиден)ацетонитрил (3.89 мл, 14.85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 150°C в течение 2 ч при микроволновом облучении. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением 1-(3-(3-(бензилокси)пропокси)-2,2-диметилпропил)-4-бромпиразола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод E: $[M+H]^+$ = 381.1, t_R = 4.48 мин

<u>Получение промежуточного соединения 187</u>: [3-[1-[3-(3-бензилоксипропокси)-2,2-диметилпропил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан

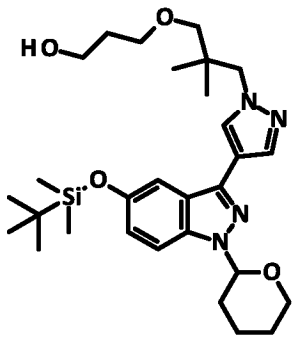


К дегазированному раствору *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (промежуточное соединение 61) (1 г, 2.18 ммоль), 1-[3-(3-бензилоксипропокси)-2,2-диметилпропил]-4-бромпиразола (995 мг, 2.62 ммоль) и трехзамещенного

фосфата калия (1.386 г, 6.54 ммоль) в диоксане (22 мл) и воде (0.5 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (127 мг, 0.11 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропилбифенил (105 мг, 0.22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 150°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 98/2, в качестве элюента с получением [3-[1-[3-(3-бензилоксипропокси)-2,2-диметилпропил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде зеленого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 633.4$, $t_R = 3.98$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 188</u>: 3-[3-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2,2-диметилпропокси]пропан-1-ол

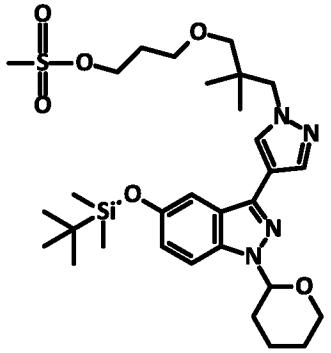


К раствору [3-[1-[3-(3-бензилоксипропокси)-2,2-диметилпропил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (1.07 г, 1.69 ммоль) в этаноле (25 мл) при КТ добавляли гидроксид палладия на угле (160 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 20/80, в качестве элюента с получением 3-[3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-

тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2,2-диметилпропокси]пропан-1-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 543.3, t_R = 3.54 мин

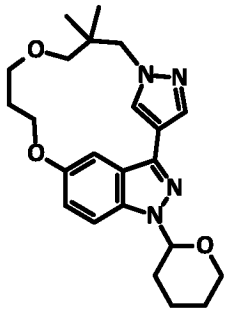
<u>Получение промежуточного соединения 189</u>: 3-[3-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2,2-диметилпропокси]пропил метансульфонат



К раствору 3-[3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2,2-диметилпропокси]пропан-1-ола (700 мг, 1.29 ммоль) и триэтиламина (360 мкл, 2.58 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при 0°C по каплям добавляли метансульфонилхлорид (120 мкл, 1.67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с обеспечением 3-[3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2,2-диметилпропокси]пропил метансульфоната в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 621.3, t_R = 3.59 мин

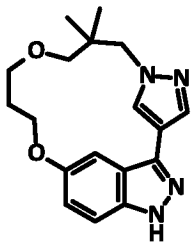
<u>Получение промежуточного соединения 190</u>: 7,7-диметил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (1.257 г, 3.87 ммоль) в безводном ДМФА (250 мл) при 80°C по каплям добавляли 3-[3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2,2-диметилпропокси]пропил метансульфонат (800 мг, 1.29 ммоль) в ДМФА (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью фильтрования через короткую набивку силикагеля, элюируя смесью дихлорметан/метанол 96/4 в качестве элюента с получением 7,7-диметил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 411.3, t_R = 2.90 мин

<u>Получение соединения примера 31</u>: 7,7-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



К раствору 7,7-диметил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена (426 мг, 1.04 ммоль) в метаноле (58 мл) и воде (7.5 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (987 мг, 5.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 4 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем медленного добавления

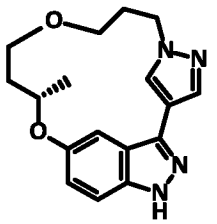
насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Полученную в результате суспензию разбавляли этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента с получением 7,7-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод E: $[M+H]^+$ = 327.2, t_R = 2.39 мин

ЖХМС метод D: $[M+H]^+$ = 327.3, t_R = 2.26 мин

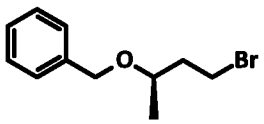
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 12.71 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.44-7.39 (2H, m), 6.95 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 4.27 (2H, d, J = 8.0 Гц), 4.20 (2H, s), 3.58 (2H, d, J = 5.2 Гц), 3.30 (2H, s), 2.13-2.05 (2H, m), 0.87 (6H, s) м.д.

Пример 32: (12S)-12-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



Соединение примера 32 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

Получение промежуточного соединения 191: [(1R)-3-бром-1-метилпропокси]метилбензол

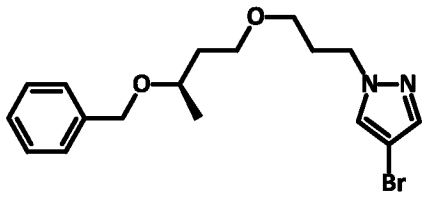


К раствору (3R)-3-бензилоксибутан-1-ола (промежуточное соединение 128) (1.600 г, 8.88 ммоль) и PPh_3 (2.562 г, 9.77 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C по каплям добавляли CBr_4 (3.239 г, 9.77 ммоль) в дихлорметане (10 мл).

Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной (40 г силикагеля, Macherey Nagel) флэш-хроматографии (циклогексан/этилацетат, от 100:0 до 80:20). Целевые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением [(1R)-3-бром-1-метилпропокси]метилбензола в виде бесцветной жидкости.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 7.42-7.26 (5H, m), 4.64 (1H, d, J=11.4 Гц), 4.50-4.46 (1H, d, J=11.4 Гц), 3.82-3.74 (1H, m), 3.62-3.49 (2H, m), 2.18-1.94 (2H, m), 1.27-1.25 (3H, d, J=6.1 Гц) м.д.

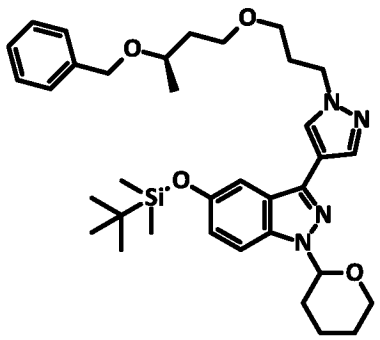
<u>Получение промежуточного соединения 192</u>: 1-[3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропил]-4-бромпиразол



К раствору 3-(4-бромпиразол-1-ил)пропан-1-ола (900 мг, 4.39 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) при 0°C порциями добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (211 мг, 5.27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин, затем по каплям добавляли [(1R)-3-бром-1-метилпропокси] метилбензол (1.12 г, 4.61 ммоль) в ДМФА (5 мл) при -40°C. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и затем гасили путем добавления этанола. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли соляным раствором и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 1-[3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропил]-4-бромпиразола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 367.1-369.1, t_R = 2.99 мин

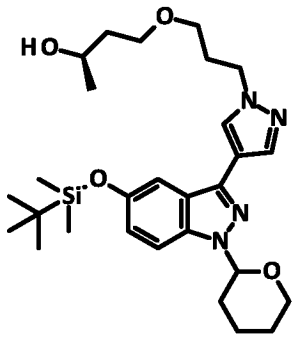
<u>Получение промежуточного соединения 193</u>: [3-[1-[3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К раствору *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (промежуточное соединение 61) (769 мг, 1.68 ммоль) в диоксане (4 мл) и воде (0.4 мл) при КТ добавляли 1-[3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропил]-4-бромпиразол (440 мг, 1.20 ммоль), трехзамещенный фосфат калия (763 мг, 3.59 ммоль), XPhos (57 мг, 0.12 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (69 мг, 0.06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении при 90°C в течение 2 ч. Остаток разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением [3-[1-[3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 619.4$, $t_R = 3.85$ мин

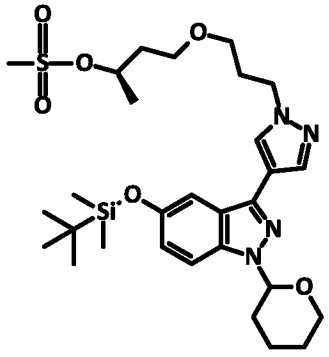
<u>Получение промежуточного соединения 194</u>: (2R)-4-[3-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]бутан-2-ол



К раствору [3-[1-[3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (430 мг, 0.69 ммоль) в этилацетате (10 мл) при КТ добавляли 10% палладий на угле (21 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение ночи и затем при 50°C в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали и к фильтрату добавляли гидроксид палладия на угле (21 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 48 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 20/80, в качестве элюента с получением (2R)-4-[3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]бутан-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 529.3, t_R = 3.34 мин

<u>Получение промежуточного соединения 195</u>: [(1R)-3-[3-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]-1-метилпропил] метансульфонат

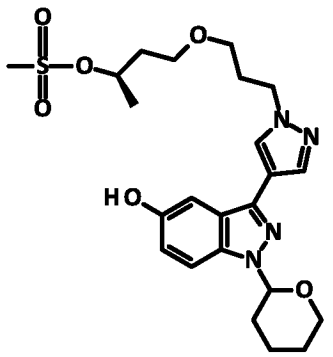


К раствору (2R)-4-[3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]бутан-2-ола (210 мг, 0.40 ммоль) и триэтиламина (111 мкл, 0.79 ммоль) в дихлорметане (4 мл) при

0°C добавляли метансульфонилхлорид (40 мкл, 0.52 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Остаток разбавляли соляным раствором и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1R)-3-[3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]-1-метилпропил] метансульфоната в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 607.3, t_R = 3.46 мин

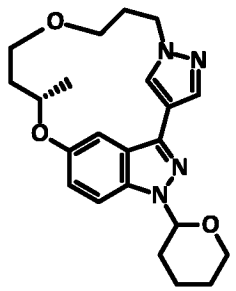
<u>Получение промежуточного соединения 196</u>: [(1R)-3-[3-[4-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)пиразол-1-ил]пропокси]-1-метилпропил] метансульфонат



К раствору [(1R)-3-[3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]-1-метилпропил] метансульфоната (241 мг, 0.40 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -40°C добавляли TBAF (1M раствор в ТГФ) (437 мкл, 0.44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили при -40°C насыщенным водным раствором хлорида аммония и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1R)-3-[3-[4-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)пиразол-1-ил]пропокси]-1-метилпропил] метансульфоната в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 493.2, t_R = 2.38 мин

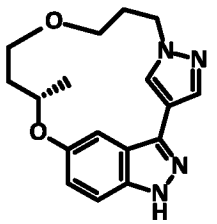
<u>Получение промежуточного соединения 197</u>: (12S)-12-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (195 мг, 0.60 ммоль) в безводном ДМФА (80 мл) при 80°C по каплям добавляли [(1R)-3-[3-[4-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)пиразол-1-ил]пропокси]-1-метилпропил] метансульфонат (98 мг, 0.20 ммоль) в ДМФА (80 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол 3/1)), от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением (12S)-12-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод J: $[M+H]^+$ = 397.2, t_R = 4.01 мин

<u>Получение соединения примера 32</u>: (12S)-12-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



К раствору (12S)-12-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена (20 мг, 0.05 ммоль) в метаноле (3.5 мл) и воде (0.5 мл) добавляли

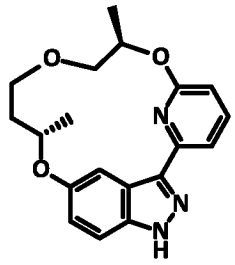
моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (48 мг, 0.25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Добавляли этилацетат, слои разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 98/2, в качестве элюента. Полученное в результате твердое вещество кристаллизовали из диизопропилового эфира, отфильтровывали и сушили с получением (12S)-12-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 313.3, t_R = 2.12 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 313.3, t_R = 2.12 мин

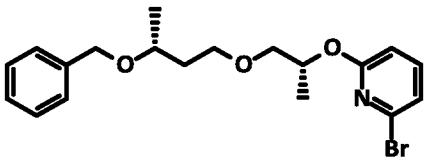
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 12.67 (1H, s), 8.63 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.46 (1H, d, J=2.1 Гц), 7.40 - 7.37 (1H, m), 6.93 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 4.55 - 4.42 (2H, m), 4.31 (1H, ddd, J=1.5, 8.8, 14.3 Гц), 3.75 - 3.51 (4H, m), 2.49 – 2.39 (1H, m), 2.24 - 2.05 (2H, m), 1.56 - 1.45 (1H, m), 1,41 (3H, d) м.д.

Пример 33: (8R,13S)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 33 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

Получение промежуточного соединения 198: 2-[(1R)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-1-метилэтокси]-6-бромпиридин

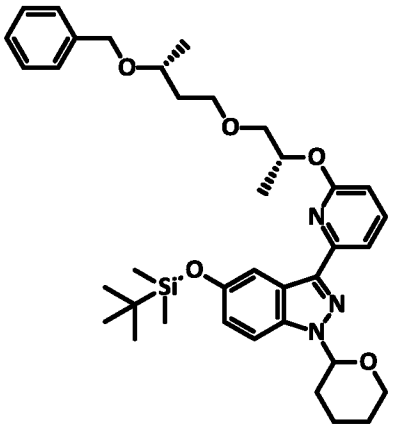


(2S)-1-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропан-2-ол получали в соответствии с такими же методиками синтеза, что и (2R)-1-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропан-2-ол (промежуточное соединение 133), исходя из 2-[(1R)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-1-метилэтокси]тетрагидропирана.

К раствору 6-бромпиридин-2-ола (150 мг, 0.86 ммоль), (2S)-1-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропан-2-ола (267 мг, 1.12 ммоль) и трифенилфосфина (339 мг, 1.29 ммоль) в сухом ТГФ (15 мл), в атмосфере аргона добавляли DIAD (255 мкл, 1.29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 2-[(1R)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-1-метилэтокси]-6-бромпиридина в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 396.1$, $t_R = 3.37$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 199</u>: [3-[6-[(1R)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-1-метилэтокси]-2-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан

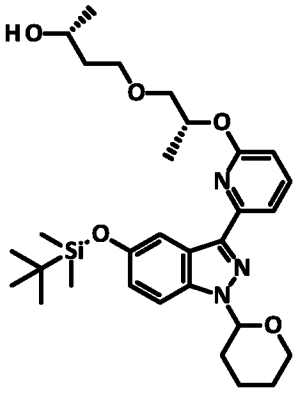


К дегазированному раствору *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (промежуточное соединение 61) (560 мг, 1.22 ммоль), 2-[(1R)-2-[(3R)-3-

бензилоксибутокси]-1-метилэтокси]-6-бромпиридина (400 мг, 1.017 ммоль) и трехзамещенного фосфата калия (648 мг, 3.051 ммоль) в диоксане (30 мл) и воде (3 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (59 мг, 0.051 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат разбавляли водой и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением [3-[6-[(1R)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-1-метилэтокси]-2-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод M: $[M+H]^+$ = 646.4, t_R = 6.19 мин

<u>Получение промежуточного соединения 200</u>: (2R)-4-[(2R)-2-[[6-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-пиридил]окси]пропокси]бутан-2-ол

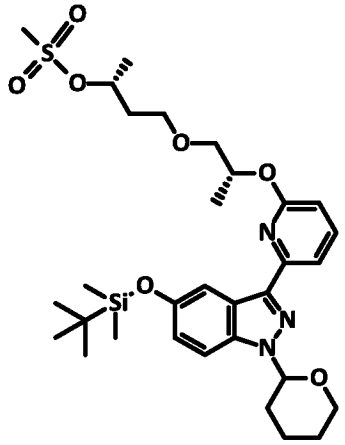


К раствору [3-[6-[(1R)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-1-метилэтокси]-2-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (510 мг, 0.79 ммоль) в этаноле (20 мл) при КТ добавляли 10% Pd/C (50 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением (2R)-4-[(2R)-2-[[6-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-пиридил]окси]пропокси]бутан-2-ола в

виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод M: $[M+H]^+$ = 556.3, t_R = 4.89 мин

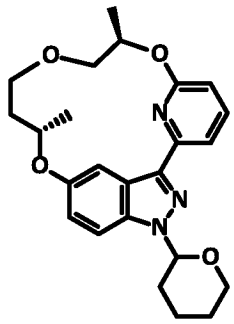
<u>Получение промежуточного соединения 201</u>: [(1R)-3-[(2R)-2-[[6-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-пиридил]окси]пропокси]-1-метилпропил] метансульфонат



К раствору (2R)-4-[(2R)-2-[[6-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-пиридил]окси]пропокси]бутан-2-ола (330 мг, 0.59 ммоль) и триэтиламина (166 мкл, 1.19 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (60 мкл, 0.77 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Остаток разбавляли водой и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1R)-3-[(2R)-2-[[6-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-пиридил]окси]пропокси]-1-метилпропил] метансульфоната в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод M: $[M+H]^+$ = 634.5, t_R = 5.17-5.28 мин

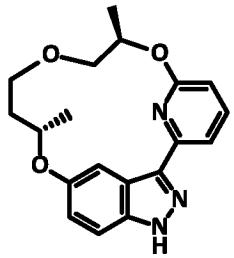
<u>Получение промежуточного соединения 202</u>: (8R,13S)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К суспензии гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (0.076 г, 1.89 ммоль) в безводном ДМФА (200 мл) при КТ по каплям добавляли [(1R)-3-[(2R)-2-[[6-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-пиридил]окси]пропокси]-1-метилпропил] метансульфонат (400 мг, 0.63 ммоль) в ДМФА (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученное в результате твердое вещество растирали с водой. Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили при пониженном давлении с получением (8R,13S)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде розового порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 424.2, t_R = 3.67 мин

<u>Получение соединения примера 33</u>: (8R,13S)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К раствору (8R,13S)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (226 мг, 0.53 ммоль) в метаноле (25 мл) и воде (3 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (508 мг, 2.67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Растворитель

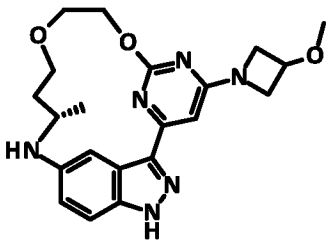
упаривали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Добавляли этилацетат, слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента. Полученное в результате твердое вещество кристаллизовали из диизопропилового эфира с получением (8R,13S)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 340.3, t_R = 3.04 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 340.3, t_R = 3.01 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 13.25 - 13.22 (1H, m), 8.07 (1H, d, J=2.3 Гц), 7.78 - 7.76 (2H, m), 7.49 - 7.45 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 6.73 - 6.70 (1H, m), 5.27 - 5.22 (1H, m), 4.63 (1H, dd, J=6.1, 12.5 Гц), 4.25 (1H, dd, J=3.7, 7.5 Гц), 3.79 - 3.72 (1H, m), 3.63 - 3.58 (1H, m), 3.34 (1H, s), 2.35 - 2.28 (1H, m), 1.46 - 1.35 (7H, m) м.д.

<u>Пример 34</u>: (13S)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен

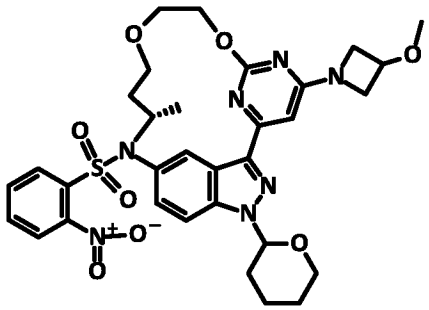


Соединение примера 34 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме E, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 30.

Реакцию Сузуки проводили с 5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазолом и 4,6-дихлор-2-(метилтио)пиримидином с получением 5-((*трет*-

бутилдиметилсилил)окси)-3-(6-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола, который затем подвергали реакции с гидрохлоридом 3-метоксиазетидина с получением 5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-(6-(3-метоксиазетидин-1-ил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола. Следующие стадии проводили в соответствии с такими же экспериментальными методиками, что и в случае примера 30.

Получение промежуточного соединения 203: (13S)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-13-метил-14-(2-нитробензолсульфонил)-19-(оксан-2-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен

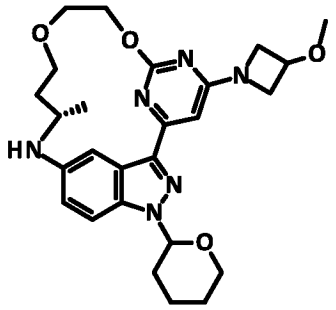


Раствор N-((R)-4-(2-гидроксиэтокси)бутан-2-ил)-N-(3-(6-(3-метоксиазетидин-1-ил)-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-нитробензолсульфонамида (117 мг, 0.154 ммоль) в сухом ТГФ (8 мл) в атмосфере азота по каплям добавляли к перемешиваемому раствору гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (2 мг, 0.045 ммоль) в сухом ТГФ (8 мл) при 60°C. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1.5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли этилацетатом и гасили водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 25/75, в качестве элюента с получением (13S)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-13-метил-14-(2-нитробензолсульфонил)-19-(оксан-2-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-

пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод C: $[M+H]^+$ = 680.4, t_R = 4.68 и 4.76 мин

<u>Получение промежуточного соединения 204</u>: (13S)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен

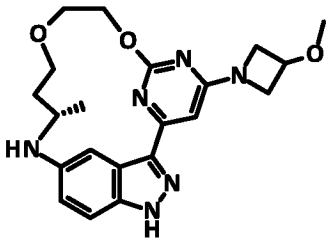


К суспензии (13S)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-13-метил-14-(2-нитробензолсульфонил)-19-(оксан-2-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (90 мг, 0.132 ммоль) и карбоната цезия (129 мг, 0.396 ммоль) в ДМФА (1.5 мл) при 0°C добавляли тиофенол (40 мкл, 0.396 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и 1 н. водным раствором гидроксида натрия и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 40/60, в качестве элюента с получением (13S)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаена в виде желтого масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 495.2, t_R = 1.044 мин

<u>Получение соединения примера 34</u>: (13S)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-13-метил-7,10-диокса-5,14,19,20,23-

пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен



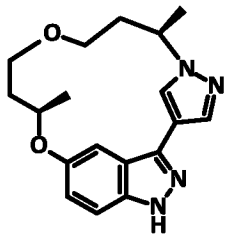
К раствору (13S)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаена (48 мг, 0.097 ммоль) в дихлорметане (0.75 мл) при 0°C добавляли ТФУ (0.75 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и затем остаток упаривали совместно с метанолом. Полученное в результате твердое вещество разбавляли дихлорметаном, охлаждали до 0°C и нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента. Целевые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением (13S)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-13-метил-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод E: $[M+H]^+$ = 411.1, t_R = 2.409 мин

ЖХМС метод D: $[M+H]^+$ = 411.1, t_R = 3.355 мин

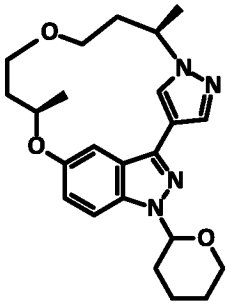
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 13.12 (s, 1H), 7.53 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.31 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 6.85 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.41 (d, J = 6.5 Гц, 1H), 4.89 (td, J = 10.4, 5.3 Гц, 1H), 4.35 (tt, J = 6.2, 3.9 Гц, 1H), 4.30-4.17 (m, 3H), 4.10 (td, J = 10.6, 5.1 Гц, 1H), 3.85 (dd, J = 9.7, 3.8 Гц, 2H), 3.72 (td, J = 11.9, 2.5 Гц, 1H), 3.69-3.55 (m, 1H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.47-2.38 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.5 Гц, 3H), 1.01-0.89 (m, 1H) м.д.

Пример 35: (6R,12R)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



Соединение примера 35 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 25.

Получение промежуточного соединения 205: (6R,12R)-6,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен

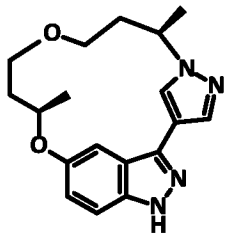


К нагретой суспензии карбоната цезия (779 мг, 2.392 ммоль) в сухом ДМФА (210 мл) при 90°C по каплям добавляли [(1S)-3-[(3R)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]бутокси]-1-метилпропил] метансульфонат (371 мг, 0.598 ммоль) в сухом ДМФА (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и разбавляли соляным раствором и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток сначала очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента. Полученный в

результате продукт дополнительно очищали с помощью препаративной ТСХ, элюируя смесью дихлорметан/метанол 95/5 с получением (6R,12R)-6,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод L: $[M+H]^+$ = 411, t_R = 2.81 мин

<u>Получение соединения примера 35</u>: (6R,12R)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



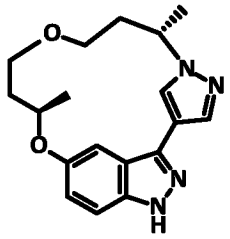
К раствору (6R,12R)-6,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена (52 мг, 0.127 ммоль) в метаноле (7.5 мл) и воде (1 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (121 мг, 0.635 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 5 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем медленного добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Добавляли этилацетат, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол (3/1)), от 100/0 до 50/50, в качестве элюента. Полученное в результате твердое вещество растирали с диизопропиловым эфиром, отфильтровывали и сушили с получением (6R,12R)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод L: $[M+H]^+$ = 327.3, t_R = 2.23 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 327.3, t_R = 2.22 мин

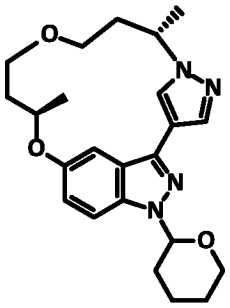
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.60 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=9.08 Гц), 7.09 (1H, dd, J=2.0, 9.0 Гц), 4.68-4.55 (2H, m), 3.80-3.75 (1H, m), 3.71-3.61 (2H, m), 3.58-3.52 (1H, m), 2.58-2.49 (1H, m), 2.43-2.25 (2H, m), 1.67 (3H, d, J=6.78 Гц), 1.61-1.52 (1H, m), 1.49 (3H, d, J=6.12 Гц) м.д.

Пример 36: (6S,12R)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



Соединение примера 36 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 25.

Получение промежуточного соединения 206: (6R,12R)-6,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен

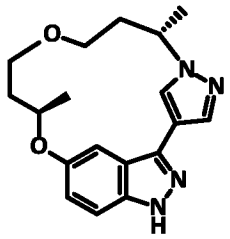


К суспензии карбоната цезия (779 мг, 2.392 ммоль) в сухом ДМФА (210 мл) при 90°C по каплям добавляли [(1S)-3-[(3R)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]бутокси]-1-метилпропил] метансульфонат (371 мг, 0.598 ммоль) в сухом ДМФА (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли

соляным раствором и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента. Полученный в результате продукт очищали с помощью препаративной ТСХ, элюируя смесью дихлорметан/метанол 95/5 с получением (6R,12R)-6,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 411.4, t_R = 2.82 мин

<u>Получение соединения примера 36</u>: (6S,12R)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



К раствору (6S,12R)-6,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена (60 мг, 0.146 ммоль) в метаноле (8.6 мл) и воде (1.1 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (139 мг, 0.730 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 5 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем медленного добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Добавляли этилацетат, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол (3/1)), от 100/0 до 50/50, в качестве элюента. Полученный в результате продукт затем очищали с помощью препаративной ТСХ, элюируя смесью циклогексан/(этилацетат/этанол (3-1)) 50/50 с получением (6S,12R)-6,12-

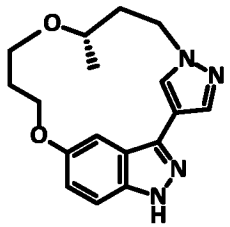
диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод L: $[M+H]^+$ = 327.3, t_R = 2.24 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 327.3, t_R = 2.23 мин

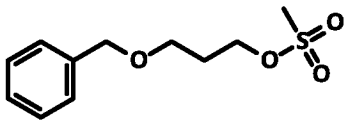
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.66 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.57 (1H, d), 7.39-7.37 (1H, d, J=9.0 Гц), 7.08-7.04 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 4.83-4.75 (1H, m), 4.65-4.57 (1H, m), 3.80-3.75 (1H, m), 3.71-3.64 (1H, m), 3.62-3.55 (2H, m), 2.64-2.52 (1H, m), 2.42-2.32 (1H, m), 2.21-2.11 (1H, m), 1.66 (3H, d, J=6.8 Гц), 1.64-1.57 (1H, m), 1.49 (3H, d, J=6 Гц) м.д.

Пример 37: (8S)-8-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$] докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



Соединение примера 37 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

Получение промежуточного соединения 207: 3-(бензилокси)пропил метансульфонат

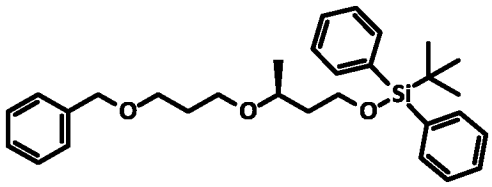


К раствору 3-бензилокси-1-пропанола (4 г, 24.064 ммоль) в дихлорметане (73 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли триэтиламин (5.031 мл, 36.096 ммоль) и метансульфонилхлорид (2.421 мл, 31.283 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 3-

(бензилокси)пропил метансульфоната в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод B: [M+H]+ = 244.9, tR = 0.701 мин

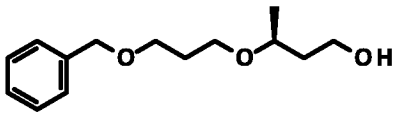
<u>Получение промежуточного соединения 208</u>: [(3S)-3-(3-бензилоксипропокси)бутокси]-трет-бутилдифенилсилан



К раствору (S)-4-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)бутан-2-ола (промежуточное соединение 153) (6.59 г, 20.059 ммоль) в сухом ТГФ (100 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (2.4 г, 60.177 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли 3-(бензилокси)пропил метансульфонат (5.881 г, 24.071 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли этилацетатом, гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и промывали соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением [(3S)-3-(3-бензилоксипропокси)бутокси]-*трет*-бутилдифенилсилана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: [M+H]+ = не обнаружено, t_R = 1.645 мин

<u>Получение промежуточного соединения 209</u>: (S)-3-(3-(бензилокси)пропокси)бутан-1-ол

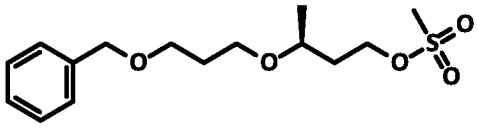


К раствору [(3S)-3-(3-бензилоксипропокси)бутокси]-*трет*-бутилдифенилсилана (5.1 г, 10.698 ммоль) в ТГФ (55 мл) при 0°C добавляли TBAF (1M раствор в ТГФ) (15.732 мл, 15.732 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при КТ в течение 63 ч, затем нагревали до КТ. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 30/70, в качестве элюента с получением (S)-3-(3-(бензилокси)пропокси)бутан-1-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 239.1, t_R = 0.711 мин

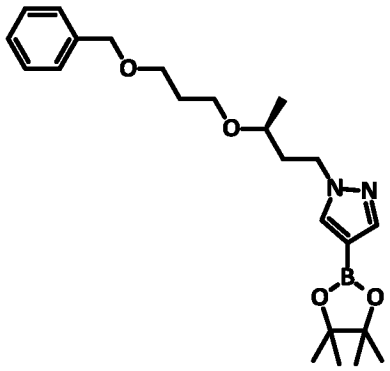
<u>Получение промежуточного соединения 210</u>: (S)-3-(3-(бензилокси)пропокси)бутил метансульфонат



К раствору (S)-3-(3-(бензилокси)пропокси)бутан-1-ола (1.7 г, 7.133 ммоль) в дихлорметане (21.4 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли триэтиламин (1.491 мл, 10.7 ммоль) и метансульфонилхлорид (718 мкл, 9.273 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем нагревали до КТ. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением (S)-3-(3-(бензилокси)пропокси)бутил метансульфоната в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 317.0, t_R = 0.875 мин

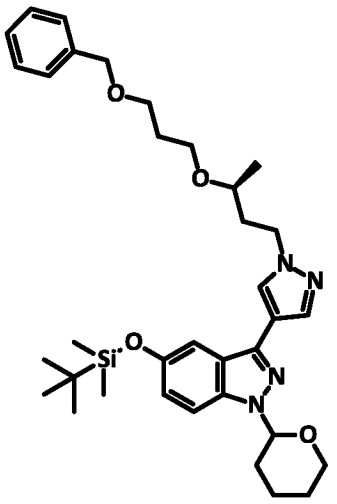
<u>Получение промежуточного соединения 211</u>: 1-[(3S)-3-(3-бензилоксипропокси)бутил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол



К раствору (S)-3-(3-(бензилокси)пропокси)бутил метансульфоната (2.2 г, 6.95 ммоль) в сухом ацетонитриле (21 мл) добавляли карбонат цезия (4.53 г, 13.90 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)1H-пиразол (1.48 г, 7.64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 99/1 до 95/5, в качестве элюента с получением 1-[(3S)-3-(3-бензилоксипропокси)бутил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод C: $[M+H]^+ = 415.3$, $t_R = 5.302$ мин

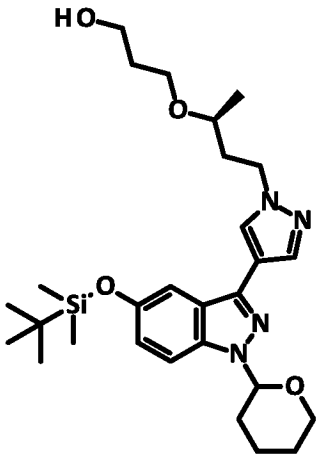
<u>Получение промежуточного соединения 212</u>: [3-[1-[(3S)-3-(3-бензилоксипропокси) бутил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К дегазированному раствору *трет*-бутил-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксидиметилсилана (780 мг, 1.7 ммоль), 1-[(3S)-3-(3-бензилоксипропокси)бутил]-4-бромпиразола (845 мг, 2.04 ммоль) и трехзамещенного фосфата калия (1.08 г, 5.1 ммоль) в диоксане (15 мл) и воде (2 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (99 мг, 0.085 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный в результате маслянистый остаток выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением [3-[1-[(3S)-3-(3-бензилоксипропокси)бутил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F $[M+H]^+$ = 619.4, t_R = 3.85 мин

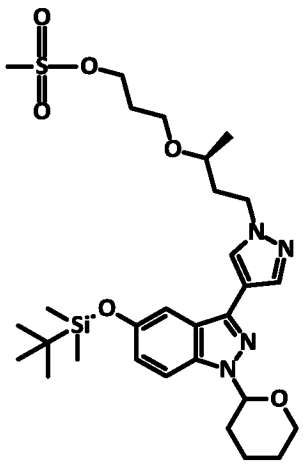
<u>Получение промежуточного соединения 213</u>: 3-[(1S)-3-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-1-метилпропокси]пропан-1-ол



К раствору [3-[1-[(3S)-3-(3-бензилоксипропокси)бутил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (370 мг, 0.6 ммоль) в метаноле (20 мл) при КТ добавляли $Pd(OH)_2$ (50 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 60°C в течение 2.5 ч. Реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 3-[(1S)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-1-метилпропокси]пропан-1-ола в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 529.5, t_R = 3.34 мин

<u>Получение промежуточного соединения 214</u>: 3-[(1S)-3-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-1-метилпропокси]пропил метансульфонат

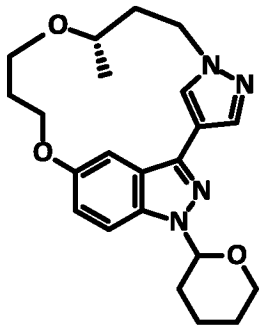


К раствору 3-[(1S)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-1-метилпропокси]пропан-1-

ола (343 мг, 0.65 ммоль) и триэтиламина (181 мкл, 1.3 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (65 мкл, 0.84 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 3-[(1S)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-1-метилпропокси]пропил метансульфоната в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 607.5$, $t_R = 3.49$ мин

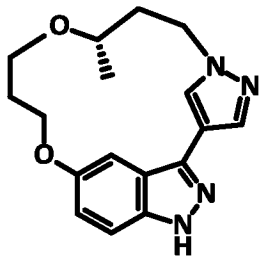
<u>Получение промежуточного соединения 215:</u> (6R)-6-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



К суспензии гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (53 мг, 1.32 ммоль) в безводном ДМФА (100 мл) при 80°C по каплям добавляли 3-[(1S)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-1-метилпропокси]пропил метансульфонат (200 мг, 0.33 ммоль) в ДМФА (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением (6R)-6-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 397.3, t_R = 2.68 мин

<u>Получение соединения примера 37</u>: (8S)-8-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



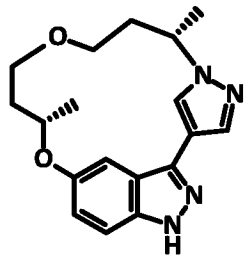
К раствору (6S)-6-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена (100 г, 0.25 ммоль) в метаноле (10 мл) и воде (1.5 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (240 мг, 1.26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Остаток разбавляли этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученное в результате твердое вещество перекристаллизовывали из диизопропилового эфира. Полученный в результате продукт дополнительно очищали с помощью хиральной ВЭЖХ. Полученный в результате остаток растирали с диизопропиловым эфиром, отфильтровывали и сушили с получением (8S)-8-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 313.3, t_R = 2.07 мин

ЖХМС метод H: $[M+H]^+$ = 313.3, t_R = 2.06 мин

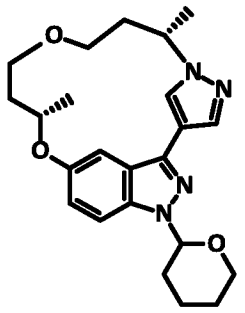
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12.68 (1H, s), 8.58 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.41-7.37 (2H, m), 6.96-6.93 (1H, m), 4.44 (1H, dd, J=8.0, 14.2 Гц), 4.32-4.25 (3H, m), 3.70-3.64 (2H, m), 3.51-3.44 (1H, m), 2.17-2.10 (3H, m), 1.95-1.88 (1H, m), 1.22-1.18 (3H, m) м.д.

Пример 38: (6S,12S)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



Соединение примера 38 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 25.

Получение промежуточного соединения 216: (6S,12S)-6,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.^{12,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен

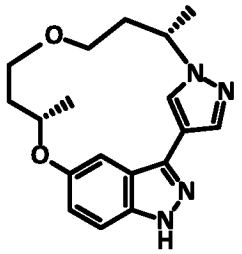


К нагретой суспензии карбоната цезия (357 мг, 1.096 ммоль) в сухом ДМФА (100 мл) при 80°C по каплям добавляли [(1R)-3-[(3S)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]бутокси]-1-метилпропил] метансульфонат (170 мг, 0.274 ммоль) в сухом ДМФА (80 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента. Полученный в результате продукт дополнительно очищали с

помощью препаративной ТСХ, элюируя смесью дихлорметан/метанол 95/5 с получением (6S,12S)-6,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.^{12,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод L: [M+H]+ = 411, t_R = 2.81 мин

<u>Получение соединения примера 38:</u> (6S,12S)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



К раствору (6S,12S)-6,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена (13 мг, 0.032 ммоль) в метаноле (1.9 мл) и воде (0.25 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (30.4 мг, 0.160 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ, элюируя смесью дихлорметан/метанол 95/5 с получением (6S,12S)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде твердого вещества.

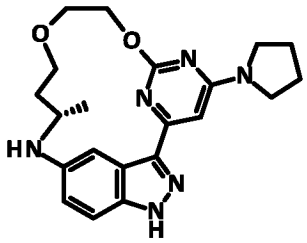
ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 327, t_R = 2.23 мин

ЖХМС метод H: $[M+H]^+$ = 327, t_R = 2.21 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.60 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.60 (1H, m), 7.40 - 7.38 (1H, d), 7.02 – 6.99 (1H, dd, J=2.3, 8.8 Гц), 4.68 - 4.55 (2H, m), 3.81 - 3.76 (1H,

m), 3.71 - 3.55 (3H, m), 2.54 - 2.38 (2H, m), 2.34 – 2.25 (1H, m), 1.62 (3H, d, J=6.9 Гц), 1.56 – 1.48 (1H, m), 1.47 - 1. 45 (3H, d, J=6.1 Гц) м.д.

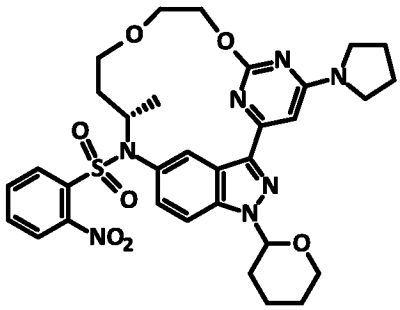
Пример 39: (13S)-13-метил-4-(пирролидин-1-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 39 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме E, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 30.

Реакцию Сузуки проводили с 5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазолом и 4,6-дихлор-2-(метилтио)пиримидином с получением 5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-(6-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола, который затем подвергали реакции с пирролидином с получением 5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-(2-(метилтио)-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола. Следующие стадии проводили в соответствии с такими же экспериментальными методиками, что и в случае примера 30.

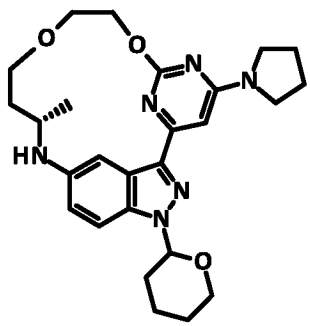
Получение промежуточного соединения 217: (13S)-13-метил-14-(2-нитробензолсульфонил)-19-(оксан-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К раствору N-((S)-4-(2-гидроксиэтокси)бутан-2-ил)-N-(3-(2-(метилсульфонил)-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-нитробензолсульфонамида (185 мг, 0.249 ммоль) в сухом ТГФ (13 мл) при 60°C в атмосфере азота по каплям добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (30 мг, 0.747 ммоль) в сухом ТГФ (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли этилацетатом и гасили водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением (13S)-13-метил-14-(2-нитробензолсульфонил)-19-(оксан-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод C: $[M+H]^+$ = 664.0, t_R = 1.29 мин

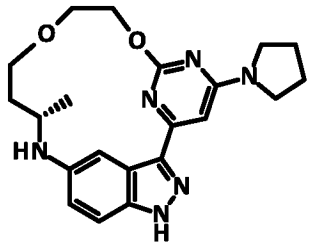
<u>Получение промежуточного соединения 218</u>: (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К суспензии (13S)-13-метил-14-(2-нитробензолсульфонил)-19-(оксан-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (90 мг, 0.136 ммоль) и карбоната цезия (133 мг, 0.408 ммоль) в ДМФА (1.5 мл) при 0°C добавляли тиофенол (42 мкл, 0.408 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и 1 н. водным раствором гидроксида натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде желтоватого твердого вещества.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 479.1, t_R = 1.154 мин

<u>Получение соединения примера 39</u>: (13S)-13-метил-4-(пирролидин-1-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Смесь (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (55 мг, 0.115 ммоль) и хлороводорода (4M раствор в диоксане) (1.5 мл) перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и упаривали совместно с толуолом и метанолом. Полученное в результате твердое вещество разбавляли дихлорметаном, охлаждали до 0°C и нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали дихлорметаном и смесью хлороформ/изопропиловый спирт (3/1). Объединенные органические

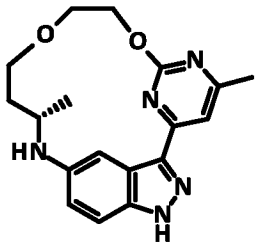
слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением (13S)-13-метил-4-(пирролидин-1-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде кремового твердого вещества.

ЖХМС метод E: $[M+H]^+$ = 395.1, t_R = 2.644 мин

ЖХМС метод D: $[M+H]^+$ = 395.1, t_R = 2.469 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 13.07 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 6.85 (dd, J = 8.9, 2.1 Гц, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.41 (brs, 1H), 4.88 (td, J = 10.4, 5.3 Гц, 1H), 4.26 (ddd, J = 10.6, 7.2, 5.3 Гц, 1H), 4.09 (td, J = 10.6, 5.1 Гц, 1H), 3.73 (td, J = 11.9, 2.5 Гц, 1H), 3.63 (brt, 1H), 3.56 – 3.38 (m, 6H), 2.47-2.39 (m, 1H), 1.94 (brs, 4H), 1.24 (d, J = 6.5 Гц, 3H), 0.95 (ddt, J = 14.6, 9.6, 2.7 Гц, 1H) м.д.

<u>Пример 40</u>: (13S)-4,13-диметил-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен

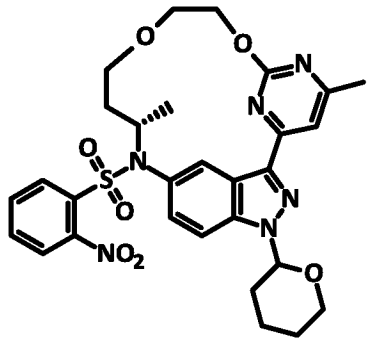


Соединение примера 40 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме E, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 30.

Реакцию Сузуки проводили с 5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазолом и 4,6-дихлор-2-(метилтио)пиримидином с получением 5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-(6-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола, который затем подвергали реакции с триметилбороксином с получением 5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-(6-метил-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола.

Следующие стадии проводили в соответствии с такими же экспериментальными методиками, что и в случае примера 30.

<u>Получение промежуточного соединения 219</u>: (13S)-4,13-диметил-14-(2-нитробензолсульфонил)-19-(оксан-2-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен

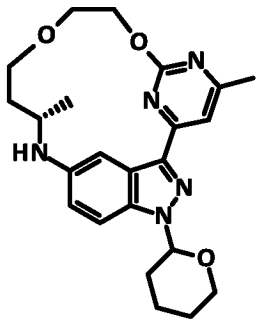


К раствору N-((S)-4-(2-гидроксиэтокси)бутан-2-ил)-N-(3-(6-метил-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-нитробензолсульфонамида (320 мг, 0.465 ммоль) в сухом ТГФ (23.5 мл) при 60°C в атмосфере аргона по каплям добавляли раствор гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (56 мг, 1.395 ммоль) в сухом ТГФ (23.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 60 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли этилацетатом и гасили водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением (13S)-4,13-диметил-14-(2-нитробензолсульфонил)-19-(оксан-2-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде желтоватого масла.

ЖХМС метод C: $[M+H]^+$ = 609.3, t_R = 5.887 и 6.007 мин

<u>Получение промежуточного соединения 220</u>: (13S)-4,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-

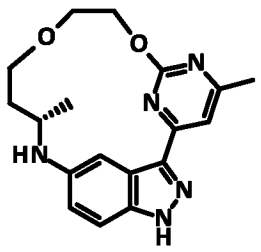
пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К суспензии (13S)-4,13-диметил-14-(2-нитробензолсульфонил)-19-(оксан-2-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (168 мг, 0.276 ммоль) и карбоната цезия (270 мг, 0.828 ммоль) в ДМФА (3 мл) при 0°C добавляли тиофенол (0.084 мл, 0.828 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и 1 н. водным раствором гидроксида натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением (13S)-4,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 424.0, t_R = 1.076 мин

<u>Получение соединения примера 40</u>: (13S)-4,13-диметил-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Смесь (13S)-4,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-

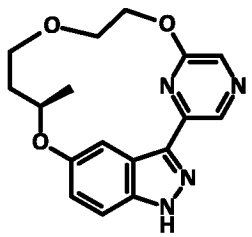
гептаена (82 мг, 0.194 ммоль) и хлороводорода (4М в диоксане) (4 мл) перемешивали при КТ в течение 72 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и упаривали совместно с толуолом и метанолом. Полученное в результате твердое вещество разбавляли дихлорметаном, охлаждали до 0°C и нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 40/60, в качестве элюента с получением (13S)-4,13-диметил-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод E: $[M+H]^+$ = 340.1, t_R = 2.451 мин

ЖХМС метод D: $[M+H]^+$ = 340.1, t_R = 2.138 мин

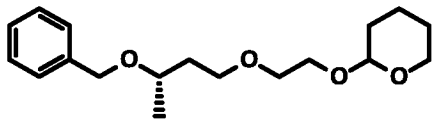
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 13.33 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.35 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 6.88 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 5.51 (d, J = 6.5 Гц, 1H), 4.99 – 4.84 (m, 1H), 4.32-4.13 (m, 2H), 3.73 (td, J = 11.8, 2.5 Гц, 1H), 3.65 (dtd, J = 9.4, 6.1, 2.6 Гц, 1H), 3.53 (ddd, J = 10.3, 5.1, 2.6 Гц, 2H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.5 Гц, 3H), 0.98 (ddt, J = 14.6, 9.7, 2.9 Гц, 1H) м.д.

Пример 41: (13R)-13-метил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 41 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

Получение промежуточного соединения 221: 2-[2-[(3S)-3-бензилоксибутокси]этокси]тетрагидропиран

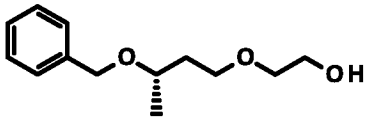


[(3S)-3-бензилоксибутил] 4-метилбензолсульфонат получали в соответствии с такими же методиками, что и [(3R)-3-бензилоксибутил] 4-метилбензолсульфонат (промежуточное соединение 129), исходя из (3S)-бутан-1,3-диола.

К раствору 2-тетрагидропиран-2-илоксиэтанола (730 мг, 5 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) при 0°C порциями добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (300 мг, 7.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. По каплям добавляли раствор [(3S)-3-бензилоксибутил] 4-метилбензолсульфоната (2 г, 6 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и добавляли этилацетат. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 90/10 до 80/20, в качестве элюента с получением 2-[2-[(3S)-3-бензилоксибутокси]этокси]тетрагидропирана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+Na]^+ = 331.0$, $t_R = 2.83$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 222</u>: 2-[(3S)-3-бензилоксибутокси]этанол

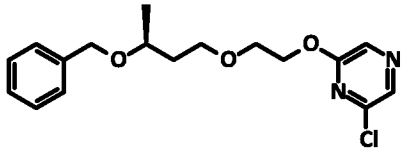


К раствору 2-[2-[(3S)-3-бензилоксибутокси]этокси]тетрагидропирана (1.2 г, 3.89 ммоль) в метаноле (30 мл) и воде (6 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (2.22 г, 11.97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и этилацетатом. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои

промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[(3S)-3-бензилоксибутокси]этанола в виде бледно-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 225.2, t_R = 2.07 мин

<u>Получение промежуточного соединения 223</u>: 2-[2-[(3S)-3-бензилоксибутокси]этокси]-6-хлорпиразин

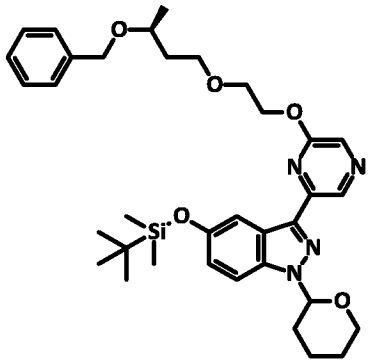


К раствору 2-[(3S)-3-бензилоксибутокси]этанола (112 мг, 0.5 ммоль) в ТГФ (4 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (24 мг, 0.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли 2,6-дихлорпиразин (74 мг, 0.5 ммоль), и раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч.

Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного раствора NH_4Cl и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[2-[(3S)-3-бензилоксибутокси]этокси]-6-хлорпиразина в виде бледно-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 337.1, t_R = 3.01 мин

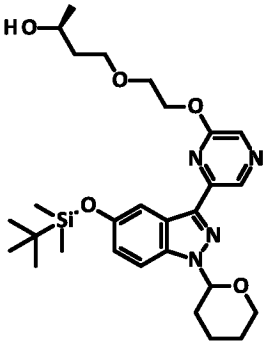
<u>Получение промежуточного соединения 224</u>: [3-[6-[2-[(3S)-3-бензилоксибутокси]этокси]пиразин-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К дегазированному раствору *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (промежуточное соединение 61) (238 мг, 0.52 ммоль), 2-[2-[(3S)-3-бензилоксибутокси]этокси]-6-хлорпиразина (146 мг, 0.43 ммоль) и трехзамещенного фосфата калия (276 мг, 1.3 ммоль) в диоксане (6 мл) и воде (0.6 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (25 мг, 0.021 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением [3-[6-[2-[(3S)-3-бензилоксибутокси]этокси]пиразин-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод I: $[M+H]^+ = 633.4$, $t_R = 3.81$ мин

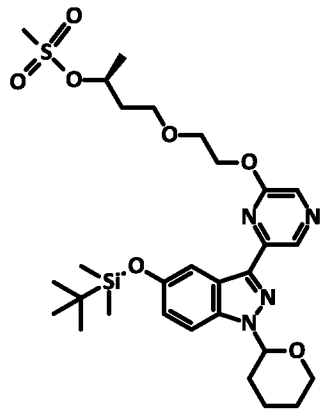
<u>Получение промежуточного соединения 225</u>: (2S)-4-[2-[6-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразин-2-ил]оксиэтокси]бутан-2-ол



К раствору [3-[6-[2-[(3S)-3-бензилоксибутокси]этокси]пиразин-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (1 г, 1.58 ммоль) в этилацетате (25 мл) в атмосфере азота добавляли 10% палладий на угле (100 мг). Раствор перемешивали при КТ в атмосфере водорода в течение 7 дней. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением (2S)-4-[2-[6-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразин-2-ил]оксиэтокси]бутан-2-ола в виде бледно-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 543.3$, $t_R = 3.56$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 226</u>: [(1S)-3-[2-[6-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразин-2-ил]оксиэтокси]-1-метилпропил] метансульфонат

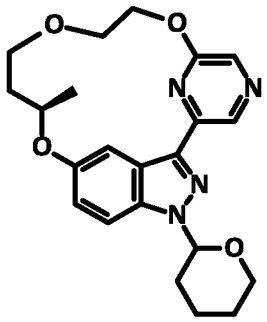


К раствору (2S)-4-[2-[6-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразин-2-ил]оксиэтокси]бутан-2-ола (800 мг, 1.47 ммоль) и триэтиламина (410 мкл, 2.94 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (148 мкл, 1.91 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Добавляли дополнительные количества триэтиламина (410 мкл, 2.94 ммоль) и метансульфонилхлорида (148 мкл, 1.91 ммоль) в дихлорметане (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1S)-3-[2-[6-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразин-2-

ил]оксиэтокси]-1-метилпропил] метансульфоната в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 621.3, t_R = 3.65 мин

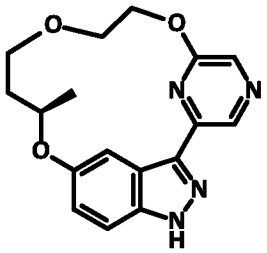
<u>Получение промежуточного соединения 227</u>: (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К раствору гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (86.8 мг, 2.17 ммоль) в ДМФА (100 мл) по каплям добавляли [(1S)-3-[2-[6-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразин-2-ил]оксиэтокси]-1-метилпропил] метансульфонат (450 мг, 0.72 ммоль) в ДМФА (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и концентрировали при пониженном давлении. Твердый остаток суспендировали в воде и перемешивали в течение 2 ч, фильтровали и сушили. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 90/10 до 70/30, в качестве элюента с получением (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде розового твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 411.2, t_R = 3.23 мин

<u>Получение соединения примера 41</u>: (13R)-13-метил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



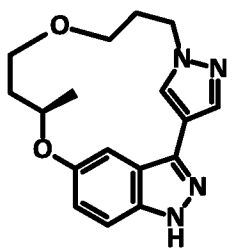
К суспензии (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (390 мг, 0.95 ммоль) в метаноле (70 мл) и воде (10 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (903 мг, 4.75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 24 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученное в результате твердое вещество растирали с диизопропиловым эфиром, отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с получением (13R)-13-метил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 327.2, t_R = 2.54 мин

ЖХМС метод: $[M+H]^+$ = 327.2, t_R = 2.47 мин

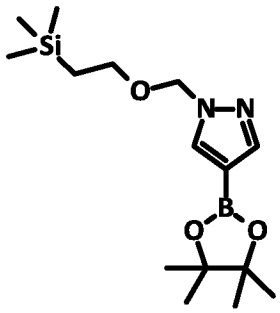
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10.24 (1H, s), 9.09 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=2.3 Гц), 8.18-8.17 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=9.0 Гц), 7.13 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Гц), 5.17-5.10 (1H, m), 4.82-4.76 (1H, m), 4.43-4.36 (1H, m), 4.29-4.23 (1H, m), 3.79-3.74 (3H, m), 2.51-2.42 (1H, m), 1.57 (1H, m), 1.47 (3H, d, J=6.3 Гц) м.д.

Пример 42: (12R)-12-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



Соединение примера 42 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме F.

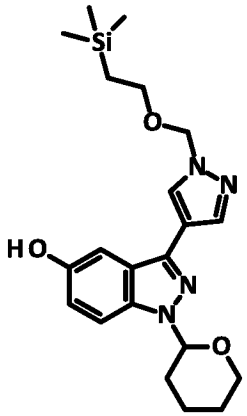
<u>Получение промежуточного соединения 228</u>: триметил-[2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]метокси]этил]силан



К раствору 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (1.94 г, 10 ммоль) в NMP (15 мл) при КТ добавляли карбонат калия (2.76 г, 20 ммоль) и 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (1.86 мл, 10.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали. Фильтрат промывали водой, затем соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением триметил-[2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]метокси]этил]силана в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 325.2$, $t_R = 3.07$ мин

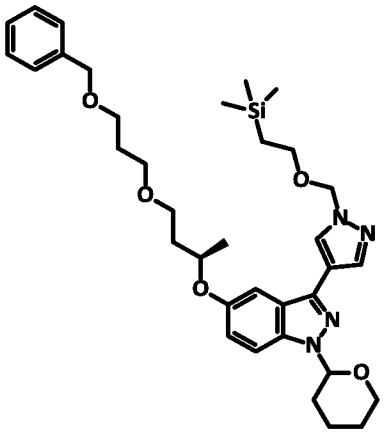
<u>Получение промежуточного соединения 229</u>: 1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ол



К раствору 3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола (промежуточное соединение 16) (1.617 г, 4.70 ммоль) в диоксане (14.1 мл) и воде (4.7 мл) при КТ добавляли триметил-[2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]метокси]этил]силан (2.134 г, 6.58 ммоль), трехзамещенный фосфат калия (2.993 г, 14.1 ммоль), XPhos (224 мг, 0.47 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (272 мг, 0.24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением 1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ола в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 415.2, t_R = 2.89 мин

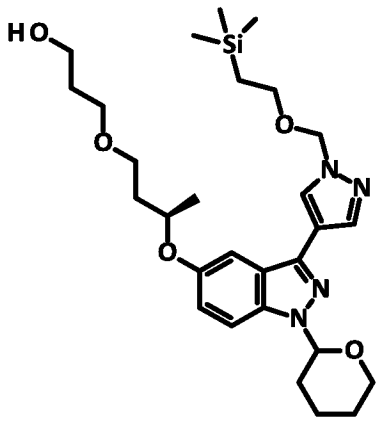
<u>Получение промежуточного соединения 230</u>: бензил 2-[[4-[5-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]метокси]этилтриметилсилан



К раствору 1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ола (880 мг, 2.12 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли карбонат цезия (1.037 г, 3.18 ммоль) и [(1S)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропил] метансульфонат (промежуточное соединение 79) (739 мг, 2.33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате и добавляли воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением бензил 2-[[4-[5-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]метокси]этилтриметилсилана в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 635.6$, $t_R = 3.75$ мин

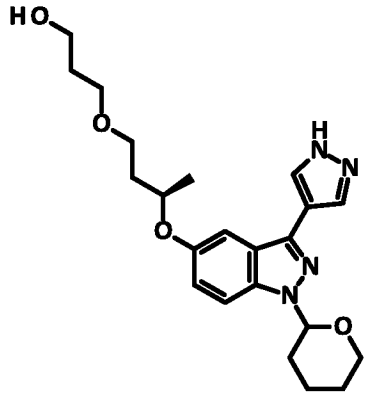
<u>Получение промежуточного соединения 231</u>: 3-[(3R)-3-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ил]оксибутокси]пропан-1-ол



К раствору 2-[[4-[5-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]метокси]этилтриметилсилана (1.050 г, 1.65 ммоль) в этилацетате (10 мл) при КТ добавляли 10% палладий на угле (105 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 48 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 20/80, в качестве элюента с получением 3-[(3R)-3-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ил]оксибутокси]пропан-1-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 545.4, t_R = 3.13 мин

<u>Получение промежуточного соединения 232</u>: 3-[(3R)-3-[3-(1H-пиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибутокси]пропан-1-ол

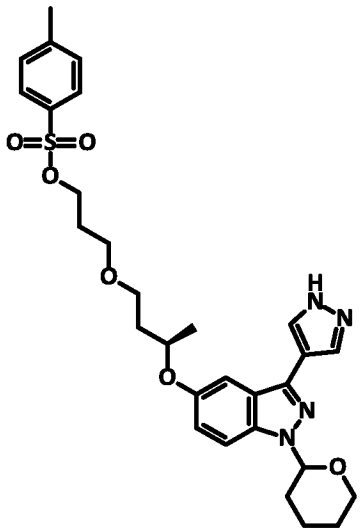


К раствору 3-[(3R)-3-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ил]оксибутокси]пропан-1-ола (530 мг, 0.97 ммоль) в ТГФ (10 мл) при КТ добавляли TBAF (1M раствор в

ТГФ) (1.95 мл, 1.95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 30 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением 3-[(3R)-3-[3-(1H-пиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибутокси]пропан-1-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 415.4$, $t_R = 2.17$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 233</u>: 3-[(3R)-3-[3-(1H-пиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибутокси]пропил 4-метилбензолсульфонат

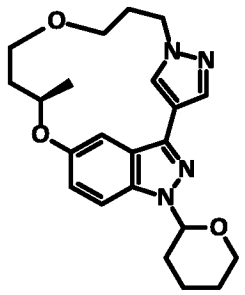


К раствору 3-[(3R)-3-[3-(1H-пиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибутокси]пропан-1-ола (150 мг, 0.36 ммоль) в пиридине (2 мл) при -10°C по каплям добавляли *п*-толуолсульфонилхлорид (76 мг, 0.40 ммоль) в пиридине (1 мл). Реакционной смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 3-[(3R)-3-[3-(1H-пиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-

ил]оксибутокси]пропил 4-метилбензолсульфоната в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 569.3, t_R = 2.98 мин

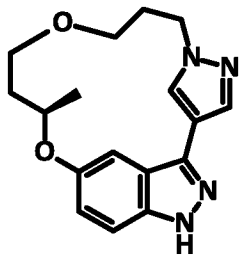
Получение промежуточного соединения 234: (12R)-12-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (472 мг, 1.45 ммоль) в ДМФА (144 мл) при 90°C по каплям добавляли 3-[(3R)-3-[3-(1H-пиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибутокси]пропил 4-метилбензолсульфонат (206 мг, 0.36 ммоль) в ДМФА (144 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 98/2, в качестве элюента с получением (12R)-12-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 397.2, t_R = 3.90 мин

Получение соединения примера 42: (12R)-12-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



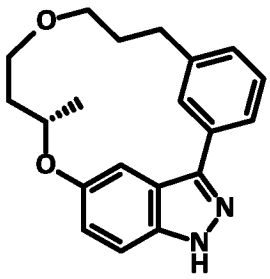
К раствору (12R)-12-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена (40 мг, 0.10 ммоль) в метаноле (3.5 мл) и воде (0.5 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (96 мг, 0.50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем медленного добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученное в результате твердое вещество перекристаллизовывали из ацетонитрила с получением (12R)-12-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 313.2, t_R = 2.15 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 313.2, t_R = 2.10 мин

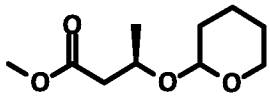
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 12.67 (1H, s), 8.63 (1H, s), 7.67 (1H, d, J=0.8 Гц), 7.46 (1H, d, J=2.5 Гц), 7.40-7.37 (1H, m), 6.93 (1H, dd, J=2.5, 8.9 Гц), 4.54-4.42 (2H, m), 4.35-4.27 (1H, m), 3.75-3.51 (4H, m), 2.50-2.40 (1H, m), 2.22-2.07 (2H, m), 1.55-1.45 (1H, m), 1.41 (3H, d, J=5.9 Гц) м.д.

Пример 43: (13S)-13-метил-10,14-диокса-19,20-диазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 43 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

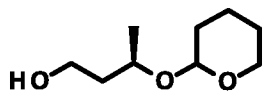
<u>Получение промежуточного соединения 235</u>: (3R)-3-тетрагидропиран-2-илоксибутаноат



К раствору метил (3R)-3-гидроксибутаноата (5 г, 42.3 ммоль) в диэтиловом эфире (45 мл) при 0°C добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (80 мг, 4.2 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пиран (5.8 мл, 63.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем при КТ в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением метил (3R)-3-тетрагидропиран-2-илоксибутаноата в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 4.72-4.63 (1H, m), 4.13-4.01 (1H, m), 3.81-3.67 (1H, m) 3.60-3.58 (3H, m), 3.46-3.30 (1H, m), 2.56-2.52 (1H, m), 2.49-2.41 (1H, m), 1.73- 1.52 (2H, m), 1.51-1.32 (4H, m), 1.20-1.09 (3H, m) м.д.

<u>Получение промежуточного соединения 236</u>: (3R)-3-тетрагидропиран-2-илоксибутан-1-ол

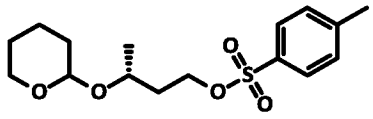


К раствору метил (3R)-3-тетрагидропиран-2-илоксибутаноата (3.75 г, 18.5 ммоль) в сухом ТГФ (40 мл) при 0°C в атмосфере азота по каплям добавляли $LiAlH_4$ (1.0 М раствор в ТГФ) (18.5 мл, 18.5 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при 0°C в атмосфере азота в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили при 0°C путем добавления воды (760 мкл) в 5 мл ТГФ, 1М водного раствора гидроксида натрия (3.32 мл) и воды (2.28 мл). После перемешивания при КТ в течение 30 мин, осадок отфильтровывали на набивке целита, промывали этилацетатом и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением (3R)-3-тетрагидропиран-2-илоксибутан-1-ола в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 4.68-4.59 (1H, m), 4.38-4.29 (1H, m), 3.87-3.73 (2H, m), 3.52-3.38 (3H, m), 1.79-1.34 (8H, m),1.16-1.03 (3H, m) м.д.

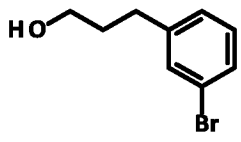
<u>Получение промежуточного соединения 237</u>: [(3R)-3-тетрагидропиран-2-илоксибутил]-4-метил бензолсульфонат



К раствору метил (3R)-3-тетрагидропиран-2-илоксибутан-1-ола (2 г, 11.48 ммоль) в пиридине (8 мл) при 0°C добавляли *n*-толуолсульфонилхлорид (2.408 г, 12.63 ммоль) Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(3R)-3-тетрагидропиран-2-илоксибутил] 4-метилбензолсульфоната в виде бледно-желтой жидкости, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 351.1, t_R = 2.84 мин

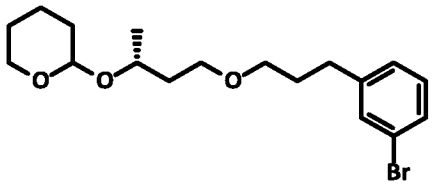
<u>Получение промежуточного соединения 238</u>: 3-(3-бромфенил)пропан-1-ол



К раствору 3-(3-бромфенил)пропионовой кислоты (1.5 г, 6.55 ммоль) в безводном ТГФ (60 мл) добавляли BH_3 (1.0 М раствор в ТГФ) (13.1 мл, 13.1 ммоль). Реакционную смесь нагревали в сосуде с обратным холодильником в течение 2 ч, затем гасили водой (50 мл) и 1 н. водным раствором HCl (25 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором и сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 3-(3-бромфенил)пропан-1-ола в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 217, t_R = 2.29 мин

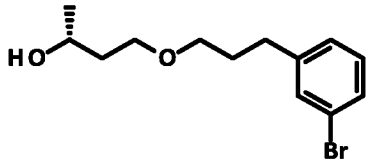
<u>Получение промежуточного соединения 239</u>: 2-[(1R)-3-[3-(3-бромфенил)пропокси]-1-метилпропокси]тетрагидропиран



К раствору 3-(3-бромфенил)пропан-1-ола (970 мг, 4.50 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) при 0°C порциями добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (200 мг, 6.50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем по каплям добавляли раствор [(3R)-3-тетрагидропиран-2-илоксибутил] 4-метилбензолсульфоната (1.772 г, 5.4 ммоль) в сухом ДМФА (10.0 мл). Реакционной смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 16 ч Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 90/10 до 80/20, в качестве элюента с получением 2-[(1R)-3-[3-(3-бромфенил)пропокси]-1-метилпропокси]тетрагидропирана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+Na]^+$ = 393.1-395.1, t_R = 3.39 мин

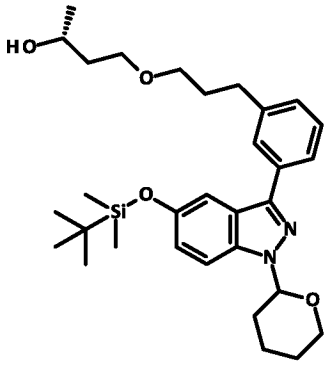
<u>Получение промежуточного соединения 240</u>: (2R)-4-[3-(3-бромфенил)пропокси]бутан-2-ол



К раствору 2-[(1R)-3-[3-(3-бромфенил)пропокси]-1-метилпропокси]тетрагидропирана (675 мг, 1.82 ммоль) в метаноле (28 мл) и воде (7 мл) добавляли *п*-толуолсульфоновую кислоту (519 мг, 2.73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением (2R)-4-[3-(3-бромфенил)пропокси]бутан-2-ола в виде бледно-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 287.1-289.1, t_R = 2.65 мин

<u>Получение промежуточного соединения 241</u>: (2R)-4-[3-[3-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]фенил]пропокси]бутан-2-ол

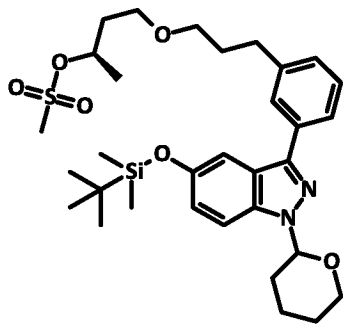


К дегазированному раствору [5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]бороновой кислоты (482 мг, 1.282 ммоль), (2R)-4-[3-(3-бромфенил)пропокси]бутан-2-ола (368 мг, 1.282 ммоль), трехзамещенного фосфата калия (815 мг, 3.846 ммоль) и XPhos (61 мг, 0.128 ммоль) в диоксане (11.7 мл) и воде (2.3 мл) добавляли

тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (15 мг, 0.064 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Добавляли воду (25 мл) и этилацетат (25 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением (2R)-4-[3-[3-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]фенил]пропокси]бутан-2-ола в виде бледно-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 539.3, t_R = 3.79 мин

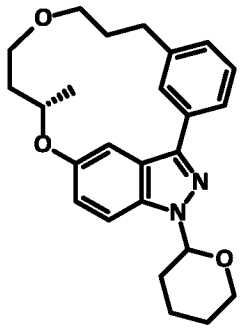
<u>Получение промежуточного соединения 242</u>: [(1R)-3-[3-[3-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]фенил]пропокси]-1-метилпропил] метансульфонат



К раствору (2R)-4-[3-[3-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]фенил]пропокси]бутан-2-ола (430 мг, 0.798 ммоль) и триэтиламина (170 мкл, 1.197 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (110 мкл, 0.958 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем нагревали до КТ и перемешивали в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (2 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением [(1R)-3-[3-[3-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]фенил]пропокси]-1-метилпропил] метансульфоната в виде бледно-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 617.3, t_R = 3.82 мин

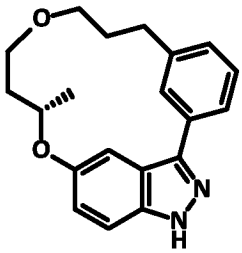
<u>Получение промежуточного соединения 243</u>: (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-10,14-диокса-19,20-диазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К суспензии карбоната цезия (1.022 г, 3.144 ммоль) в сухом ДМФА (40 мл) по каплям добавляли [(1R)-3-[3-[3-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]фенил]пропокси]-1-метилпропил] метансульфонат (485 мг, 0.786 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл), и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-10,14-диокса-19,20-диазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 407.3, t_R = 3.56 мин

<u>Получение соединения примера 43</u>: (13S)-13-метил-10,14-диокса-19,20-диазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



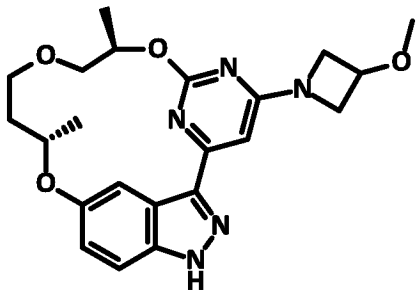
К раствору (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-10,14-диокса-19,20-диазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (160 мг, 0.394 ммоль) в метаноле (4.5 мл) и воде (0.5 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (374 мг, 1.968 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и этилацетат. Водный слой экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента. Полученное в результате твердое вещество растирали с дихлорметаном, отфильтровывали и сушили с получением (13S)-13-метил-10,14-диокса-19,20-диазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 323.3, t_R = 2.90 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 323.3, t_R = 2.87 мин

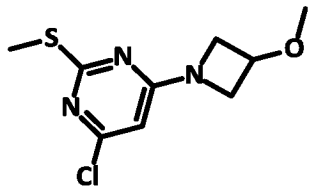
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 13.01 (1H, s), 8.08 (1H, t, J = 1.3 Гц), 7.75-7.72 (2H, m), 7.48-7.45 (1H, m), 7.38 (1H, t, J = 7.7 Гц), 7.17-7.15 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J = 2.1, 8.9 Гц), 4.57 (1H, s), 4.12-4.08 (3H, m), 3.78-3.67 (1H, m), 3.58-3.53 (3H, m), 2.96-2.85 (1H, m), 2.13-2.03 (1H, m), 1.95-1.84 (1H, m), 1.40 (3H, d, J = 6.1 Гц) м.д.

<u>Пример 44</u>: (8R,13S)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 44 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме С.

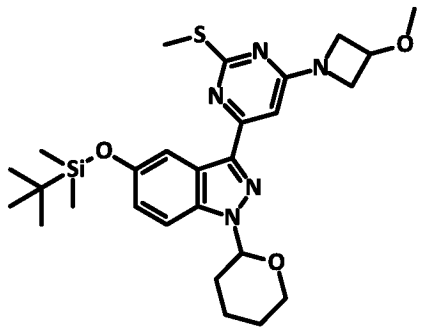
<u>Получение промежуточного соединения 244</u>: 4-хлор-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)-2-метил сульфанилпиримидин



К раствору 4,6-дихлор-2-метилсульфанилпиримидина (500 мг, 2.58 ммоль) и DIPEA (900 мкл, 5.16 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли гидрохлорид 3-метоксиазетидина (319 мг, 2.58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 4-хлор-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)-2-метилсульфанилпиримидина в виде бесцветного масла, которое отвердевало при стоянии.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 246.2$, $t_R = 2.38$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 245</u>: трет-бутил-[3-[6-(3-метоксиазетидин-1-ил)-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксидиметилсилан

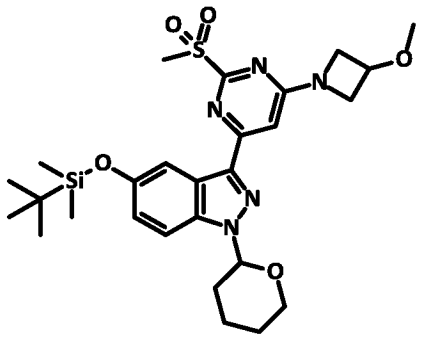


В сосуде Шленка, *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан (промежуточное соединение 61) (710 мг, 1.55 ммоль), 4-хлор-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)-2-метилсульфанилпиримидин (320 мг, 1.29 ммоль), XPhos (62 мг, 0.13 ммоль) и

трехзамещенный фосфат калия (110 мг, 3.87 ммоль) суспендировали в смеси диоксана (12.5 мл) и воды (0.5 мл). Реакционную смесь дегазировали с помощью N_2 в течение 15 мин. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (75 мг, 0.07 ммоль), и сосуд герметизировали и нагревали при 90°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до КТ и непосредственно очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением *трет*-бутил-[3-[6-(3-метоксиазетидин-1-ил)-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксидиметилсилана в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод I: $[M+H]^+ = 542.4$, $t_R = 3.55$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 246</u>: трет-бутил-[3-[6-(3-метоксиазетидин-1-ил)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксидиметилсилан

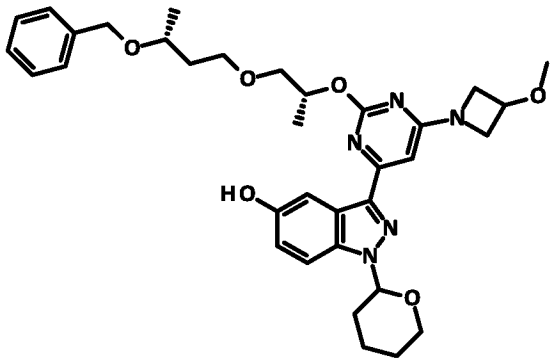


К раствору *трет*-бутил-[3-[6-(3-метоксиазетидин-1-ил)-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксидиметилсилана (970 мг, 1.79 ммоль) в этаноле (40 мл) при 0°C добавляли тетрагидрат гептамолибдата гексааммония (66 мг, 0.054 ммоль) и пероксид водорода (3.6 мл, 35.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч. Добавляли дополнительное количество пероксида водорода (1.62 мл, 16.11 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 48 ч. Добавляли дополнительное количество пероксида водорода (0.54 мл, 5.37 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали и твердое вещество промывали этанолом. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-[3-[6-(3-метоксиазетидин-1-ил)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-1-

тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксидиметилсилана в виде белого порошка, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 574.3, t_R = 3.49 мин

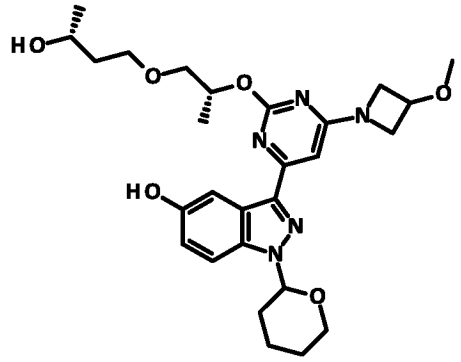
<u>Получение промежуточного соединения 247</u>: 3-[2-[(1R)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-1-метилэтокси]-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ол



К суспензии гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (25 мг, 0.62 ммоль) в ДМФА (3 мл) при 0°C добавляли (2R)-1-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропан-2-ол (промежуточное соединение 133) (133 мг, 0.56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и по каплям добавляли раствор *трет*-бутил-[3-[6-(3-метоксиазетидин-1-ил)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксидиметилсилана (320 мг, 0.56 ммоль) в ДМФА (2.6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем нагревали до КТ и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и выливали в этилацетат. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением 3-[2-[(1R)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-1-метилэтокси]-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола в виде белой пены.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 618.4, t_R = 2.65 мин

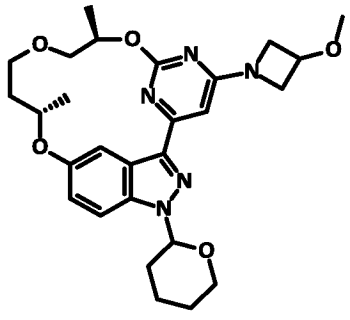
<u>Получение промежуточного соединения 248</u>: 3-[2-[(1R)-2-[(3R)-3-гидроксибутокси]-1-метилэтокси]-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ол



К раствору 3-[2-[(1R)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-1-метилэтокси]-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола (180 мг, 0.29 ммоль) в этилацетате (29 мл) добавляли палладий на древесном угле 10 % (32 мг, 0.03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 20°C в течение 96 ч. Реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением 3-[2-[(1R)-2-[(3R)-3-гидроксибутокси]-1-метилэтокси]-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 528.4, t_R = 1.97 мин

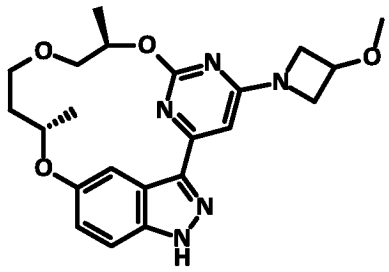
<u>Получение промежуточного соединения 249</u>: (8R,13S)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К раствору диизопропил азодикарбоксилата (125 мкл, 0.63 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 60°C добавляли трифенилфосфин (165 мг, 0.63 ммоль) в толуоле (10 мл) и раствор 3-[2-[(1R)-2-[(3R)-3-гидроксибутокси]-1-метилэтокси]-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола (140 мг, 0.21 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток распределяли между этилацетатом и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением (8R,13S)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 510.4, t_R = 3.32 мин

<u>Получение соединения примера 44</u>: (8R,13S)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К раствору (8R,13S)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (120 мг, 0.16 ммоль) в метаноле (14 мл) и воде (2 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (152 мг, 0.80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 24 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Остаток разбавляли

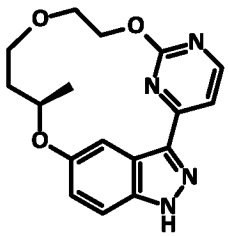
этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента. Полученное в результате твердое вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (8R,13S)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 426.5, t_R = 3.79 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 426.5, t_R = 3.83 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 13.43 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=2.5 Гц), 7.49 (1H, d, J=9.1 Гц), 6.99 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 6.71 (1H, s), 5.13 - 5.08 (1H, m), 4.65 - 4.60 (1H, m), 4.39 - 4.33 (1H, m), 4.28 - 4.21 (3H, m), 3.91 - 3.86 (2H, m), 3.79 - 3.73 (1H, m), 3.60 - 3.54 (1H, m), 3.27 (3H, s), 2.38 - 2.31 (1H, m), 1.47 - 1.43 (2H, m), 1.42 (3H, d, J=6.2 Гц), 1.37 (3H, d, J=6.1 Гц) м.д.

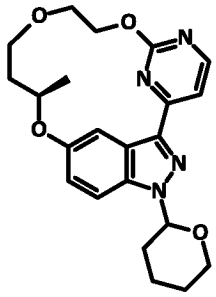
Пример 45: (13R)-13-метил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 45 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме C, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 16. На стадии макроциклизации использовали реакцию Мицунобу.

Получение промежуточного соединения 250: (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-5,19,20,23-

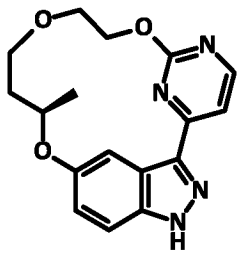
тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К раствору 3-[2-[2-[(3S)-3-гидроксибутокси]этокси]пиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола (130 мг, 0.303 ммоль) в сухом Me-ТГФ (0.40 мл) и толуоле (1.70 мл) добавляли трифенилфосфин (159 мг, 0.606 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин и по каплям добавляли DIAD (0.119 мл, 0.606 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 411.4, t_R = 3.03 мин

<u>Получение соединения примера 45</u>: (13R)-13-метил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К раствору (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (100 мг, 0.244 ммоль) в метаноле (4.5 мл) и воде (0.5 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (232 мг, 1.2 ммоль). Реакционную

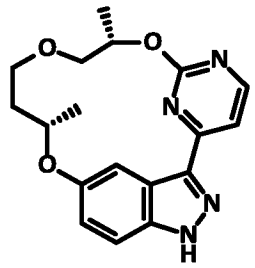
смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в этилацетате. Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением (13R)-13-метил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 327.3, t_R = 2.29 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 327.2, t_R = 2.27 мин

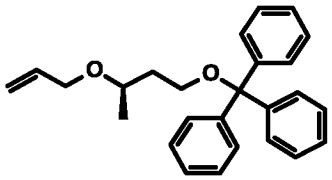
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.70 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 5.1 Гц), 8.16-8.15 (1H, m), 7.76 (1H, d, J = 5.1 Гц), 7.57-7.54 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J = 2.5, 8.9 Гц), 5.01-4.90 (1H, m), 4.75-4.63 (1H, m), 4.40-4.27 (1H, m), 4.23-4.13 (1H, m), 3.71-3.65 (3H, m), 2.42-2.33 (1H, m), 1.40 (3H, d, J = 6.1 Гц), 1.24 (1H, s) м.д.

Пример 46: (8S,13S)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 46 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме C.

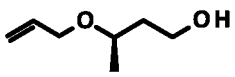
Получение промежуточного соединения 251: [[(3R)-3-аллилоксибутокси]-дифенилметил]бензол



Раствор (2R)-4-тритилоксибутан-2-ола (промежуточное соединение 126) (3 г, 9.02 ммоль) в сухом ДМФА (80 мл) дегазировали N_2 в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и порциями добавляли гидрид натрия (60 % дисперсия в минеральном масле) (433 мг, 10.82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и по каплям добавляли раствор аллилбромида (1.16 мл, 13.54 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением [[(3R)-3-аллилоксибутокси]-дифенилметил]бензола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+Na]^+$ = 395.2, t_R = 3.62 мин

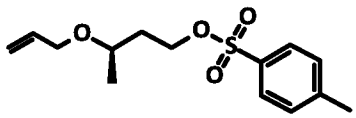
<u>Получение промежуточного соединения 252</u>: (3R)-3-аллилоксибутан-1-ол



К [[(3R)-3-аллилоксибутокси]-дифенилметил]бензолу (3 г, 8.06 ммоль) добавляли HCl (4M в 1,4-диоксане) (20 мл, 80.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением (3R)-3-аллилоксибутан-1-ола в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5.99-5.88 (1H, m), 5.32-5.26 (1H, m), 5.19 (1H, ddt, J=1.3, 4.5, 5.2 Гц), 4.15-4.10 (1H, m), 3.97-3.91 (1H, m), 3.86-3.72 (3H, m), 2.72 (1H, s), 1.80-1.75 (2H, m), 1.23-1.21 (3H, m) м.д.

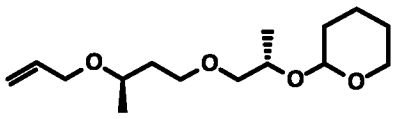
<u>Получение промежуточного соединения 253</u>: [(3R)-3-аллилоксибутил] 4-метилбензолсульфонат



К раствору (3R)-3-аллилоксибутан-1-ола (900 мг, 6.92 ммоль) в пиридине (3.5 мл) при 0°C по каплям добавляли *п*-толуолсульфонилхлорид (1.455 г, 7.61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в этилацетате. Органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(3R)-3-аллилоксибутил] 4-метилбензолсульфоната в виде бесцветного масла, которое отвердевало при стоянии. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+Na]^+ = 307.2$, $t_R = 2.75$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 254</u>: 2-[(1S)-2-[(3R)-3-аллилоксибутокси]-1-метилэтокси]тетрагидропиран



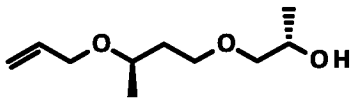
(2S)-2-тетрагидропиран-2-илоксипропан-1-ол получали в соответствии с такими же методиками, что и (2R)-2-тетрагидропиран-2-илоксипропан-1-ол - промежуточное соединение 131, исходя из (2S)-2-гидроксипропаноата.

К суспензии гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (127 мг, 3.18 ммоль) в ДМФА (15 мл) при 0°C добавляли (2S)-2-тетрагидропиран-2-илоксипропан-1-ол (509 мг, 3.18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C и по каплям добавляли раствор [(3R)-3-аллилоксибутил] 4-метилбензолсульфоната (820 мг, 2.9 ммоль) в ДМФА (14 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем нагревали до КТ и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и выливали в этилацетат. Водный слой

экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 2-[(1S)-2-[(3R)-3-аллилоксибутокси]-1-метилэтокси]тетрагидропирана в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5.99-5.89 (1H, m), 5.28 (1H, dq, J=1.7, 6.8 Гц), 5.19-5.14 (1H, m), 4.83-4.73 (1H, m), 4.09-4.03 (1H, m), 4.00-3.91 (3H, m), 3.67-3.49 (4H, m), 3.40 (2H, tt, J=7.8, 8.4 Гц), 1.88-1.70 (4H, m), 1.63-1.50 (4H, m), 1.23 (3H, d, J=6.4 Гц), 1.19 (3H, d, J=6.0 Гц) м.д.

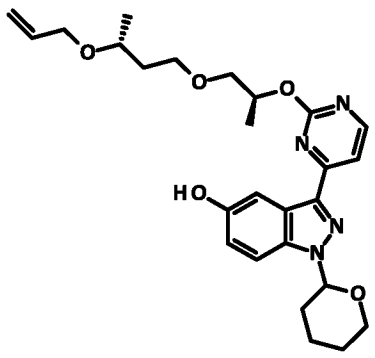
<u>Получение промежуточного соединения 255</u>: (2S)-1-[(3R)-3-аллилоксибутокси]пропан-2-ол



К 2-[(1S)-2-[(3R)-3-аллилоксибутокси]-1-метилэтокси]тетрагидропирану (350 мг, 1.29 ммоль) добавляли ТФУ (1 мл, 12.9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 6 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол (3/1)), от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением (2S)-1-[(3R)-3-аллилоксибутокси]пропан-2-ола в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 5.98-5.88 (1H, m), 5.32-5.25 (2H, m), 5.19-5.15 (1H, m), 4.09-4.03 (1H, m), 3.94-3.88 (1H, m), 3.59-3.54 (5H, m), 1.83-1.65 (2H, m), 1.45 (1H, s), 1.37 (3H, d, J=6.5 Гц), 1.18 (3H, d, J=6.3 Гц) м.д.

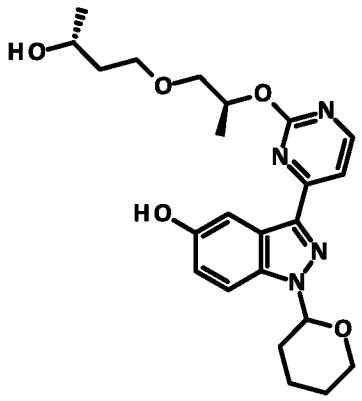
<u>Получение промежуточного соединения 256</u>: 3-[2-[(1S)-2-[(3R)-3-аллилоксибутокси]-1-метилэтокси]пиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ол



К суспензии гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (33 мг, 0.83 ммоль) в ДМФА (3.5 мл) при 0°C добавляли (2S)-1-[(3R)-3-аллилоксибутокси]пропан-2-ол (130 мг, 0.69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и по каплям добавляли раствор *трет*-бутилдиметил-[3-(2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксисилана (промежуточное соединение 63) (337 мг, 0.69 ммоль) в ДМФА (3.5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем нагревали до КТ и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и выливали в этилацетат. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением 3-[2-[(1S)-2-[(3R)-3-аллилоксибутокси]-1-метилэтокси]пиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола в виде желтой смолы.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 483.3$, $t_R = 2.92$ мин

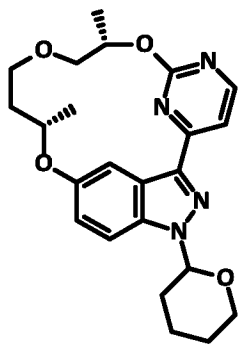
<u>Получение промежуточного соединения 258</u>: 3-[2-[(1S)-2-[(3R)-3-гидроксибутокси]-1-метилэтокси]пиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ол



К раствору 3-[2-[(1S)-2-[(3R)-3-аллилоксибутокси]-1-метилэтокси]пиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола (160 мг, 0.33 ммоль) в метаноле (3.3 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (19 мг, 0.017 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 5 мин и добавляли 1,3-диметилбарбитуровую кислоту (103 мг, 0.66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол (3/1)), от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением 3-[2-[(1S)-2-[(3R)-3-гидроксибутокси]-1-метилэтокси]пиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола в виде коричневого порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 443.5, t_R = 2.36 мин

<u>Получение промежуточного соединения 259</u>: (8S,13S)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен

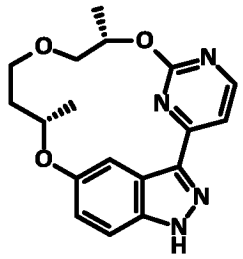


К раствору диизопропил азодикарбоксилата (160 мкл, 0.81 ммоль) в ТГФ (8 мл) при 60°C добавляли раствор трифенилфосфина (212 мг, 0.81 ммоль) в

толуоле (10 мл) и раствор 3-[2-[(1S)-2-[(3R)-3-гидроксибутокси]-1-метилэтокси]пиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола (120 мг, 0.27 ммоль) в ТГФ (9 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением (8S,13S)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде белого порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 425.5, t_R = 3.05 мин

<u>Получение соединения примера 46</u>: (8S,13S)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К раствору (8S,13S)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (240 мг, 0.2 ммоль) в метаноле (17.5 мл) и воде (2.5 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (190 мг, 1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 48 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (8S,13S)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-

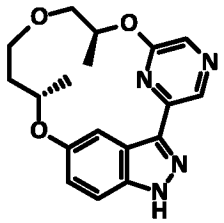
5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 341.2, t_R = 2.38 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 341.2, t_R = 2.32 мин

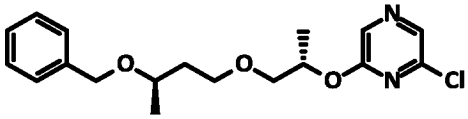
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.66 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=5.1 Гц), 8.36 (1H, d, J=2.3 Гц), 7.67 (1H, d, J=5.1 Гц), 7.54 (1H, d, J=8.7 Гц), 7.06 (1H, dd, J=2.5, 8.9 Гц), 5.28 - 5.23 (1H, m), 4.38-4.34 (1H, m), 4.05 (1H, dd, J=4.2, 9.9 Гц), 3.89-3.83 (1H, m), 3.74 (1H, dd, J=7.4, 9.9 Гц), 3.62-3.56 (1H, m), 2.21-2.16 (1H, m), 1.79-1.72 (1H, m), 1.48 (3H, d, J=6.6 Гц), 1.35 (3H, d, J=6.3 Гц) м.д.

Пример 47: (8S,13S)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 47 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

Получение промежуточного соединения 260: 2-[(1S)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-1-метилэтокси]-6-хлорпиразин



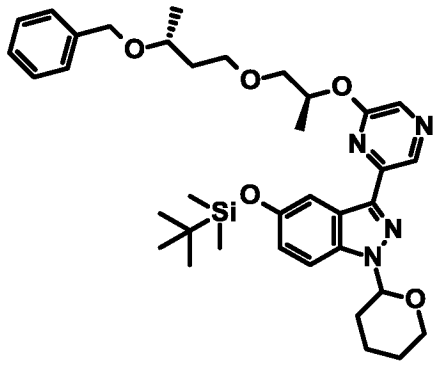
(2S)-1-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропан-2-ол получали в соответствии с такими же методиками синтеза, что и (2R)-1-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропан-2-ол - промежуточное соединение 133, исходя из (3R)-бутан-1,3-диола и метил (2S)-2-гидроксипропаноата.

К раствору (2S)-1-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропан-2-ола (400 мг, 1.681 ммоль) в сухом ТГФ (12 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (87 мг, 2.185 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли 2,6-дихлорпиразин (250 мг, 1.681

ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 48 ч и затем при КТ в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[(1S)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-1-метилэтокси]-6-хлорпиразина в виде бледно-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 351.2$, $t_R = 3.19$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 261</u>: [3-[6-[(1S)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-1-метилэтокси]пиразин-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан

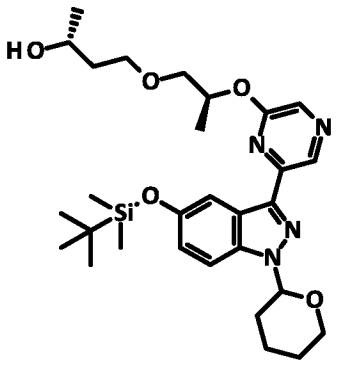


К дегазированному раствору 2-[(1S)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-1-метилэтокси]-6-хлорпиразина (577 мг, 1.649 ммоль), *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (промежуточное соединение 61) (906 мг, 1.979 ммоль) и трехзамещенного фосфата калия (1.05 г, 4.947 ммоль) в диоксане (23 мл) и воде (2.3 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (95 мг, 0.082 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением [3-[6-[(1S)-2-[(3R)-3-

бензилоксибутокси]-1-метилэтокси]пиразин-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод I: $[M+H]^+$ = 647.4, t_R = 3.93 мин

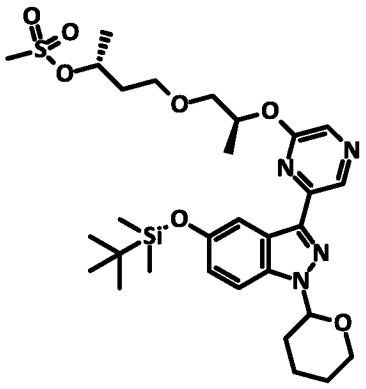
<u>Получение промежуточного соединения 262</u>: (2R)-4-[(2S)-2-[6-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразин-2-ил]оксипропокси]бутан-2-ол



К раствору [3-[6-[(1S)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-1-метилэтокси]пиразин-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (714 мг, 1.105 ммоль) в дихлорметане (22 мл) и воде (1.1 мл) при КТ добавляли 2,3-дихлор-5,6-дициано-*п*-бензохинон (627 мг, 2.763 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч, затем при 40°C в течение 2.5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором Na_2CO_3 и добавляли дихлорметан. Водный слой экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением (2R)-4-[(2S)-2-[6-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразин-2-ил]оксипропокси]бутан-2-ола в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод M: $[M+H]^+$ = 557.3, t_R = 4.46-4.56 мин

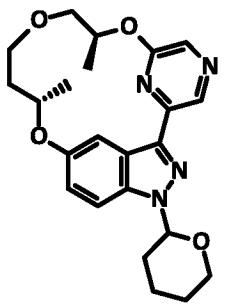
<u>Получение промежуточного соединения 263</u>: [(1R)-3-[(2S)-2-[6-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразин-2-ил]оксипропокси]-1-метилпропил] метансульфонат



К раствору (2R)-4-[(2S)-2-[6-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразин-2-ил]оксипропокси]бутан-2-ола (330 мг, 0.594 ммоль) и триэтиламина (165 мкл, 1.188 ммоль) в сухом дихлорметане (13 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (69 мкл, 0.891 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили соляным раствором и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1R)-3-[(2S)-2-[6-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразин-2-ил]оксипропокси]-1-метилпропил] метансульфоната в виде оранжевого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 635.3, t_R = 5.82-5.88 мин

<u>Получение промежуточного соединения 264</u>: (8S,13S)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен

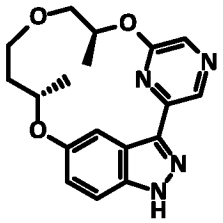


К раствору гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (71 мг, 1.782 ммоль) в сухом ДМФА (100 мл) по каплям добавляли раствор [(1R)-3-[(2S)-2-[6-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-

3-ил]пиразин-2-ил]оксипропокси]-1-метилпропил] метансульфоната (377 мг, 0.594 ммоль) в сухом ДМФА (35 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой, концентрировали при пониженном давлении и разбавляли водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, затем соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением (8S,13S)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 425.2, t_R = 3.27 мин

<u>Получение соединения примера 47</u>: (8S,13S)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К раствору (8S,13S)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (120 мг, 0.283 ммоль) в метаноле (21 мл) и воде (3 мл) при КТ добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (269 мг, 1.415 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли насыщенный водный раствор Na_2CO_3 и этилацетат. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с диизопропиловым эфиром, отфильтровывали, промывали диизопропиловым эфиром и сушили с получением (8S,13S)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-

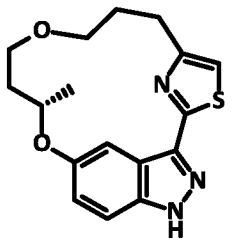
тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде кремового твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 341.2, t_R = 2.60 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 341.2, t_R = 2.53 мин

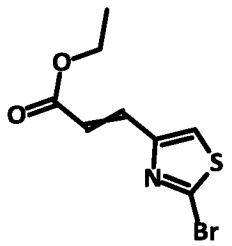
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.42 (1H, s), 8.85 (1H, m), 8.27 (1H, m), 8.19 (1H, s), 7.53-7.51 (1H, m), 7.05-7.02 (1H, dd, J=2.3, 9.0 Гц), 5.24-5.18 (1H, m), 4.44-4.39 (1H, m), 4.05-4.00 (1H, m), 3.85-3.79 (1H, m), 3.77-3.72 (1H, m), 3.63-3.56 (1H, m), 2.28-2.20 (1H, m), 1.76-1.67 (1H, m), 1.46 (3H, d, J=6.6 Гц), 1.34 (3H, d, J=6.3 Гц) м.д.

Пример 48: (12S)-12-метил-9,13-диокса-3-тиа-18,19,22-триазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),4,14(21),15,17(20)-гексаен



Соединение примера 48 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

Получение промежуточного соединения 264 A: этил (Z/E)-3-(2-бромтиазол-4-ил)акрилат

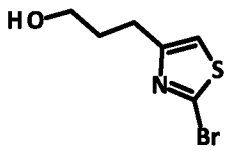


Раствор 2-бром-4-формилтиазола (4.7 г, 24.475 ммоль) и (карбэтоксиметилен)трифенилфосфорана (10.232 г, 29.370 ммоль) в толуоле (73 мл) в атмосфере азота перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до

95/5, в качестве элюента с получением этил (Z/E)-3-(2-бромтиазол-4-ил)акрилата в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+ = 263.8$, $t_R = 0.848$ мин

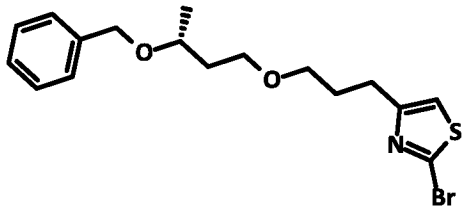
<u>Получение промежуточного соединения 265</u>: 3-(2-бромтиазол-4-ил)пропан-1-ол



К раствору этил (Z/E)-3-(2-бромтиазол-4-ил)акрилата (6.72 г, 25.636 ммоль) в этаноле (128 мл) и ТГФ (128 мл) при 0°C добавляли борогидрид натрия (3.879 г, 102.544 ммоль) и дихлорид кальция (5.691 г, 51.272 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 3-(2-бромтиазол-4-ил)пропан-1-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+ = 221.9$, $t_R = 0.421$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 268</u>: (R)-4-(3-(3-(бензилокси)бутокси)пропил)-2-бромтиазол

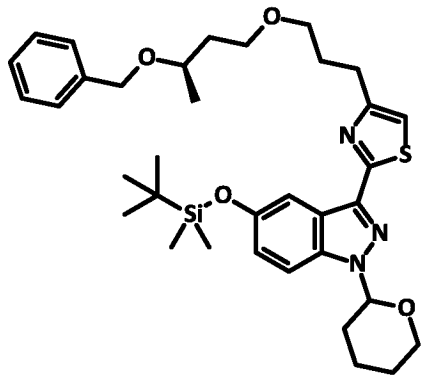


К суспензии 3-(2-бромтиазол-4-ил)пропан-1-ола (1.6 г, 7.204 ммоль) и йодида калия (1.196 г, 7.204 ммоль) в сухом ДМФА (18 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (576 мг, 14.408 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли (R)-(((4-бромбутан-2-ил)окси)метил)бензол (промежуточное

соединение 166) (2.627 г, 10.806 ммоль) в сухом ДМФА (18 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и водой. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 93/7, в качестве элюента с получением (R)-4-(3-(3-(бензилокси)бутокси)пропил)-2-бромтиазола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод E: $[M+H]^+$ = 384.0, t_R = 4.49 мин

<u>Получение промежуточного соединения 269:</u> [3-[4-[3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропил]тиазол-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан

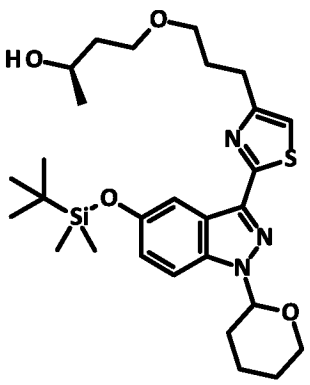


К дегазированному раствору *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (промежуточное соединение 61) (1 г, 2.18 ммоль), 4-[3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропил]-2-бромтиазола (1.07 г, 2.78 ммоль) и трехзамещенного фосфата калия (1.386 г, 6.54 ммоль) в диоксане (22 мл) и воде (0.5 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (127 мг, 0.11 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропилбифенил (105 мг, 0.22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, затем соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении.

Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением [3-[4-[3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропил]тиазол-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде желтого масла.

ЖХМС метод J: $[M+H]^+$ = 636.3, t_R = 6.66 мин

<u>Получение промежуточного соединения 270</u>: (2R)-4-[3-[2-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-4-ил]пропокси]бутан-2-ол

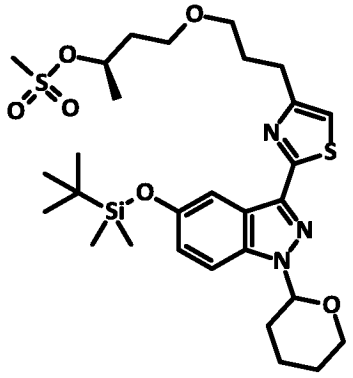


К раствору [3-[4-[3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропил]тиазол-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (1.632 г, 2.57 ммоль) в этилацетате (25 мл) при КТ добавляли гидроксид палладия на угле (360 мг, нагрузка 20 мас.%). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение ночи. Добавляли дополнительное количество гидроксида палладия на угле (0.376 г), и реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 8 ч. Добавляли дополнительное количество гидроксида палладия на угле (0.376 г), и реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь нагревали до 70 °C в течение 96 ч. Добавляли дополнительное количество гидроксида палладия на угле (0.376 г), и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали, промывали этилацетатом и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95:5, в качестве элюента с получением (2R)-4-[3-[2-[5-[*трет*-

бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-4-ил]пропокси]бутан-2-ола в виде желтого масла.

ЖХМС метод J: $[M+H]^+$ = 546.3, t_R = 5.84 мин

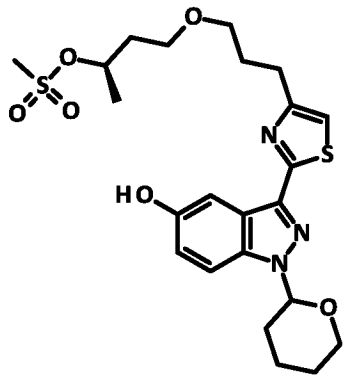
<u>Получение промежуточного соединения 271</u>: [(1R)-3-[3-[2-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-4-ил]пропокси]-1-метилпропил] метансульфонат



К перемешиваемой суспензии (2R)-4-[3-[2-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-4-ил]пропокси]бутан-2-ола (230 мг, 0.42 ммоль) в дихлорметане (12 мл) при КТ в атмосфере аргона добавляли триэтиламин (348 мкл, 2.52 ммоль) с последующим добавлением метансульфонилхлорида (97 мкл, 1.26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1R)-3-[3-[2-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-4-ил]пропокси]-1-метилпропил] метансульфоната в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод J: $[M+H]^+$ = 624.3, t_R = 5.99 мин

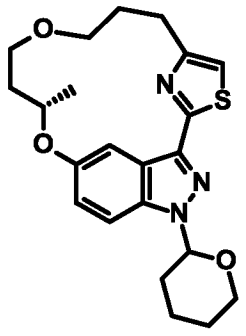
<u>Получение промежуточного соединения 272</u>: [(1R)-3-[3-[2-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)тиазол-4-ил]пропокси]-1-метилпропил] метансульфонат



К раствору [(1R)-3-[3-[2-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-4-ил]пропокси]-1-метилпропил] метансульфоната (205 мг, 0.32 ммоль) в ТГФ (3.5 мл) при КТ добавляли TBAF (1М раствор в ТГФ) (360 мкл, 0.36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением [(1R)-3-[3-[2-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)тиазол-4-ил]пропокси]-1-метилпропил] метансульфоната в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 510.2, t_R = 2.81 мин

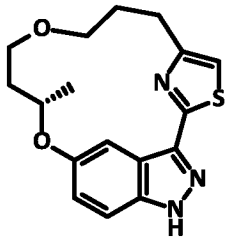
<u>Получение промежуточного соединения 273</u>: (12S)-12-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-3-тиа-18,19,22-триазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),4,14(21),15,17(20)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (29 мг, 0.088 ммоль) в безводном ДМФА (15 мл) при 80 °С по каплям добавляли [(1R)-3-[3-[2-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)тиазол-4-ил]пропокси]-1-метилпропил] метансульфонат (15 мг, 0.029 ммоль) в ДМФА (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч. Реакционной смеси давали охладиться до КТ, фильтровали, промывали этилацетатом и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ТСХ, используя смесь дихлорметан/MeOH (95/5) с получением (12S)-12-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-3-тиа-18,19,22-триазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),4,14(21),15,17(20)-гексаена в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод J: $[M+H]^+$ = 414.2, t_R = 5.20 мин

<u>Получение соединения примера 48</u>: (12S)-12-метил-9,13-диокса-3-тиа-18,19,22-триазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),4,14(21),15,17(20)-гексаен



К раствору (12S)-12-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-3-тиа-18,19,22-триазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),4,14(21),15,17(20)-гексаена (15 мг, 0.036 ммоль) в метаноле (2.1 мл) и воде (0.25 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (35 мг, 0.18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ, элюируя смесью циклогексан/(этилацетат/этанол (3/1)) 50/50 с получением (12S)-12-метил-9,13-диокса-3-тиа-18,19,22-

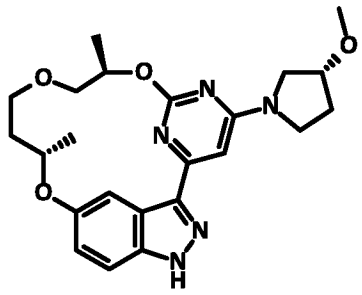
триазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),4,14(21),15,17(20)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 330.2, t_R = 2.70 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 330.2, t_R = 2.67 мин

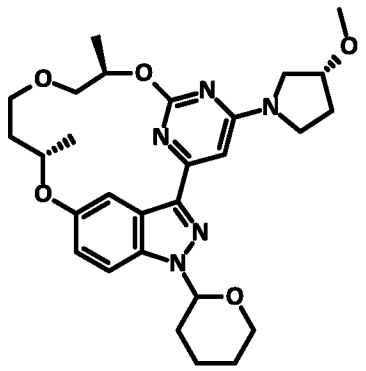
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 13.42 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 2.3 Гц), 7.41-7.38 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J = 2.5, 8.9 Гц), 6.91 (1H, d, = 1.1 Гц), 4.89-4.80 (1H, m), 4.60-4.53 (1H, m), 4.13-3.91 (1H, bs), 3.85 (1H, dt, J = 9.8, 2.8 Гц), 3.76-3.65 (2H, m), 3.53-3.46 (1H, m), 3.13-3.06 (1H, m), 2.77-2.58 (2H, m), 2.42-2.28 (1H, m), 2.23-2.14 (1H, m), 1.47 (3H, d, J = 6.4 Гц) м.д.

Пример 49: (8R,13S)-4-[(3R)-3-метоксипирролидин-1-ил]-8,13-диметил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 49 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме C, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 44. На стадии макроциклизации использовали реакцию Мицунобу.

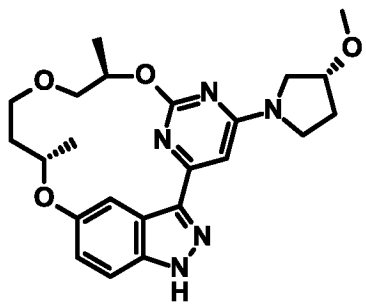
Получение промежуточного соединения 274: (8R,13S)-4-[(3R)-3-метоксипирролидин-1-ил]-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К раствору диизопропил азодикарбоксилата (220 мкл, 1.11 ммоль) в ТГФ (8 мл) при 60°C добавляли раствор трифенилфосфина (291 мг, 1.11 ммоль) в толуоле (20 мл) и раствор 3-[2-[(1R)-2-[(3R)-3-гидроксибутокси]-1-метилэтокси]-6-[(3R)-3-метоксипирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола (200 мг, 0.37 ммоль) в ТГФ (9 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 15 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол (3:1), от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением (8R,13S)-4-[(3R)-3-метоксипирролидин-1-ил]-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 524.4, t_R = 3.38 мин

<u>Получение соединения примера 49</u>: (8R,13S)-4-[(3R)-3-метоксипирролидин-1-ил]-8,13-диметил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К раствору (8R,13S)-4-[(3R)-3-метоксипирролидин-1-ил]-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-5,19,20,23-

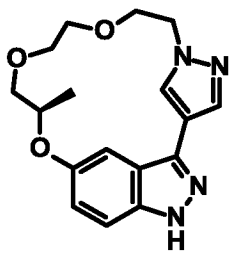
тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (220 мг, 0.13 ммоль) в метаноле (11.5 мл) и воде (1.5 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (124 мг, 0.65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 48 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Смесь разбавляли этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением (8R,13S)-4-[(3R)-3-метоксипирролидин-1-ил]-8,13-диметил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод J: $[M+H]^+$ = 440.5, t_R = 3.89 мин

ЖХМС метод N: $[M+H]^+$ = 440.5, t_R = 3.93 мин

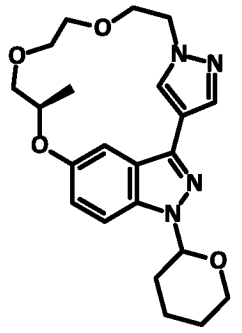
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13.38 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=2.3 Гц), 7.49 (1H, d, J=8.9 Гц), 6.99 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 6.84 (1H, s), 5.15-5.08 (1H, m), 4.67-4.59 (1H, m), 4.25 (1H, dd, J=3.3, 7.3 Гц), 4.08-4.08 (1H, m), 3.79-3.73 (1H, m), 3.65 (1H, s), 3.60-3.55 (3H, m), 3.46-3.39 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.27 (1H, dd, J=7.7, 9.1 Гц), 2.38-2.32 (1H, m), 2.06 (2H, s), 1.43 (3H, d, J=6.3 Гц), 1.37 (3H, d, J=6.1 Гц) м.д.

Пример 50: (13R)-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 50 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 24.

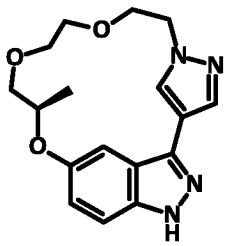
<u>Получение промежуточного соединения 275</u>: (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (1.267 г, 3.90 ммоль) в безводном ДМФА (70 мл) при 60°C по каплям добавляли [(1S)-2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфонат (809 мг, 1.3 ммоль) в ДМФА (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 30/70, в качестве элюента с получением (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХМС метод J: $[M+H]^+$ = 413.2, t_R = 3.69 мин

<u>Получение соединения примера 50</u>: (13R)-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



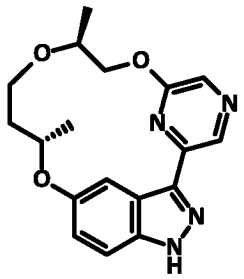
К раствору (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена (300 мг, 0.73 ммоль) в дихлорметане (4.3 мл) при КТ добавляли ТФУ (1.08 мл, 14.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли насыщенным раствором $NaHCO_3$ и два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 97/3 в качестве элюента с получением чистого (13R)-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде пены.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 329.2, t_R = 1.98 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 329.2, t_R = 1.98 мин

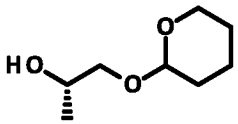
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.55 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 2.4 Гц), 7.30 (1H, d, J = 8.8 Гц), 7.05 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Гц), 4.50-4.45 (3H, m), 4.04-3.96 (1H, m), 3.86 (1H, dd, J = 5.2, 10.4 Гц), 3.80-3.76 (4H, m), 3.66-3.61 (1H, m), 3.55 (1H, dd, J = 3.2, 10.8 Гц), 1.43 (3H, d, J = 6.6 Гц) м.д.

Пример 51: (9S,13S)-9,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 51 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

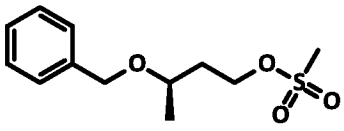
<u>Получение промежуточного соединения 276</u>: (2S)-1-тетрагидропиран-2-илоксипропан-2-ол



К раствору (S)-(-)-1,2-пропандиола (3 г, 39.484 ммоль) в сухом дихлорметане (60 мл) при КТ добавляли 3,4-дигидро-2Н-пиран (3.73 мл, 40.866 ммоль) и *п*-толуолсульфонат пиридиния (119 мг, 0.474 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$, и смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, с получением (2S)-1-тетрагидропиран-2-илоксипропан-2-ола в виде бесцветной жидкости.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 4.56 (2H, m), 3.79-3.69 (2H, m), 3.51-3.36 (2H, m), 3.26-3.14 (1H, m), 1.79-1.55 (2H, m), 1.52-1.37 (4H, m), 1.06-1.02 (3H, m) м.д.

<u>Получение промежуточного соединения 277</u>: [(3R)-3-бензилоксибутил] метансульфонат

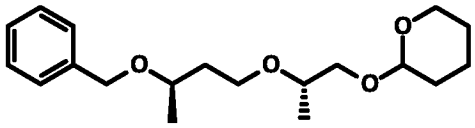


К раствору (3R)-3-бензилоксибутан-1-ола (промежуточное соединение 128) (4.04 г, 22.44 ммоль) и триэтиламина (6.3 мл, 44.88 ммоль) в сухом

дихлорметане (150 мл) при 0°C по каплям добавляли метансульфонилхлорид (2.6 мл, 33.66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(3R)-3-бензилоксибутил] метансульфоната в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 259.1, t_R = 2.44 мин

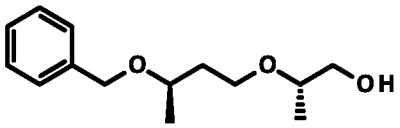
<u>Получение промежуточного соединения 278</u>: 2-[(2S)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропокси]тетрагидропиран



К раствору (2S)-1-тетрагидропиран-2-илоксипропан-2-ола (промежуточное соединение 276) (2.52 г, 15.75 ммоль) в сухом ДМФА (100 мл) при 0°C порциями добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (945 мг, 23.634 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин и по каплям добавляли раствор [(3R)-3-бензилоксибутил] метансульфоната (промежуточное соединение 277) (5.79 г, 22.442 ммоль) в сухом ДМФА (40 мл). Реакционной смеси давали нагреться до КТ и перемешивали при 60°C в течение 17 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и гасили водой. Добавляли этилацетат, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 2-[(2S)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропокси]тетрагидропирана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+Na]^+$ = 345.2, t_R = 3.08 мин

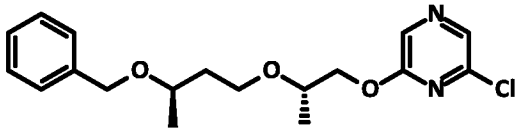
<u>Получение промежуточного соединения 279</u>: (2S)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропан-1-ол



К раствору 2-[(2S)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропокси]тетрагидропирана (3.03 г, 9.41 ммоль) в метаноле (111 мл) и воде (22.2 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (8.95 г, 47.06 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропан-1-ола в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод J: $[M+H]^+ = 239.3$, $t_R = 2.96$ мин

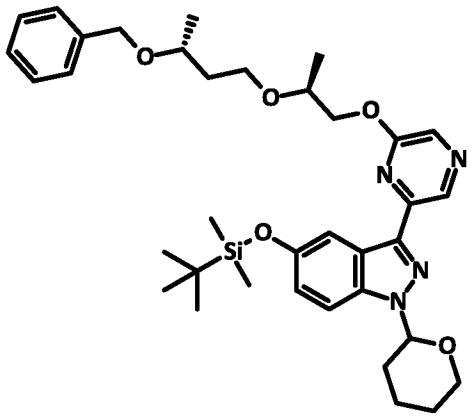
<u>Получение промежуточного соединения 280</u>: 2-[(2S)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропокси]-6-хлорпиразин



К раствору (2S)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропан-1-ола (400 мг, 1.681 ммоль) в сухом ТГФ (12 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (87 мг, 2.18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли 2,6-дихлорпиразин (250 мг, 1.68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и затем при КТ в течение 14 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропокси]-6-хлорпиразина в виде желтой жидкости. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод L: $[M+H]^+ = 351$, $t_R = 3.15$ мин

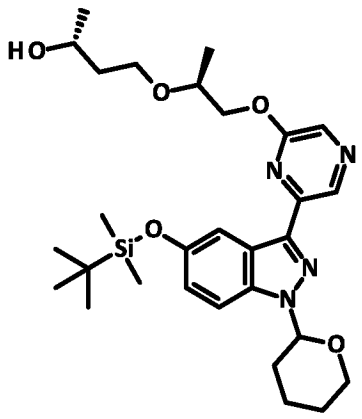
<u>Получение промежуточного соединения 281</u>: [3-[6-[(2S)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропокси]пиразин-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К дегазированному раствору 2-[(2S)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропокси]-6-хлорпиразина (587 мг, 1.67 ммоль), *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (промежуточное соединение 61) (921 мг, 2.01 ммоль) и трехзамещенного фосфата калия (1.06 г, 5.03 ммоль) в диоксане (23 мл) и воде (2.3 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (97 мг, 0.084 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч, затем охлаждали до КТ и разбавляли водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением [3-[6-[(2S)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропокси]пиразин-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод M: $[M+H]^+$ = 647.5, t_R = 6.13 мин

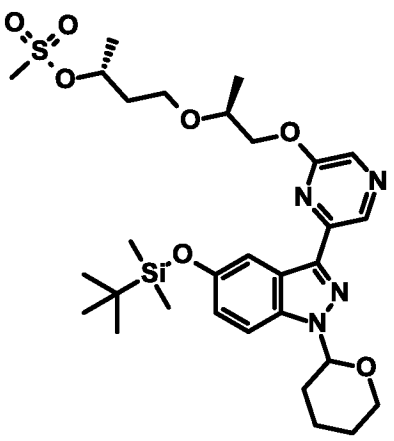
<u>Получение промежуточного соединения 282</u>: (2R)-4-[(1S)-2-[6-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразин-2-ил]окси-1-метилэтокси]бутан-2-ол



К раствору [3-[6-[(2S)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропокси]пиразин-2-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (834 мг, 1.37 ммоль) в дихлорметане (25.7 мл) в фосфатном буфере pH 7 (1.3 мл) добавляли 2,3-дихлор-5,6-дициано-*п*-бензохинон (733 мг, 3.22 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором Na_2CO_3 и добавляли этилацетат. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением (2R)-4-[(1S)-2-[6-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразин-2-ил]окси-1-метилэтокси]бутан-2-ола в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод L: $[M+H]^+ = 557.5$, $t_R = 3.72$ мин

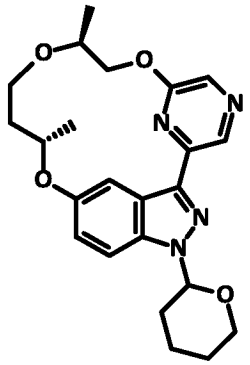
<u>Получение промежуточного соединения 283</u>: [(1R)-3-[(1S)-2-[6-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразин-2-ил]окси-1-метилэтокси]-1-метилпропил] метансульфонат



К раствору (2R)-4-[(1S)-2-[6-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразин-2-ил]окси-1-метилэтокси]бутан-2-ола (310 мг, 0.558 ммоль) и триэтиламина (156 мкл, 1.116 ммоль) в сухом дихлорметане (12 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (65 мкл, 0.837 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество метансульфонилхлорида (10 мкл, 0.112 ммоль, 0.2 экв.), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 48 ч. Добавляли дополнительные количества триэтиламина (156 мкл, 1.116 ммоль) и метансульфонилхлорида (65 мкл, 0.837 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили соляным раствором и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением [(1R)-3-[(1S)-2-[6-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразин-2-ил]окси-1-метилэтокси]-1-метилпропил] метансульфоната в виде оранжевого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод J: $[M+H]^+$ = 635.4, t_R = 5.87 мин

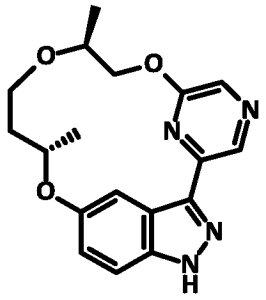
<u>Получение промежуточного соединения 284</u>: (9S,13S)-9,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К раствору гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (67 мг, 1.67 ммоль) в сухом ДМФА (100 мл) по каплям добавляли раствор [(1R)-3-[(1S)-2-[6-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразин-2-ил]окси-1-метилэтокси]-1-метилпропил] метансульфоната (354 мг, 0.558 ммоль) в сухом ДМФА (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (22 мг, 0.558 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Добавляли дополнительное количество гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (44 мг, 1.11 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1.5 ч. Реакционную смесь гасили водой, концентрировали при пониженном давлении и разбавляли водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением (9S,13S)-9,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 425.3, t_R = 3.20 мин

<u>Получение соединения примера 51</u>: (9S,13S)-9,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



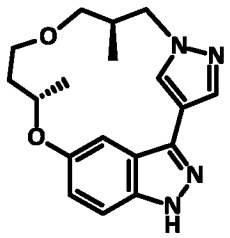
К раствору (9S,13S)-9,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (96 мг, 0.226 ммоль) в метаноле (17 мл) и воде (2.4 мл) при КТ добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (215 мг, 1.13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли насыщенный водный раствор Na_2CO_3 и этилацетат. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученное в результате твердое вещество перекристаллизовывали из ацетонитрила с получением (9S,13S)-9,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод J: $[M+H]^+$ = 341, t_R = 3.56 мин

ЖХМС метод N: $[M+H]^+$ = 341, t_R = 3.54 мин

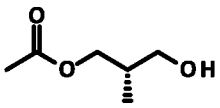
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 13.35 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.58 (1H, m), 8.20 (1H, s), 7.50-7.47 (1H, d, J=9.1 Гц), 6.99-6.96 (1H, dd, J=2.5, 9.0 Гц), 5.53-5.50 (1H, d, J=12.4 Гц), 4.66-4.60 (1H, m), 4.16- 4.12 (1H, dd, J=3.2, 12.1 Гц), 3.92-3.87 (2H, m), 3.24-3.17 (1H, m), 2.22-2.14 (1H, m), 1.48-1.40 (4H, m), 1.29 (3H, d, J=6.4 Гц) м.д.

Пример 52: (7R,12S)-7,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



Соединение примера 52 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

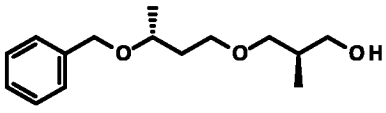
<u>Получение промежуточного соединения 285</u>: [(2S)-3-гидрокси-2-метилпропил]ацетат



К раствору 2-метилпропан-1,3-диола (6 мл, 67.9 ммоль) в хлороформе (44 мл) добавляли винилацетат (25 мл, 272 ммоль) и аманолипазу из флуоресцирующей псевдомонады (1.1 г). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 28 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением [(2S)-3-гидрокси-2-метилпропил]ацетата в виде бледно-желтой жидкости.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 4.08 (2H, m), 3.53 (2H, m), 2.25 (1H, m), 2.08 (3H, s), 1.99 (1H, m), 0.96 (3H, d, J= 6.8 Гц) м.д.

<u>Получение промежуточного соединения 286</u>: (2R)-3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-2-метилпропан-1-ол

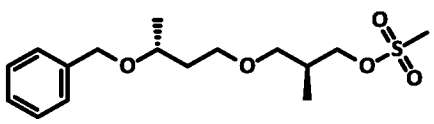


К раствору [(2S)-3-гидрокси-2-метилпропил]ацетата (1.97 г, 14.9 ммоль) в сухом ДМФА (87 мл) при 0°C по каплям добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (1.79 г, 44.7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. По каплям добавляли раствор [(1R)-3-бром-1-метилпропокси]метилбензола (промежуточное соединение 166) (4.01 г,

16.5 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 48 ч. При 0°C добавляли воду с последующим добавлением 1 М водного раствора HCl, доводя pH до ~7. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением (2R)-3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-2-метилпропан-1-ола в виде бледно-желтой жидкости.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7.37-7.27 (5H, m), 4.63-4.44 (2H, m), 3.84-3.45 (5H, m), 3.36 (1H, m), 2.77 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.89-1.72 (2H, m), 1.29-1.24 (3H, m), 0.96-0.86 (3H, m) м.д.

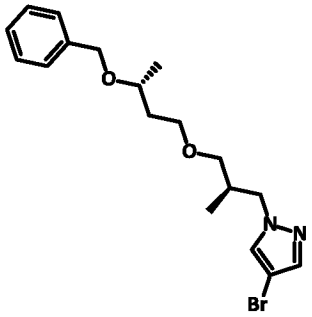
<u>Получение промежуточного соединения 287</u>: [(2S)-3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-2-метилпропил] метансульфонат



К раствору (2R)-3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-2-метилпропан-1-ола (1.2 г, 4.76 ммоль) и триэтиламина (0.99 мл, 7.14 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C по каплям добавляли метансульфонилхлорид (0.4 мл, 5.24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 6 ч, затем разбавляли водой и дихлорметаном. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида аммония и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(2S)-3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-2-метилпропил] метансульфоната в виде оранжевого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7.35-7.30 (5H, m), 4.61-4.45 (2H, dd, J=61.8, 11.53 Гц), 4.18 (2H, m), 3.7 (1H, m), 3.54 (2H, m), 3.32 (2H, m), 2.98 (2H, s), 2.15 (1H, m), 1.84-1.74 (2H, m), 1.28- 1.24 (3H, m), 1.00-0.95 (3H, m) м.д.

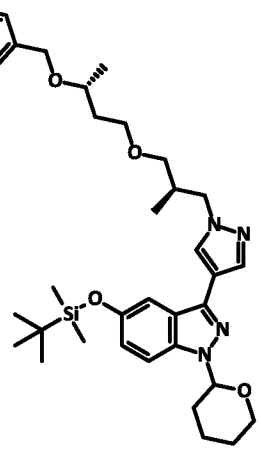
<u>Получение промежуточного соединения 288</u>: 1-[(2R)-3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-2-метилпропил]-4-бромпиразол



К раствору [(2S)-3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-2-метилпропил] метансульфоната (1.5 г, 4.55 ммоль) в сухом ацетонитриле (30 мл) добавляли 4-бром-1H-пиразол (603 мг, 4.14 ммоль) и карбонат цезия (2.02 г, 6.21 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 1-[(2R)-3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-2-метилпропил]-4-бромпиразола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 381.1-383.1, t_R = 3.14 мин

<u>Получение промежуточного соединения 289</u>: [3-[1-[(2R)-3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-2-метилпропил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан

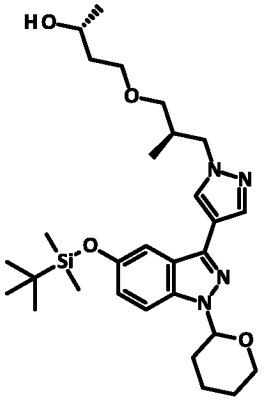


К дегазированной суспензии 1-[(2R)-3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-2-метилпропил]-4-бромпиразола (1.35 г, 3.55 ммоль), *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-

5-ил]оксисилана (промежуточное соединение 61) (2.28 г, 4.97 ммоль), трехзамещенного фосфата калия (2.26 г, 10.65 ммоль) и XPhos (169 мг, 0.36 ммоль) в диоксане (40 мл) и воде (4.4 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (205 мг, 0.18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. К фильтрату добавляли воду и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением [3-[1-[(2R)-3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-2-метилпропил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде оранжевого/красного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 633.4$, $t_R = 3.94$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 290</u>: (2R)-4-[(2R)-3-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2-метилпропокси]бутан-2-ол

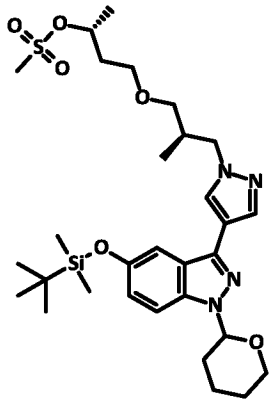


К раствору [3-[1-[(2R)-3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]-2-метилпропил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (1.06 г, 1.67 ммоль) в этилацетате (25 мл) при КТ добавляли $Pd(OH)_2/C$ (106 мг). Реакционную смесь нагревали в атмосфере водорода при 60°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали этилацетатом. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением (2R)-4-[(2R)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-

тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2-метилпропокси]бутан-2-ола в виде прозрачного коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 543.3, t_R = 3.47 мин

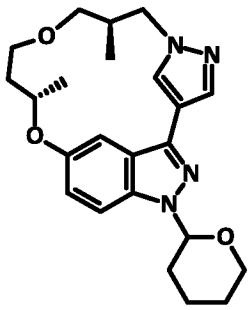
<u>Получение промежуточного соединения 291</u>: [(1R)-3-[(2R)-3-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2-метилпропокси]-1-метилпропил] метансульфонат



К раствору (2R)-4-[(2R)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2-метилпропокси]бутан-2-ола (853 мг, 1.5 ммоль) и триэтиламина (420 мкл, 3 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0 °C по каплям добавляли метансульфонилхлорид (150 мкл, 1.95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1R)-3-[(2R)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2-метилпропокси]-1-метилпропил] метансульфоната в виде светло-коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 621.3, t_R = 3.55 мин

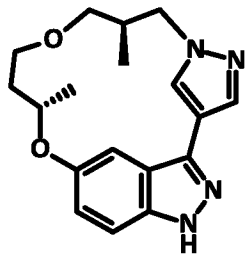
<u>Получение промежуточного соединения 292</u>: (7R,12S)-7,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (1.46 г, 4.5 ммоль) в безводном ДМФА (500 мл) при 80 °C по каплям добавляли [(1R)-3-[(2R)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2-метилпропокси]-1-метилпропил] метансульфонат (1.04 г, 1.5 ммоль) в ДМФА (500 мл). После завершения добавления полученную в результате реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 ч. Реакционной смеси давали охладиться до КТ, фильтровали и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента. Полученное в результате масло очищали с помощью препаративной ТСХ, используя смесь дихлорметан/метанол 95/5 в качестве элюента с получением (7R,12S)-7,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 411.5, t_R = 2.87 мин

<u>Получение соединения примера 52</u>: (7R,12S)-7,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



К раствору (7R,12S)-7,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-

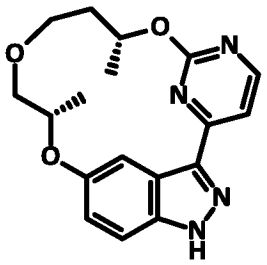
гексаена (37 мг, 0.09 ммоль) в метаноле (1.5 мл) и воде (0.25 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (86 мг, 0.45 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ, используя смесь дихлорметан/метанол 90/10 в качестве элюента. Полученное в результате твердое вещество растирали с диизопропиловым эфиром, отфильтровывали и сушили с получением (7R,12S)-7,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде кремового твердого вещества.

ЖХМС метод F: [M+H]+ = 327.3, tR = 2.30 мин

ЖХМС метод G: [M+H]+ = 327.3, tR = 2.29 мин

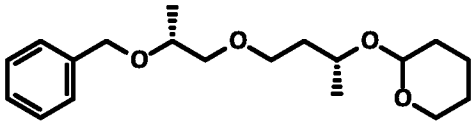
^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) 8.57 (1H, dd, J=0.6, 12.3 Гц), 7.74 (1H, m), 7.49 (1H, dd, J=2.5, 4.2 Гц), 7.40 (1H, dd, J=3.6, 8.9 Гц), 7.01 (1H, td, J= 2.4, 9.0 Гц), 4.5 (2H, m), 4.32 (1H, m), 3.83-3.49 (4H, m), 2.63 (1H, m), 2.29 (1H, m), 1.54 (1H, m), 1.46 (3H, dd, J= 1.5, 6 Гц), 1.13 (2H, t, J= 6.8 Гц), 0.93 (1H, d, J=7.2 Гц) м.д.

Пример 53: (8R,13S)-8,13-диметил-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 53 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме C.

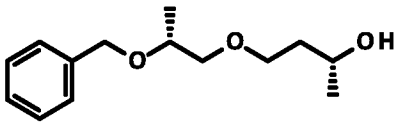
Получение промежуточного соединения 293: 2-[(1R)-3-[(2R)-2-бензилоксипропокси]-1-метилпропокси]тетрагидропиран



К раствору (3R)-3-тетрагидропиран-2-илоксибутан-1-ола (промежуточное соединение 236) (1.9 г, 10.9 ммоль) в ДМФА (45 мл) при 0°C порциями добавляли гидрид натрия (60 % дисперсия в минеральном масле) (523 мг, 13.08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин и по каплям добавляли раствор [(2R)-2-бензилоксипропил] 4-метилбензолсульфоната (промежуточное соединение 88) (4.2 г, 12 ммоль) в ДМФА (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин и при 70°C в течение ночи. Добавляли дополнительное количество гидрида натрия (60 % дисперсия в минеральном масле) (262 мг, 5.45 ммоль) при КТ, и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 5 ч. По каплям добавляли воду, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 2-[(1R)-3-[(2R)-2-бензилоксипропокси]-1-метилпропокси]тетрагидропирана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+Na]^+$ = 345.2, t_R = 3.07 мин

<u>Получение промежуточного соединения 294</u>: (2R)-4-[(2R)-2-бензилоксипропокси]бутан-2-ол

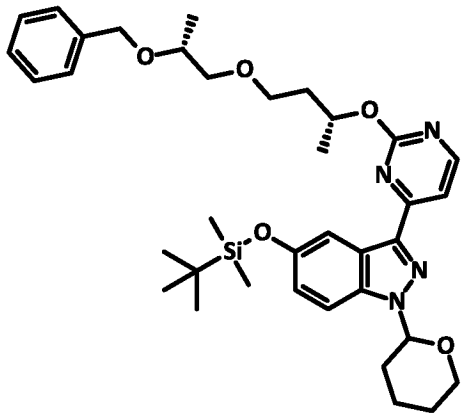


К раствору 2-[(1R)-3-[(2R)-2-бензилоксипропокси]-1-метилпропокси]тетрагидропирана (1.04 г, 3.23 ммоль) в метаноле (27 мл) и воде (7 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (1.84 г, 9.69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65 °C в течение ночи. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом.

Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением (2R)-4-[(2R)-2-бензилоксипропокси]бутан-2-ола в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 7.35-7.31 (4H, m), 7.29-7.24 (1H, m), 4.54 (2H, d, J=2.4 Гц), 4.37 (2H, d, J=4.8 Гц) 3.75-3.67 (1H, m), 3.67-3.60 (1H, m), 3.52-3.39 (3H, m), 3.32 (1H, dd, J=4.6. 10.1 Гц), 1.56 (1H, q, J=6.6 Гц), 1.10 (3H, t, J=6.3 Гц), 1.06 (3H, t, J=6.1 Гц) м.д.

Получение промежуточного соединения 295: [3-[2-[(1R)-3-[(2R)-2-бензилоксипропокси]-1-метилпропокси]пиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан

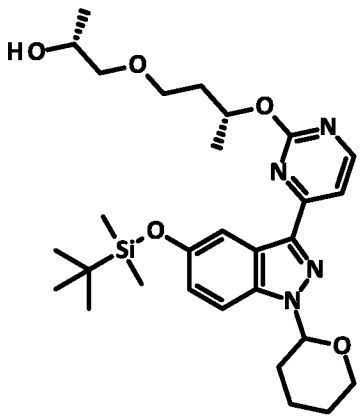


К раствору (2R)-4-[(2R)-2-бензилоксипропокси]бутан-2-ола (390 мг, 1.64 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (67 мг, 1.76 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли раствор *трет*-бутилдиметил-[3-(2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксисилана (промежуточное соединение 63) (800 мг, 1.64 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин и при КТ в течение 1.5 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, и смесь выливали в этилацетат. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением [3-[2-[(1R)-3-[(2R)-2-бензилоксипропокси]-1-метилпропокси]пиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 8.60 (1H, dd, J = 0.4, 5.2 Гц), 7.95 (1H, d, J = 2.4 Гц), 7.64 (1H, d, J = 9.2 Гц), 7.69 (1H, dd, J = 0.8, 5.2 Гц), 7.34-7.29 (1H, m), 7.25-7.18 (4H, m), 7.10 (1H, dd, J = 2.3, 9.1 Гц), 5.98-5.94 (1H, m), 5.47-5.40 (1H, m), 4.42 (2H, d, J = 2.0 Гц), 3.95-3.87 (1H, m), 3.82-3.74 (1H, m), 3.60-3.52 (3H, m), 3.45-3.40 (1H, m), 3.2-3.22 (1H, m), 2.49-2.39 (1H, m), 2.08-1.90 (4H, m), 1.83-1.72 (1H, m), 1.66-1.57 (2H, m), 1.41-1.38 (6H, m), 0.99-0.98 (9H, m), 0.21-0.20 (6H, m) м.д.

<u>Получение промежуточного соединения</u> 296: (2R)-1-[(3R)-3-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиримидин-2-ил]оксибутокси]пропан-2-ол

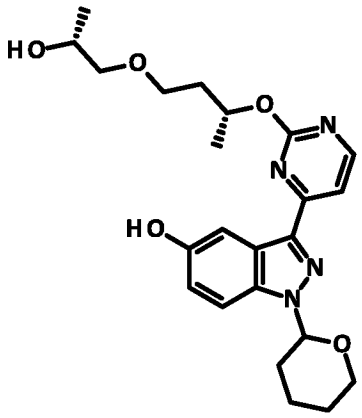


К раствору [3-[2-[(1R)-3-[(2R)-2-бензилоксипропокси]-1-метилпропокси]пиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (385 мг, 0.6 ммоль) в этаноле (5 мл) в атмосфере азота добавляли гидроксид палладия (126 мг, 0.9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 72 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смесь циклогексан/этилацетат 50/50 в качестве элюента с получением (2R)-1-[(3R)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-

илиндазол-3-ил]пиримидин-2-ил]оксибутокси]пропан-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 557.5, t_R = 3.63 мин

<u>Получение промежуточного соединения 297</u>: 3-[2-[(1R)-3-[(2R)-2-гидроксипропокси]-1-метилпропокси]пиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ол

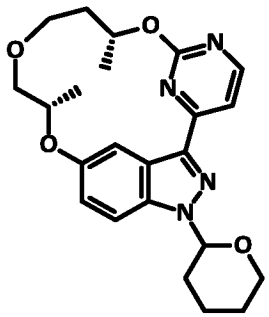


К перемешиваемому раствору (2R)-1-[(3R)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиримидин-2-ил]оксибутокси]пропан-2-ола (170 мг, 0.31 ммоль) в ТГФ (3 мл) при 0°C добавляли TBAF (1M раствор в ТГФ) (310 мкл, 0.31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли ледяную воду, и смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли этилацетат (20 мл), и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 0/100, в качестве элюента с получением 3-[2-[(1R)-3-[(2R)-2-гидроксипропокси]-1-метилпропокси]пиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 443.3, t_R = 2.41 мин

<u>Получение промежуточного соединения 298</u>: (8R,13S)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,11,14-триокса-5,19,20,23-

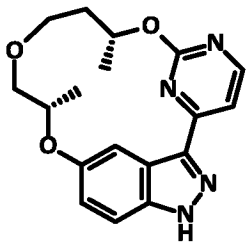
тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К раствору диизопропил азодикарбоксилата (204 мкл, 1.04 ммоль) в ТГФ (11 мл) при 60°C добавляли раствор трифенилфосфина (272 мг, 1.04 ммоль) в толуоле (12 мл) и раствор 3-[2-[(1R)-3-[(2R)-2-гидроксипропокси]-1-метилпропокси]пиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола (153 мг, 0.35 ммоль) в ТГФ (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением (8R,13S)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 425.4, t_R = 3.16 мин

<u>Получение соединения примера 53</u>: (8R,13S)-8,13-диметил-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



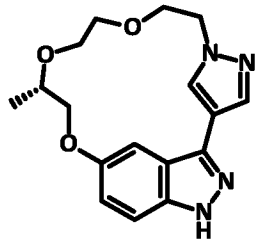
К раствору (8R,13S)-8,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (187 мг, 0.44 ммоль) в метаноле (4 мл) и воде (0.7 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (419 мг, 2.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток распределяли между дихлорметаном и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смесь циклогексан/этилацетат 50/50 в качестве элюента. Полученное в результате твердое вещество растирали с диизопропиловым эфиром, отфильтровывали и сушили с получением (8R,13S)-8,13-диметил-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: [M+H]+ = 341.3, tR = 2.42 мин

ЖХМС метод G: [M+H]+ = 341.3, tR = 2.43 мин

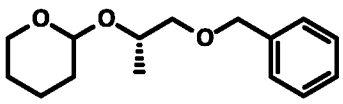
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 13.60 (1H, s), 8.87 (1H, d, J=2.1 Гц), 8.57 (1H, d, J=5.1 Гц), 7.75 (1H, d, J=5.1 Гц), 7.50 - 7.47 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 5.72 - 5.65 (1H, m), 4.44 - 4.38 (1H, m), 3.73 (1H, dd, J=7.3, 10.0 Гц), 3.65 - 3.51 (3H, m), 2.5 (1H, m, под Me из ДМСО, что подтверждено COSY) 1.47 - 1.44 (4H, m), 1.34 - 1.31 (3H, m) м.д.

Пример 54: (12S)-12-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 54 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

<u>Получение промежуточного соединения 299</u>: 2-(((S)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)тетрагидро-2H-пиран

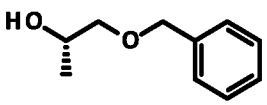


(2S)-2-тетрагидропиран-2-илоксипропан-1-ол получали в соответствии с такой же методикой синтеза, что и (2R)-2-тетрагидропиран-2-илоксипропан-1-ол (промежуточное соединение 131), исходя из метил (2S)-2-гидроксипропаноата.

К раствору (2S)-2-тетрагидропиран-2-илоксипропан-1-ола (24.1 г, 150.42 ммоль) в сухом ДМФА (225 мл) при 0°C по каплям добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (9.02 г, 225.64 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. По каплям добавляли раствор бензилбромида (35.73 мл, 300.85 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 2-(((S)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)тетрагидро-2H-пирана в виде бесцветного масла.

ГХМС метод A $[M-H]^-$ = 249.1, t_R = 9.595 мин

<u>Получение промежуточного соединения 300</u>: (2S)-1-(бензилокси)пропан-2-ол

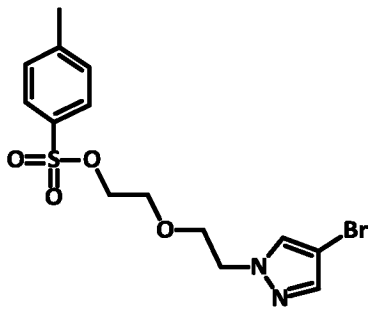


К раствору 2-(((S)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)тетрагидро-2H-пирана (35.65 г, 142.40 ммоль) в метаноле (182 мл) при 0°C добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (1.35 г, 7.12 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Растворитель упаривали при

пониженном давлении. Остаток распределяли между диэтиловым эфиром и водой. Фазы разделяли и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 75/25, в качестве элюента с получением (S)-1-(бензилокси)пропан-2-ола в виде бесцветного масла.

ГХМС метод А $[M+H]^+$ = 166.1, t_R = 6.709 мин

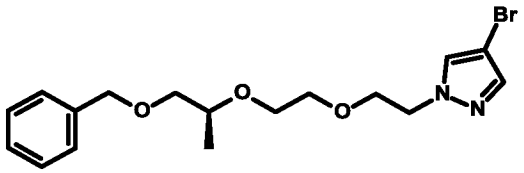
<u>Получение промежуточного соединения 301</u>: 2-(2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)этокси)этил 4-метилбензолсульфонат



К раствору гидроксида натрия (493 мг, 12.31 ммоль) и 2-[2-(4-бромпиразол-1-ил)этокси]этанола (промежуточное соединение 147) (1.93 г, 8.21 ммоль) в воде (2.5 мл) и ТГФ (19.5 мл) при 0°C по каплям добавляли *n*-толуолсульфонилхлорид (1.878 г, 9.852 ммоль) в ТГФ (2.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением 2-(2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)этокси)этил 4-метилбензолсульфоната в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод В: $[M+H]^+$ = 388.8-390.9, t_R = 0.892 мин

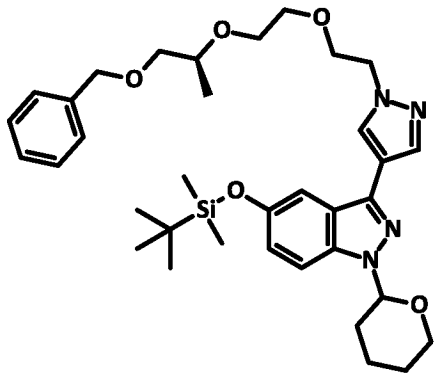
<u>Получение промежуточного соединения 302</u>: 1-[2-[2-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтокси]этокси]этил]-4-бромпиразол



Смесь (S)-1-(бензилокси)пропан-2-ола (990 мг, 5.956 ммоль), 2-(2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)этокси)этил 4-метилбензолсульфоната (2.66 г, 6.84 ммоль) и гидроксида калия (1.12 г, 20.01 ммоль) в ТГФ (18 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, добавляли воду, и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 85/15, в качестве элюента с получением 1-[2-[2-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтокси]этокси]этил]-4-бромпиразола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод E: $[M+H]^+$ = 382.9-384.9, t_R = 3.733 мин

<u>Получение промежуточного соединения 303</u>: [3-[1-[2-[2-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтокси]этокси]этил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан

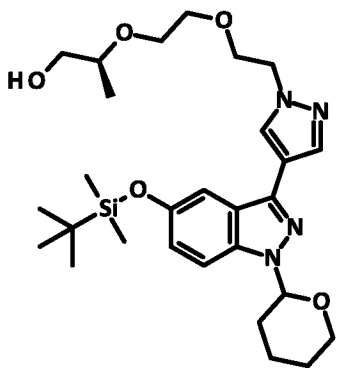


К дегазированному раствору 1-[2-[2-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтокси]этокси]этил]-4-бромпиразола (940 мг, 2.45 ммоль), *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (промежуточное соединение 61) (1.346 г, 2.94 ммоль) и трехзамещенного фосфата калия (1.558 г, 7.35 ммоль) в диоксане (35 мл) и воде (2 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (138 мг, 0.12 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропилбифенил

(114 мг, 0.24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 99/1 до 40/60, в качестве элюента с получением [3-[1-[2-[2-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтокси]этокси]этил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде розового масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 635.4, t_R = 3.71 мин

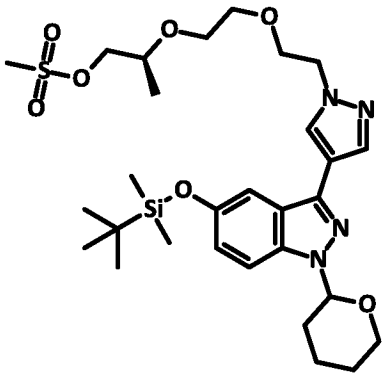
<u>Получение промежуточного соединения 304</u>: (2S)-2-[2-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]пропан-1-ол



К раствору [3-[1-[2-[2-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтокси]этокси]этил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (1.308 г, 2.06 ммоль) в этаноле (30 мл) при КТ добавляли гидроксид палладия на угле (150 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 20/80, в качестве элюента с получением (2S)-2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]пропан-1-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 545.4, t_R = 3.19 мин

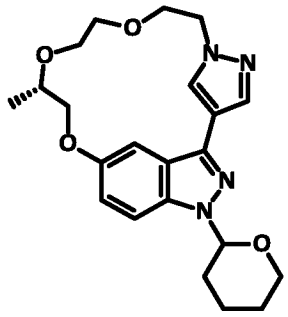
<u>Получение промежуточного соединения 305</u>: [(2S)-2-[2-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]пропил] метансульфонат



К раствору (2S)-2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]пропан-1-ола (815 мг, 1.5 ммоль) и триэтиламина (420 мкл, 3 ммоль) в дихлорметане (18 мл) при 0°C по каплям добавляли метансульфонилхлорид (150 мкл, 1.95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(2S)-2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]пропил] метансульфоната в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 623.5, t_R = 3.34 мин

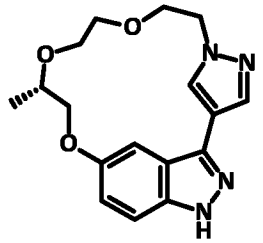
<u>Получение промежуточного соединения 306</u>: (12S)-12-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (1.384 г, 4.26 ммоль) в безводном ДМФА (80 мл) при 70°C по каплям добавляли [(2S)-2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]пропил] метансульфонат (885 мг, 1.42 ммоль) в ДМФА (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционной смеси давали охладиться до КТ, фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 30/70, в качестве элюента с получением (12S)-12-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 413.3, t_R = 2.51 мин

<u>Получение соединения примера 54</u>: (12S)-12-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К раствору (12S)-12-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена (511 мг, 1.24 ммоль) в дихлорметане (7.5 мл) при КТ добавляли ТФУ (1.85 мл, 24.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли

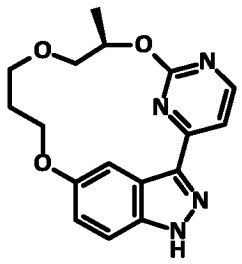
насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 97/3, в качестве элюента с получением чистого (12S)-12-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде пены.

ЖХМС метод F: [M+H]+ = 329.2, t_R = 2.01 мин

ЖХМС метод G: [M+H]+ = 329.2, t_R = 1.91 мин

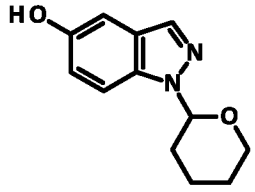
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8.55 (1H, d, J = 0.8 Гц), 8.01 (1H, d, J = 0.8 Гц), 7.95 (1H, d, J = 2.0 Гц), 7.35 (1H, dd, J = 8.0, 0.8 Гц), 7.11 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 4.50-4.47 (2H, m), 4.37-4.33 (2H, m), 3.92-3.81 (4H, m), 3.79-3.66 (2H, m), 3.65-3.57 (1H, m), 1.35 (3H, d, J = 6.4 Гц) м.д.

Пример 55: (8R)-8-метил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)гептаен



Соединение примера 55 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме G.

Получение промежуточного соединения 307: 1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ол

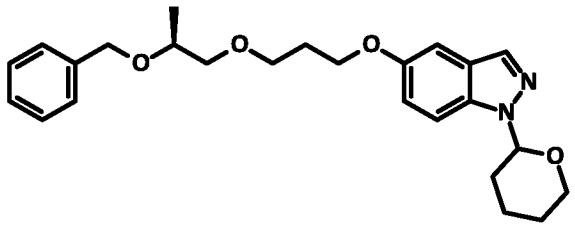


К раствору *трет*-бутилдиметил-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксисилана (промежуточное соединение 60) (40 г, 120.29 ммоль) в ТГФ (450

мл) при 0°C по каплям добавляли TBAF (1M раствор в ТГФ) (157 мл, 156.38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+ = 219.1$, $t_R = 0.528$ мин

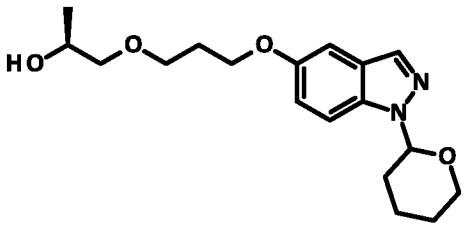
<u>Получение промежуточного соединения 308</u>: 5-[3-[(2S)-2-бензилоксипропокси]пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол



К раствору (S)-3-(2-(бензилокси)пропокси)пропан-1-ола (промежуточное соединение 68) (1.24 г, 5.52 ммоль) в сухом ТГФ (35 мл) последовательно добавляли 1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ол (1.448 г, 6.63 ммоль) и трифенилфосфин (2.175 г, 8.29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. По каплям добавляли DIAD (1.633 мл, 8.29 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 5-[3-[(2S)-2-бензилоксипропокси]пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазола в виде желтого масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+ = 425.1$, $t_R = 1.218$ мин

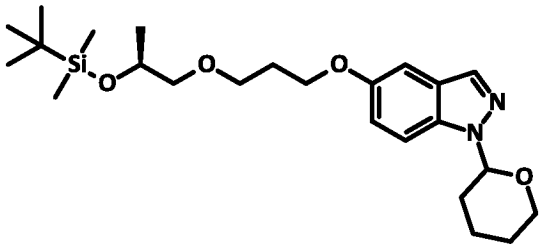
<u>Получение промежуточного соединения 309</u>: (2S)-1-[3-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропокси]пропан-2-ол



К раствору 5-[3-[(2S)-2-бензилоксипропокси]пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазола (1.92 г, 4.53 ммоль) в этилацетате (62 мл) добавляли гидроксид палладия на угле (385 мг, 20% мас./мас.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 15 ч. Добавляли дополнительное количество гидроксида палладия на угле (385 мг, 20% мас./мас.), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита, промывали этилацетатом и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 40/60, в качестве элюента с получением (2S)-1-[3-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропокси]пропан-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+ = 335.0$, $t_R = 0.784$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 310</u>: трет-бутилдиметил-[(1S)-1-метил-2-[3-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропокси]этокси]силан

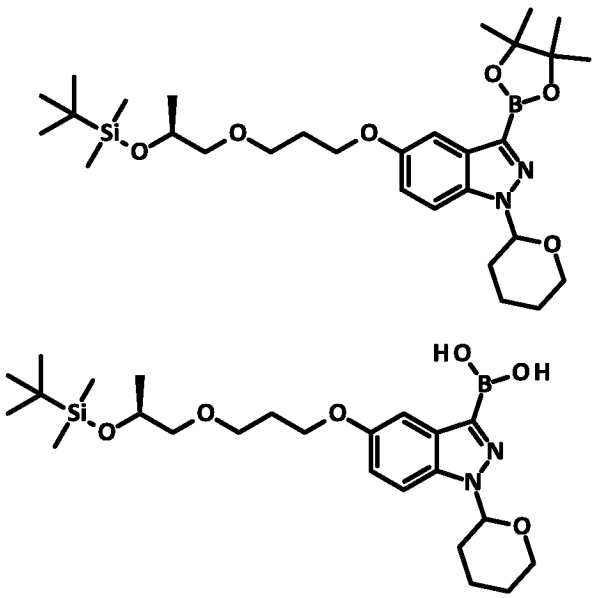


К раствору (2S)-1-[3-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропокси]пропан-2-ола (1.3 г, 3.88 ммоль) в дихлорметане (12 мл) добавляли имидазол (397 мг, 5.83 ммоль) и *трет*-бутилдиметилхлорсилан (879 мг, 5.83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 63 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением *трет*-бутилдиметил-[(1S)-1-метил-2-[3-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропокси]этокси]силана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 449.1, t_R = 1.495 мин

<u>Получение промежуточного соединения 311</u>: смесь трет-бутилдиметил-[(1S)-1-метил-2-[3-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксипропокси]этокси]силана и [5-[3-[(2S)-2-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропокси]пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]бороновой кислоты

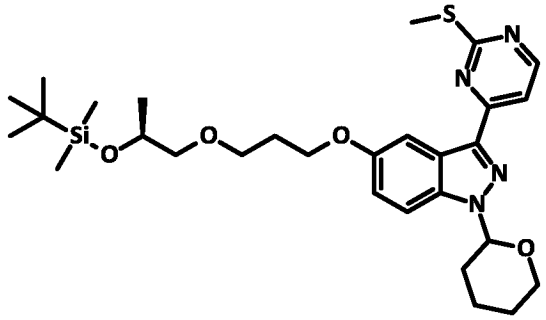


К раствору *трет*-бутилдиметил-[(1S)-1-метил-2-[3-(1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропокси]этокси]силана (1.36 г, 3.03 ммоль) в сухом MTBE (15 мл) в атмосфере N_2 в колбе для работы под давлением добавляли бис(пинаколато)дибор (1.155 г, 4.54 ммоль), 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин (8 мг, 0.03 ммоль) и димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (40 мг, 0.061 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали через набивку целита, промывали этилацетатом и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением *трет*-бутилдиметил-[(1S)-1-метил-2-[3-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-

ил]оксипропокси]этокси]силана и [5-[3-[(2S)-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксипропокси]пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]бороновой кислоты в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 493.1, t_R = 1.358 мин

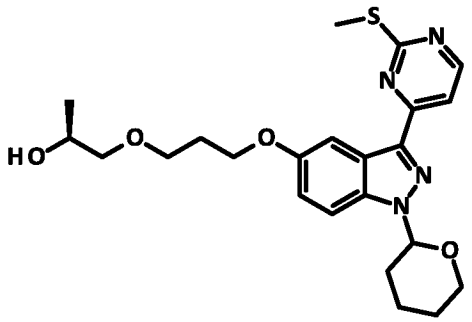
<u>Получение промежуточного соединения 312</u>: трет-бутилдиметил-[(1S)-1-метил-2-[3-[3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропокси]этокси]силан



К раствору смеси 5-(3-((S)-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)пропокси)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола и [5-[3-[(2S)-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксипропокси]пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]бороновой кислоты (сырая, 3.031 ммоль) в 1,4-диоксане (28.3 мл) и воде (1.7 мл) в атмосфере N_2 в колбе для работы под давлением добавляли 4-хлор-2-метилсульфанилпиримидин (353 мг, 3.031 ммоль), трехзамещенный фосфат калия (1.93 г, 9.09 ммоль), XPhos (144 мг, 0.303 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (176 мг, 0.152 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением *трет*-бутилдиметил-[(1S)-1-метил-2-[3-[3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропокси]этокси]силана в виде желтого масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 573.0, t_R = 1.670 мин

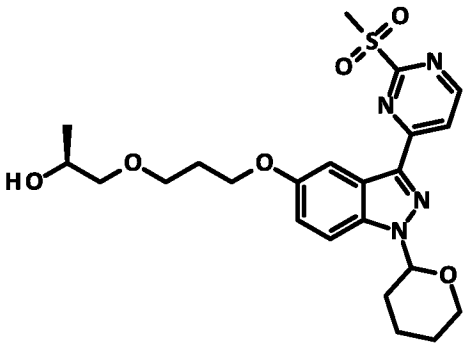
<u>Получение промежуточного соединения 313</u>: (2S)-1-[3-[3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропокси]пропан-2-ол



К раствору *трет*-бутилдиметил-[(1S)-1-метил-2-[3-[3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропокси]этокси]силана (1.4 г, 2.44 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0°C добавляли TBAF (1M раствор в ТГФ) (3.66 мл, 3.66 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 20/80, в качестве элюента с получением (2S)-1-[3-[3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропокси]пропан-2-ола в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 459.0, t_R = 1.087 мин

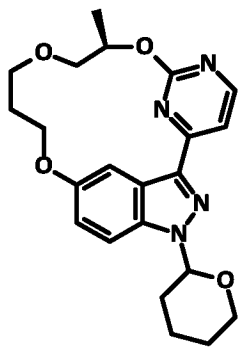
<u>Получение промежуточного соединения 314</u>: (2S)-1-[3-[3-(2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропокси]пропан-2-ол



К раствору (2S)-1-[3-[3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропокси]пропан-2-ола (978 мг, 2.13 ммоль) в дихлорметане (22 мл) при 0°C добавляли 3-хлорпербензойную кислоту (1.22 г, 5.33 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 20/80, в качестве элюента с получением (2S)-1-[3-[3-(2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропокси]пропан-2-ола в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+ = 491.0$, $t_R = 0.886$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 315</u>: (8R)-8-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен

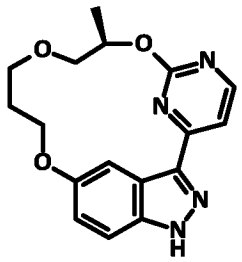


Раствор (2S)-1-[3-[3-(2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропокси]пропан-2-ола (751 мг, 1.531

ммоль) в сухом ТГФ (77 мл) по каплям добавляли в атмосфере азота к перемешиваемому раствору бис(триметилсилил)амида лития (1М раствор в ТГФ) (2.29 мл, 2.29 ммоль) в сухом ТГФ (77 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°С, разбавляли этилацетатом, гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и промывали соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 85/15, в качестве элюента с получением (8R)-8-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод В: $[M+H]^+$ = 411.0, t_R = 1.178 мин

<u>Получение соединения примера 55</u>: (8R)-8-метил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)гептаен



К (8R)-8-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаену (466 мг, 1.135 ммоль) добавляли хлороводород (4М раствор в диоксане) (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток подщелачивали до pH 8, используя насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением (8R)-8-метил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-

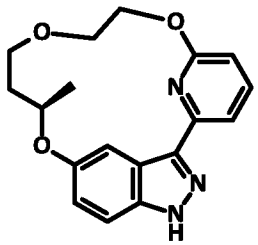
тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)гептаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод E: [M+H]+ = 327.1, t_R = 3.219 мин

ЖХМС метод D: [M+H]+ = 327.0, t_R = 2.532 мин

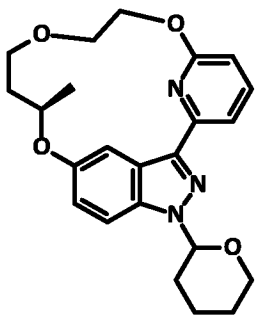
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 13.66 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 8.03 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.04 (dd, J = 9.0, 2.4 Гц, 1H), 5.18 (dqd, J = 9.8, 6.3, 3.4 Гц, 1H), 4.46 (ddd, J = 12.1, 8.3, 5.9 Гц, 1H), 4.37-4.18 (m, 2H), 3.72 (ddd, J = 11.8, 9.3, 2.9 Гц, 1H), 3.55 (ddd, J = 11.0, 5.8, 3.3 Гц, 1H), 3.32 – 3.27 (m, 1H), 2.42-2.22 (m, 1H), 1.68 (ddtd, J = 14.0, 8.3, 5.6, 2.9 Гц, 1H), 1.47 (d, J = 6.3 Гц, 3H) м.д.

Пример 56: (13R)-13-метил-7,10,14-триокса-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 56 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 28.

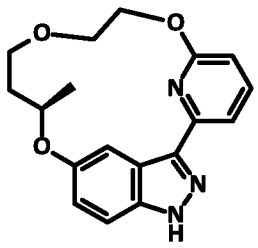
Получение промежуточного соединения 316: (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К суспензии гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (29 мг, 0.73 ммоль) в безводном ДМФА (75 мл) при КТ по каплям добавляли [(1S)-3-[2-[[6-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-пиридил]окси]этокси]-1-метилпропил] метансульфонат (150 мг, 0.24 ммоль) в ДМФА (75 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате и воде, и органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде розового твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 410.3, t_R = 3.47 мин

<u>Получение соединения примера 56</u>: (13R)-13-метил-7,10,14-триокса-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К раствору (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (100 мг, 0.24 ммоль) в метаноле (10 мл) и воде (1.5 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (232 мг, 1.22 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Остаток разбавляли этилацетатом и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия,

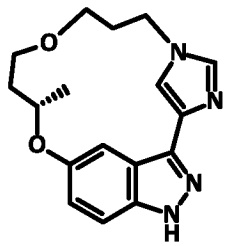
фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента. Полученное в результате масло кристаллизовали из метанола с получением (13R)-13-метил-7,10,14-триокса-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 326.3, t_R = 2.74 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 326.3, t_R = 2.59 мин

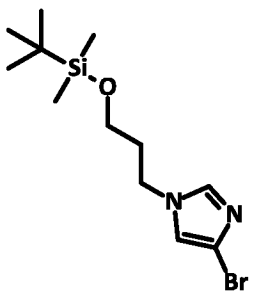
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 13.24 (1H, s), 8.15 (1H, d, J=2.1 Гц), 7.80-7.77 (2H, m), 7.49-7.46 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 6.75-6.72 (1H, m), 5.06-4.99 (1H, m), 4.69-4.62 (1H, m), 4.26-4.14 (2H, m), 3.75-3.60 (3H, m), 2.41-2.34 (1H, m), 1.40-1.37 (4H, m) м.д.

Пример 57: (12S)-12-метил-9,13-диокса-3,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



Соединение примера 57 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

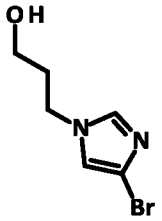
Получение промежуточного соединения 317: 3-(4-бромимидазол-1-ил)пропокси-трет-бутилдиметилсилан



Смесь 4-бром-1H-имидазола (14 г, 95.25 ммоль), (3-бромпропокси)(*трет*-бутил)диметилсилана (22.13 мл, 95.25 ммоль), карбоната калия (26.33 г, 190.51 ммоль) и йодида калия (18.97 г, 114.31 ммоль) в ацетоне (285 мл) перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество (3-бромпропокси)(*трет*-бутил)диметилсилана (11.06 мл, 47.62 ммоль), карбоната калия (13.16 г, 95.25 ммоль) и йодида калия (9.48 г, 57.15 ммоль), и смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и фильтровали. Фильтрат разбавляли дихлорметаном, промывали водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 75/25, в качестве элюента с получением 3-(4-бромимидазол-1-ил)пропокси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде желтого масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 319.0-321.0, t_R = 1.123 мин

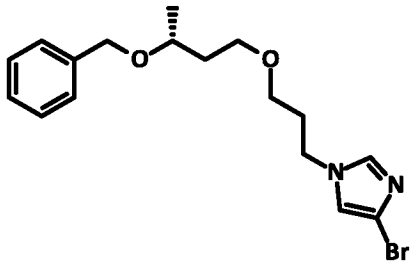
<u>Получение промежуточного соединения 318</u>: 3-(4-бромимидазол-1-ил)пропан-1-ол



К 3-(4-бромимидазол-1-ил)пропокси-*трет*-бутилдиметилсилану (15.3 г, 47.91 ммоль) при 0°C добавляли хлороводород (4M в диоксане) (143 мл), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1.5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Смесь разбавляли дихлорметаном, подщелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном и смесью хлороформ/изопропиловый спирт (3:1). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 3-(4-бромимидазол-1-ил)пропан-1-ола в виде бежевого твердого вещества.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 205.0-207.0, t_R = 0.160 мин

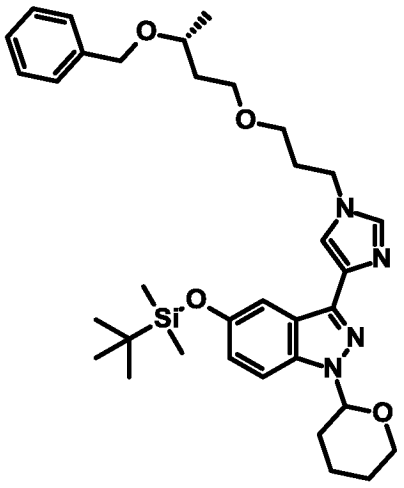
<u>Получение промежуточного соединения 319</u>: 1-[3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропил]-4-бромимидазол



К 3-(4-бромимидазол-1-ил)пропан-1-олу (3 г, 14.63 ммоль) и йодиду калия (2.42 г, 14.63 ммоль) в сухом ДМФА (36.5 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (1.17 г, 29.26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем в атмосфере азота добавляли [(1R)-3-бром-1-метилпропокси]метилбензол (промежуточное соединение 166) (5.33 г, 21.94 ммоль) в сухом ДМФА (36.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, добавляли воду, и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 1-[3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропил]-4-бромимидазола в виде желтого масла.

ЖХМС метод E: $[M+H]^+$ = 367.0-369.0, t_R = 3.511 мин

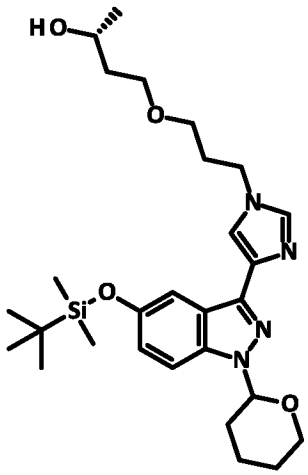
<u>Получение промежуточного соединения 320</u>: [3-[1-[3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропил]имидазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К дегазированному раствору 1-[3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропил]-4-бромимидазола (1.18 г, 3.22 ммоль), *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (2.22 г, 4.83 ммоль) и трехзамещенного фосфата калия (2.05 г, 9.66 ммоль) в диоксане (37 мл) и воде (4 мл) добавляли XPhos (153 мг, 0.32 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (186 мг, 0.16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 4 ч. Смесь дегазировали и добавляли дополнительные количества *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (294 мг, 0.64 ммоль), XPhos (30 мг, 0.06 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (37 мг, 0.03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и промывали этилацетатом. К фильтрату добавляли воду, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением [3-[1-[3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропил]имидазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде розового масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 619.4$, $t_R = 2.95$ мин

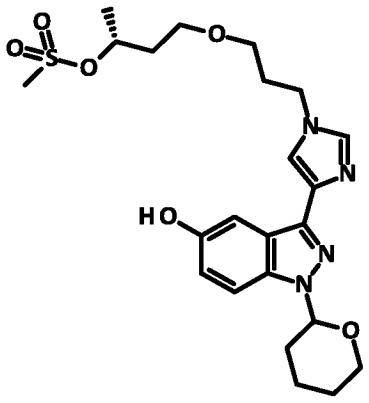
<u>Получение промежуточного соединения 321</u>: (2R)-4-[3-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]имидазол-1-ил]пропокси]бутан-2-ол



К раствору [3-[1-[3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропил]имидазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (393 мг, 0.64 ммоль) в дихлорметане (12.7 мл) и фосфатном буфере (pH 7) (0.65 мл) при КТ добавляли 2,3-дихлор-5,6-дициано-*п*-бензохинон (289 мг, 1.27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и затем при 40 °C в течение 7 ч. Добавляли дополнительное количество 2,3-дихлор-5,6-дициано-*п*-бензохинона (144 мг, 0.64 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 48 ч. Добавляли дополнительное количество 2,3-дихлор-5,6-дициано-*п*-бензохинона (DDQ) (289 мг, 1.27 ммоль), и смесь перемешивали при 40 °C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и добавляли насыщенный водный раствор Na_2CO_3 и дихлорметан. Водный слой экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента с получением (2R)-4-[3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]имидазол-1-ил]пропокси]бутан-2-ола в виде коричневого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 529.3, t_R = 2.45 мин

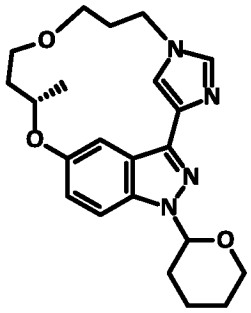
<u>Получение промежуточного соединения 322</u>: [(1R)-3-[3-[4-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)имидазол-1-ил]пропокси]-1-метилпропил] метансульфонат



К раствору (2R)-4-[3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]имидазол-1-ил]пропокси]бутан-2-ола (156 мг, 0.3 ммоль) и триэтиламина (84 мкл, 0.6 ммоль) в дихлорметане (3.8 мл) при 0 °C по каплям добавляли метансульфонилхлорид (30 мкл, 0.39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество метансульфонилхлорида (20 мкл, 0.26 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли дополнительные количества триэтиламина (84 мкл, 0.6 ммоль) и метансульфонилхлорида (30 мкл, 0.39 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1R)-3-[3-[4-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)имидазол-1-ил]пропокси]-1-метилпропил] метансульфоната в виде коричневой пасты, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 493.4, t_R = 1.59 мин

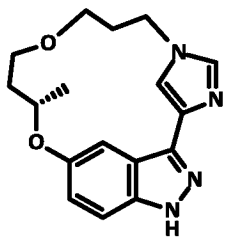
<u>Получение промежуточного соединения 323</u>: (12S)-12-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-3,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



К дегазированной суспензии гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (62 мг, 1.56 ммоль) в сухом ДМФА (93 мл) при КТ по каплям добавляли [(1R)-3-[3-[4-(5-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил)имидазол-1-ил]пропокси]-1-метилпропил] метансульфонат (126 мг, 0.26 ммоль) в ДМФА (93 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате и разбавляли водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента с получением (12S)-12-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-3,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 397.2, t_R = 1.91 мин

<u>Получение соединения примера 57</u>: (12S)-12-метил-9,13-диокса-3,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



К раствору (12S)-12-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-3,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена (11 мг, 0.028 ммоль) в метаноле (470 мкл) и воде (80 мкл) добавляли

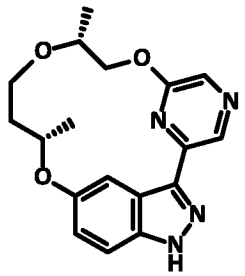
моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (27 мг, 0.14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, отфильтровывали и сушили с получением (12S)-12-метил-9,13-диокса-3,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде кремового твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 313, t_R = 1.49 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 313, t_R = 2.04 мин

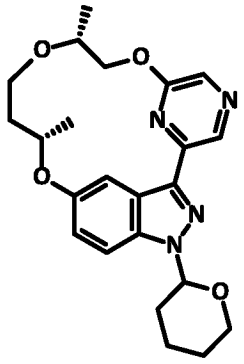
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 12.67 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=1.1 Гц), 7.70 (1H, d, J=1.1 Гц), 7.50 (1H, d, J=2 Гц), 7.37 (1H, d, J=8.5 Гц), 6.91 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 4.50 (1H, m), 4.37 (1H, dd, J=7.5, 14.3 Гц), 4.09 (1H, m), 3.69 (3H, m), 3.54 (1H, t, J=10.39 Гц), 3.32 (1H ,m), 2.20 (1H, m), 1.95 (1H, m), 1.5 (1H, m), 1.41 (3H, d, J=6 Гц) м.д.

Пример 58: (9R,13S)-9,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 58 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 51.

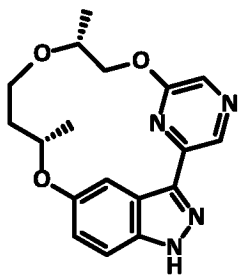
Получение промежуточного соединения 324: (9R,13S)-9,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К суспензии гидрида натрия (60 % дисперсия в минеральном масле) (22 мг, 0.54 ммоль) в безводном ДМФА (27 мл) при КТ по каплям добавляли [(1R)-3-[(1R)-2-[6-[5-[*трет*-бутил (диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразин-2-ил]окси-1-метилэтокси]-1-метилпропил] метансульфонат (114 мг, 0.18 ммоль) в ДМФА (27 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 72 ч. Реакционную смесь гасили водой и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением (9R,13S)-9,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 425.3, t_R = 3.22 мин

<u>Получение соединения примера 58</u>: (9R,13S)-9,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



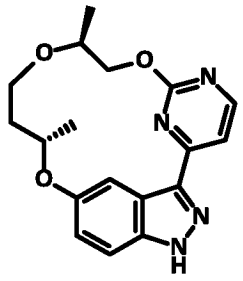
К раствору (9R,13S)-9,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (47 мг, 0.11 ммоль) в метаноле (7 мл) и воде (1 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (105 мг, 0.55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Добавляли этилацетат, слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из ацетонитрила, отфильтровывали и сушили с получением (9R,13S)-9,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 341.3, t_R = 2.51 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 341.3, t_R = 2.49 мин

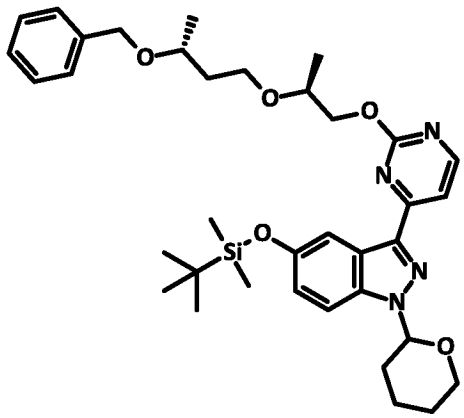
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 13.35 (1H, s), 8.82 (1H, d, J=0.6 Гц), 8.58 (1H, d, J=2.3 Гц), 8.20 (1H, s), 7.50-7.47 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Гц), 5.53-5.49 (1H, m), 4.65-4.59 (1H, m), 4.14 (1H, dd, J=3.1, 12.4 Гц), 3.91-3.87 (2H, m), 3.20 (1H, t, J=10.8 Гц), 2.22-2.14 (1H, m), 1.45-1.42 (4H, m), 1.29 (3H, d, J=6.3 Гц) м.д.

<u>Пример 59</u>: (9S,13S)-9,13-диметил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 59 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме C.

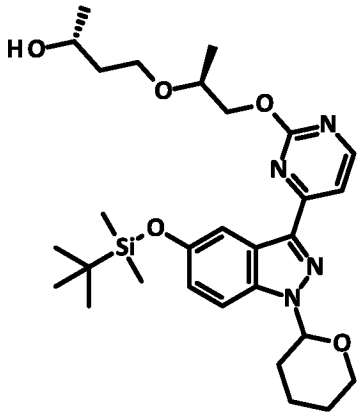
<u>Получение промежуточного соединения 325</u>: [3-[2-[(2S)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропокси]пиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К раствору (2S)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропан-1-ола (промежуточное соединение 279) (400 мг, 1.681 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) при 0°C порциями добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (81 мг, 2.017 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и по каплям добавляли раствор *трет*-бутилдиметил-[3-(2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксисилана (промежуточное соединение 63) (820 мг, 1.681 ммоль) в сухом ТГФ (7 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, и смесь разбавляли этилацетатом. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением [3-[2-[(2S)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропокси]пиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде желтого масла.

ЖХМС метод M: $[M+H]^+$ = 647.4, t_R = 5.88 мин

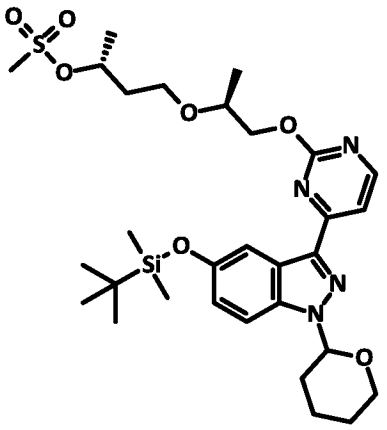
<u>Получение промежуточного соединения 326</u>: (2R)-4-[(1S)-2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиримидин-2-ил]окси-1-метилэтокси]бутан-2-ол



К раствору [3-[2-[(2S)-2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропокси]пиримидин-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (650 мг, 1.006 ммоль) в дихлорметане (20 мл) и фосфатном буфере pH 7 (1 мл) при КТ добавляли 2,3-дихлор-5,6-дициано-*п*-бензохинон (571 мг, 2.515 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором Na_2CO_3 и добавляли этилацетат. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением (2R)-4-[(1S)-2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиримидин-2-ил]окси-1-метилэтокси]бутан-2-ола в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 557.4, t_R = 3.62 мин

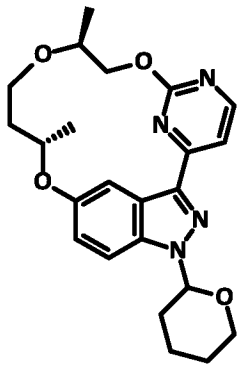
<u>Получение промежуточного соединения 327</u>: [(1R)-3-[(1S)-2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиримидин-2-ил]окси-1-метилэтокси]-1-метилпропил] метансульфонат



К раствору (2R)-4-[(1S)-2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиримидин-2-ил]окси-1-метилэтокси]бутан-2-ола (370 мг, 0.665 ммоль) и триэтиламина (185 мкл, 1.330 ммоль) в сухом дихлорметане (15 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (77 мкл, 0.998 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество метансульфонилхлорида (26 мкл, 0.333 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Добавляли дополнительные количества триэтиламина (46 мкл, 0.333 ммоль) и метансульфонилхлорида (26 мкл, 0.333 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч. Добавляли дополнительные количества триэтиламина (556 мкл, 3.990 ммоль) и метансульфонилхлорида (154 мкл, 1.995 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили соляным раствором и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1R)-3-[(1S)-2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиримидин-2-ил]окси-1-метилэтокси]-1-метилпропил] метансульфоната в виде оранжевого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 635.4$, $t_R = 3.70$ мин

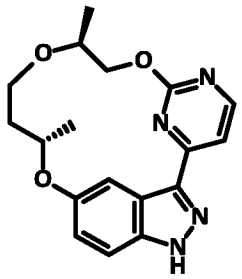
<u>Получение промежуточного соединения 328</u>: (9S,13S)-9,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



К раствору гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (78 мг, 1.941 ммоль) в сухом ДМФА (100 мл) при КТ по каплям добавляли раствор [(1R)-3-[(1S)-2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиримидин-2-ил]окси-1-метилэтокси]-1-метилпропил] метансульфоната (410 мг, 0.647 ммоль) в сухом ДМФА (51 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (52 мг, 1.294 ммоль) при КТ, и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное в результате твердое вещество растирали с водой, фильтровали и промывали водой. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением (9S,13S)-9,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод J: $[M+H]^+$ = 425.5, t_R = 4.41 мин

<u>Получение соединения примера 59</u>: (9S,13S)-9,13-диметил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



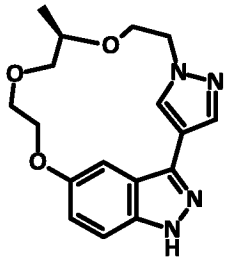
К раствору (9S,13S)-9,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена (172 мг, 0.406 ммоль) в метаноле (30 мл) и воде (4.3 мл) при КТ добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (386 мг, 2.030 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество моногидрата *n*-толуолсульфоновой кислоты (154 мг, 0.812 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество моногидрата *n*-толуолсульфоновой кислоты (232 мг, 1.218 ммоль), и реакционную смесь перемешивали 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли насыщенный водный раствор Na_2CO_3 и этилацетат. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/ этанол (3-1)), от 100/0 до 80/20, в качестве элюента. Полученный в результате продукт растирали с ацетонитрилом, отфильтровывали и сушили с получением (9S,13S)-9,13-диметил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод J: [M+H]+ = 341.2, t_R = 3.26 мин

ЖХМС метод N: [M+H]+ = 341.2, t_R = 3.22 мин

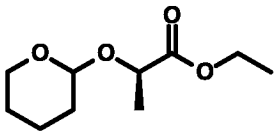
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 13.53 (1H, s), 8.65 (1H, m), 8.58 (1H, d, J=5.1 Гц), 7.64 (1H, d, J=5.0 Гц), 7.52-7.49 (1H, m), 7.01-6.97 (1H, dd, J=2.4, 8.9 Гц), 5.52 (1H, d, J=12.3 Гц), 4.65-4.60 (1H, m), 4.20-4.15 (1H, dd, J=3.3, 12.5 Гц), 3.93-3.85 (2H, m), 3.24-3.17 (1H, m), 2.21-2.12 (1H, m), 1.48-1.40 (4H, m), 1.30 (3H, d, J=6.4 Гц) м.д.

Пример 60: (9R)-9-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 60 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

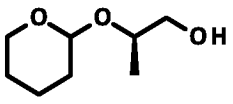
Получение промежуточного соединения 329: этил (2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропаноат



К раствору этил (R)-2-гидроксипропаноата (25 г, 211.63 ммоль) в дихлорметане (650 мл) добавляли 10-камфорсульфоновую кислоту (4.91 г, 21.16 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пиран (38.7 мл, 423.26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 80/10, в качестве элюента с получением этил (2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропаноата в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M+Na]^+$ = 225.0, t_R = 1.103 мин

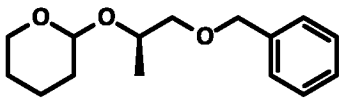
Получение промежуточного соединения 330: ((2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ол



К раствору этил (2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропаноата (31.2 г, 154.26 ммоль) в этаноле (250 мл) и ТГФ (250 мл) добавляли хлорид кальция (17.12 г, 154.26 ммоль) и борогидрид натрия (11.67 г, 308.53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, охлаждали до 0°C и добавляли воду. Суспензию фильтровали через набивку целита, промывали этилацетатом и смесью хлороформ/изопропиловый спирт. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением ((2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ола в виде желтоватого масла.

ГХМС метод А $[M-H]^-$ = не обнаружено, t_R = 6.4 мин

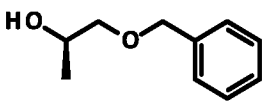
<u>Получение промежуточного соединения 331</u>: 2-(((R)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)тетрагидро-2H-пиран



К раствору (2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ола (15.9 г, 99.24 ммоль) в сухом ДМФА (225 мл) при 0°C по каплям добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (5.95 г, 148.87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. По каплям добавляли раствор бензилбромида (23.57 мл, 198.49 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Добавляли воду, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 2-(((R)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)тетрагидро-2H-пирана в виде бесцветного масла.

ГХМС метод А $[M-H]^-$ = 248.9, t_R = 9.57 мин

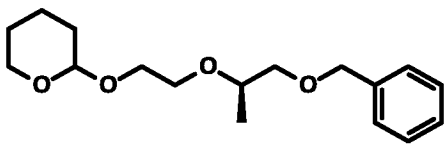
<u>Получение промежуточного соединения 332</u>: (R)-1-(бензилокси)пропан-2-ол



К раствору 2-(((R)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)тетрагидро-2H-пирана (20.3 г, 81.09 ммоль) в метаноле (245 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (771 мг, 4.05 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 63 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Растворитель упаривали при пониженном давлении, добавляли метанол и затем упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в диэтиловом эфире и органический слой промывали соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением (R)-1-(бензилокси)пропан-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 167.1, t_R = 0.537 мин

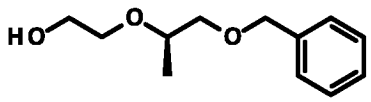
<u>Получение промежуточного соединения 333</u>: 2-(2-(((R)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)этокси)тетрагидро-2H-пиран



К раствору (R)-1-(бензилокси)пропан-2-ола (8.6 г, 51.73 ммоль) в ТГФ (156 мл) добавляли гидроксид калия (11.61 г, 206.95 ммоль) и 2-(2-бромэтокси)тетрагидро-2H-пиран (15.67 мл, 103.47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением 2-(2-(((R)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)этокси)тетрагидро-2H-пирана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M+NH_4]^+$ = 312.1, t_R = 0.979 мин

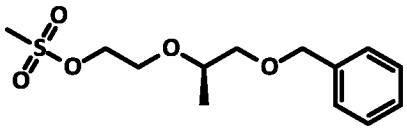
<u>Получение промежуточного соединения 334</u>: (R)-2-((1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)этан-1-ол



К раствору 2-(2-(((R)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)этокси)тетрагидро-2H-пирана (3.7 г, 12.56 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (239 мг, 1.25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 15 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением (R)-2-((1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)этан-1-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 211.0, t_R = 0.573 мин

<u>Получение промежуточного соединения 335</u>: (R)-2-((1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)этил метансульфонат

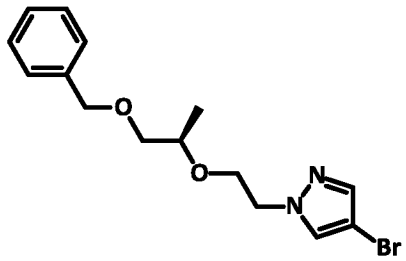


К раствору (R)-2-((1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)этан-1-ола (2.015 г, 9.582 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли триэтиламин (2 мл, 14.37 ммоль) и метансульфонилхлорид (964 мкл, 12.45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре от 0°C до КТ. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением (R)-2-((1-

(бензилокси)пропан-2-ил)окси)этил метансульфоната в виде бесцветного масла, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 289.1, t_R = 0.762 мин

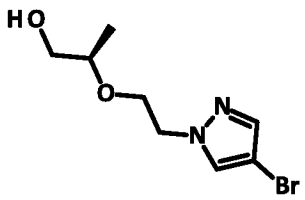
<u>Получение промежуточного соединения 336</u>: (R)-1-(2-((1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)этил)-4-бром-1H-пиразол



К раствору (R)-2-((1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)этил метансульфоната (2.784 г, 9.582 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли карбонат цезия (6.24 г, 19.16 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Добавляли 4-бромпиразол (1.54 г, 10.54 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением (R)-1-(2-((1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)этил)-4-бром-1H-пиразола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 339.0-340.9, t_R = 0.990 мин

<u>Получение промежуточного соединения 337</u>: (R)-2-(2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)этокси)пропан-1-ол

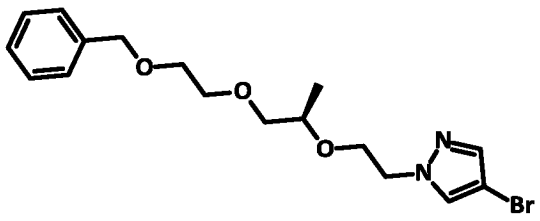


К раствору (R)-1-(2-((1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)этил)-4-бром-1H-пиразола (3 г, 8.84 ммоль) в этаноле (62 мл) добавляли водный раствор хлористоводородной кислоты (44.0 мл), и реакционную смесь перемешивали при

80°C в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением (R)-2-(2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)этокси)пропан-1-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 249.0-250.9, t_R = 0.437 мин

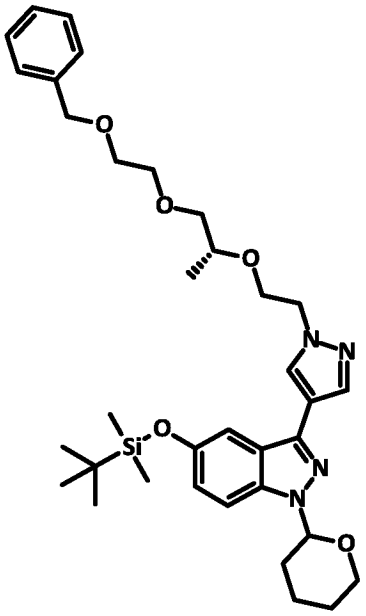
<u>Получение промежуточного соединения 338</u>: 1-[2-[(1R)-2-(2-бензилоксиэтокси)-1-метилэтокси]этил]-4-бромпиразол



К раствору (R)-2-(2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)этокси)пропан-1-ола (1.415 г, 5.68 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли гидроксид калия (1.275 г, 22.72 ммоль) и бензил 2-бромэтиловый эфир (1.797 мл, 11.36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 1-[2-[(1R)-2-(2-бензилоксиэтокси)-1-метилэтокси]этил]-4-бромпиразола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 383.0, t_R = 0.995 мин

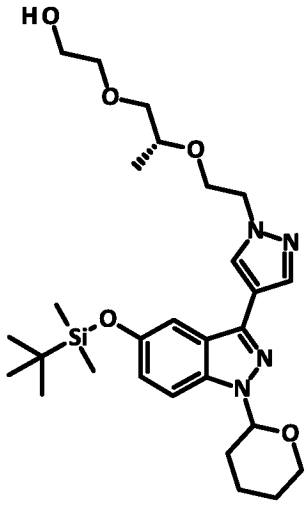
<u>Получение промежуточного соединения 339</u>: [3-[1-[2-[(1R)-2-(2-бензилоксиэтокси)-1-метилэтокси]этил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К раствору *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана - промежуточного соединения 61 (1.3 г, 2.85 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (1 мл) при КТ добавляли 1-[2-[(1R)-2-(2-бензилоксиэтокси)-1-метилэтокси]этил]-4-бромпиразол (990 мг, 2.59 ммоль) и трехзамещенный фосфат калия (1.65 г, 7.77 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 15 мин, затем добавляли XPhos (123 мг, 0.26 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (90 мг, 0.08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 45 мин при микроволновом облучении. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток распределяли между этилацетатом и водой. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смесь циклогексан/этилацетат 50/50 в качестве элюента с получением [3-[1-[2-[(1R)-2-(2-бензилоксиэтокси)-1-метилэтокси]этил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде коричневого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 635.6$, $t_R = 3.75$ мин

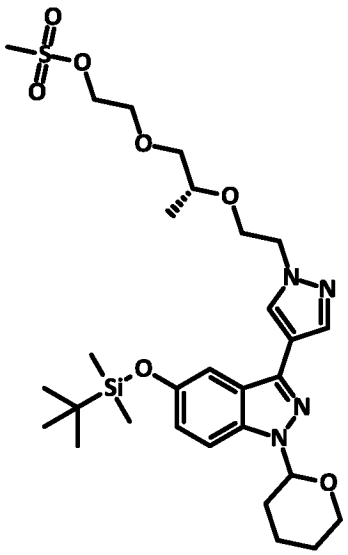
<u>Получение промежуточного соединения 340</u>: 2-[(2R)-2-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]пропокси]этанол



К раствору [3-[1-[2-[(1R)-2-(2-бензилоксиэтокси)-1-метилэтокси]этил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (790 мг, 1.25 ммоль) в этилацетате (10 мл) в атмосфере N_2 добавляли палладий на угле (13 мг, 0.12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 24 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением 2-[(2R)-2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]пропокси]этанола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 545.5$, $t_R = 3.21$ мин

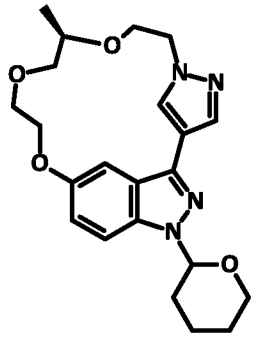
<u>Получение промежуточного соединения 341</u>: 2-[(2R)-2-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]пропокси]этил метансульфонат



К раствору 2-[(2R)-2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]пропокси]этанола (626 мг, 1.15 ммоль) и триэтиламина (238 мкл, 1.72 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (97 мкл, 1.27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 4 ч. Добавляли дополнительные количества триэтиламина (238 мкл, 1.72 ммоль) и метансульфонилхлорида (97 мкл, 1.27 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 12 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[(2R)-2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]пропокси]этил метансульфоната в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 623.5$, $t_R = 3.36$ мин

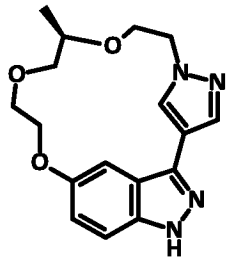
<u>Получение промежуточного соединения 342</u>: (9R)-9-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (839 мг, 2.57 ммоль) в сухом ДМФА (200 мл) при 80°C по каплям добавляли 2-[(2R)-2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]пропокси]этил метансульфонат (400 мг, 0.64 ммоль) в сухом ДМФА (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением (9R)-9-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 413.4, t_R = 2.50 мин

<u>Получение соединения примера 60</u>: (9R)-9-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К раствору (9R)-9-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена (170 мг, 0.41 ммоль) в метаноле (4 мл) и воде (0.6 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (392 мг, 2.06 ммоль). Реакционную

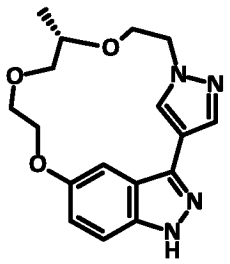
смесь перемешивали при 80 °C в течение 6 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток распределяли между дихлорметаном и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученное в результате масло растирали с диэтиловым эфиром, отфильтровывали и сушили с получением (9R)-9-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 329.3, t_R = 1.93 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 329.3, t_R = 1.92 мин

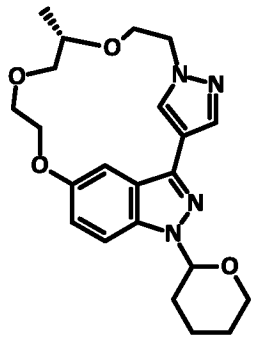
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8.62 (1H, s), 8.07-8.02 (2H, m), 7.37-7.33 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 4.52-4.43 (4H, m), 4.06-4.00 (1H, m), 3.91-3.71 (4H, m), 3.60-3.56 (2H, m), 1.14 (3H, d, J = 6.3 Гц) м.д.

Пример 61: (9S)-9-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 61 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 60.

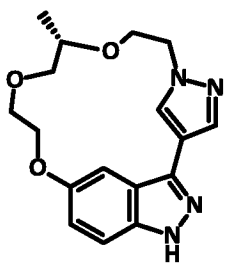
Получение промежуточного соединения 343: (9S)-9-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (780 мг, 2.4 ммоль) в безводном ДМФА (255 мл) при 80°C по каплям добавляли 2-[(2S)-2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]пропокси]этил метансульфонат (500 мг, 0.76 ммоль) в ДМФА (255 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали этилацетатом. Остаток разбавляли водой. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением (9S)-9-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 413.3, t_R = 2.56 мин

<u>Получение соединения примера 61</u>: (9S)-9-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К раствору (9S)-9-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-

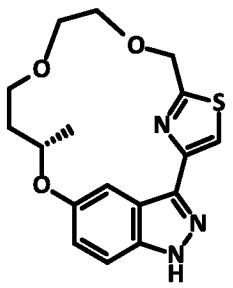
гексаена (144 мг, 0.35 ммоль) в метаноле (6 мл) и воде (1 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (334 мг, 1.76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученное в результате твердое вещество растирали с ацетонитрилом, отфильтровывали и сушили с получением (9S)-9-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 329.2, t_R = 1.97 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 329.2, t_R = 1.90 мин

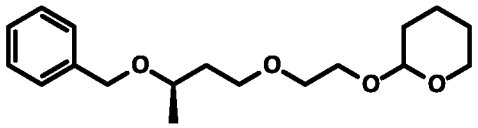
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 12.73 (1H, s), 8.53 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=1.7 Гц), 7.81 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=8.8 Гц), 6.99 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Гц), 4.36 (4H, m), 3.93 (1H, m), 3.79 (3H, m), 3.67 (1H, m), 3.53 (2H, m), 1.07 (3H, d, J=6.3 Гц) м.д.

Пример 62: (13S)-13-метил-7,10,14-триокса-4-тиа-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 62 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

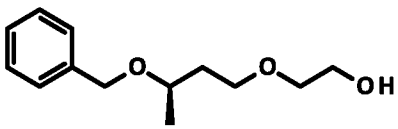
Получение промежуточного соединения 344: 2-[2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этокси]тетрагидропиран



К суспензии гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (1.087 г, 29.9 ммоль) в ДМФА (45 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор 2-тетрагидропиран-2-илоксиэтанола (3.97 г, 27.18 ммоль) в ДМФА (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. По каплям добавляли раствор [(3R)-3-бензилоксибутил] 4-метилбензолсульфоната (промежуточное соединение 129) (10 г, 29.9 ммоль) в ДМФА (50 мл), и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, гасили водой и выливали в этилацетат. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 2-[2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этокси]тетрагидропирана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+Na]^+$ = 331.2, t_R = 2.87 мин

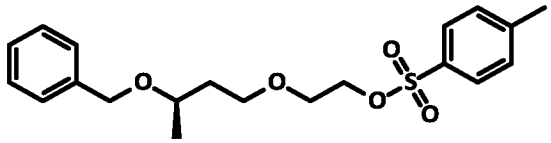
<u>Получение промежуточного соединения 345</u>: 2-[(3R)-3-бензилоксибутокси] этанол



К раствору 2-[2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этокси]тетрагидропирана (3.51 г, 12.52 ммоль) в метаноле (100 мл) и воде (20 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (4.76 г, 25.05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли этилацетатом. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этанола в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+Na]^+$ = 247.3, t_R = 1.98 мин

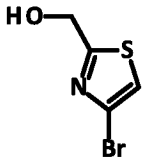
<u>Получение промежуточного соединения 346</u>: 2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этил 4-метилбензолсульфонат



К раствору 2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этанола (600 мг, 2.67 ммоль) и триэтиламина (746 мкл, 5.35 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при 0°C порциями добавляли *n*-толуолсульфонилхлорид (663 мг, 3.48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Остаток разбавляли насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этил 4-метилбензолсульфоната в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+Na]^+$ = 401.3, t_R = 2.52 мин

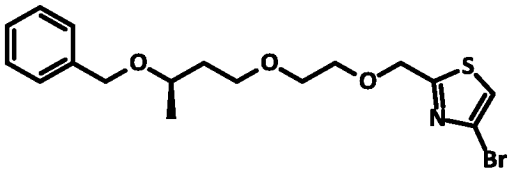
<u>Получение промежуточного соединения 347</u>: (4-бромтиазол-2-ил)метанол



К раствору 4-бромтиазол-2-карбальдегида (2.88 г, 15 ммоль) в метаноле (30 мл) при 0°C порциями добавляли борогидрид натрия (570 мг, 15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением (4-бромтиазол-2-ил)метанола в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 194.1-196.1, t_R = 1.25 мин

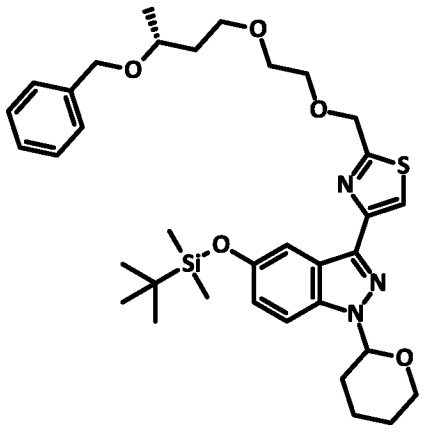
<u>Получение промежуточного соединения 348</u>: 2-[2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этоксиметил]-4-бромтиазол



К раствору (4-бромтиазол-2-ил)метанола (470 мг, 2.42 ммоль) в безводном ацетонитриле (15 мл) при КТ добавляли карбонат цезия (3.947 г, 12.11 ммоль) и 2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этил 4-метилбензолсульфонат (промежуточное соединение 346) (1.009 г, 2.66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в запаянной трубке в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 2-[2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этоксиметил]-4-бромтиазола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 400.1-402.1, t_R = 2.98 мин

<u>Получение промежуточного соединения 349</u>: [3-[2-[2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этоксиметил]тиазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан

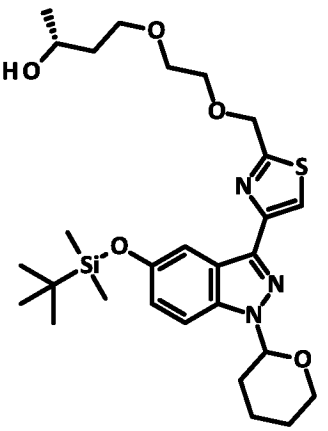


К раствору *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (промежуточное

соединение 61) (852 мг, 1.86 ммоль) в диоксане (12 мл) и воде (1.2 мл) при КТ добавляли 2-[2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этоксиметил]-4-бромтиазол (620 мг, 1.55 ммоль), трехзамещенный фосфат калия (986 мг, 4.65 ммоль), XPhos (74 мг, 0.15 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (90 мг, 0.08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении при 90°C в течение 1.5 ч. Реакционную смесь разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением [3-[2-[2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этоксиметил]тиазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде коричневого масла.

ЖХМС метод I: $[M+H]^+$ = 652.5, t_R = 3.70 мин

<u>Получение промежуточного соединения 350</u>: (2R)-4-[2-[[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]метокси]этокси]бутан-2-ол

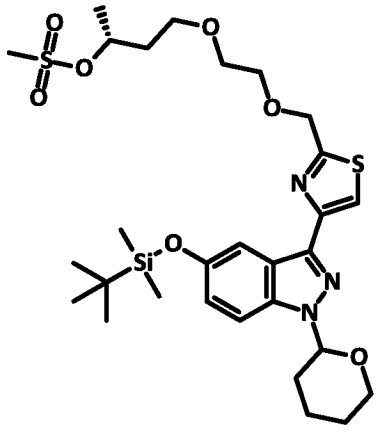


К раствору [3-[2-[2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этоксиметил]тиазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (955 мг, 1.46 ммоль) в дихлорметане (29 мл) и фосфатном буфере pH 7 (1.49 мл) при КТ добавляли 2,3-дихлор-5,6-дициано-*п*-бензохинон (831 мг, 3.66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором,

сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением (2R)-4-[2-[[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]метокси]этокси]бутан-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 562.4, t_R = 3.53 мин

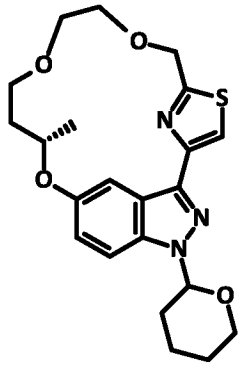
<u>Получение промежуточного соединения 351</u>: [(1R)-3-[2-[[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]метокси]этокси]-1-метилпропил] метансульфонат



К раствору (2R)-4-[2-[[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]метокси]этокси]бутан-2-ола (460 г, 0.82 ммоль) и триэтиламина (228 мкл, 1.64 ммоль) в дихлорметане (8 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (95 мкл, 1.23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли соляным раствором и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1R)-3-[2-[[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]метокси]этокси]-1-метилпропил] метансульфоната в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод I: $[M+H]^+$ = 640.5, t_R = 3.13 мин

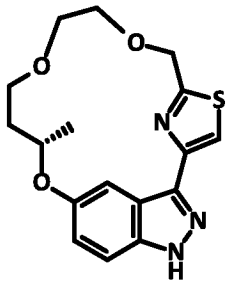
<u>Получение промежуточного соединения 352</u>: (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4-тиа-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (1.018 г, 3.13 ммоль) в безводном ДМФА (195 мл) при 80°C по каплям добавляли [(1R)-3-[2-[[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]метокси]этокси]-1-метилпропил] метансульфонат (500 мг, 0.78 ммоль) в ДМФА (195 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол (3/1)), от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4-тиа-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаена в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 430.4, t_R = 2.95 мин

<u>Получение соединения примера 62</u>: (13S)-13-метил-7,10,14-триокса-4-тиа-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен



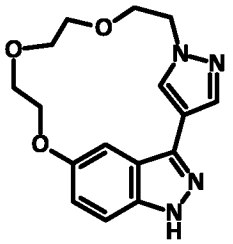
К раствору (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4-тиа-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаена (250 мг, 0.58 ммоль) в метаноле (7 мл) и воде (1 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (554 мг, 2.91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Смесь разбавляли этилацетатом. Фазы упаривали и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученный в результате продукт перекристаллизовывали из ацетонитрила, отфильтровывали и сушили с получением (13S)-13-метил-7,10,14-триокса-4-тиа-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 346.3, t_R = 2.24 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 346.3, t_R = 2.23 мин

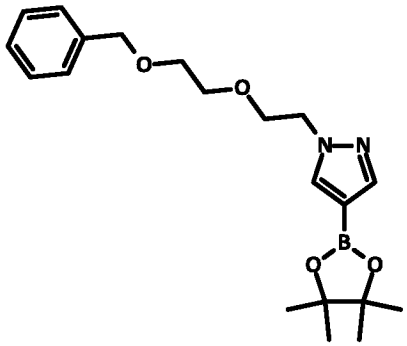
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 13.03 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=2.3 Гц), 7.92 (1H, s), 7.44-7.41 (1H, m), 6.95 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 4.99-4.87 (2H, m), 4.67-4.61 (1H, m), 3.86-3.71 (2H, m), 3.69-3.55 (3H, m), 3.53-3.45 (1H, m), 2.16-2.08 (1H, m), 1.56-1.48 (1H, m), 1.37-1.34 (3H, m) м.д.

Пример 63: 8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 63 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме B.

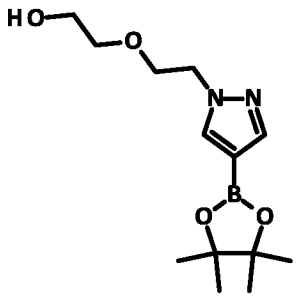
<u>Получение промежуточного соединения 353</u>: 1-[2-(2-бензилоксиэтокси)этил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол



К раствору 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (986 мг, 5.08 ммоль) в безводном ДМФА (20 мл) при КТ добавляли карбонат калия (1.05 г, 7.62 ммоль) и 2-(2-бензилоксиэтокси)этил метансульфонат (1.53 г, 5.58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 1-[2-(2-бензилоксиэтокси)этил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 373.3, t_R = 2.69 мин

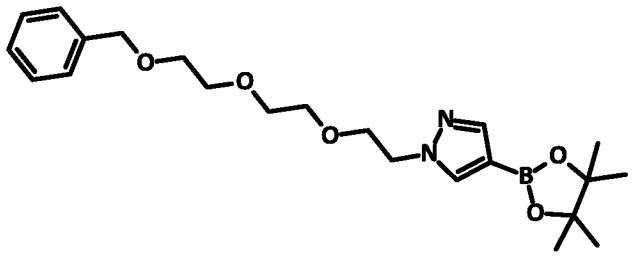
<u>Получение промежуточного соединения 354</u>: 2-[2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]этокси]этанол



К раствору 1-[2-(2-бензилоксиэтокси)этил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (1.48 г, 3.98 ммоль) в этаноле (40 мл) в атмосфере N_2 добавляли гидроксид палладия (56 мг, 0.398 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 24 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением 2-[2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]этокси]этанола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 283.2$, $t_R = 1.84$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 355</u>: 1-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол

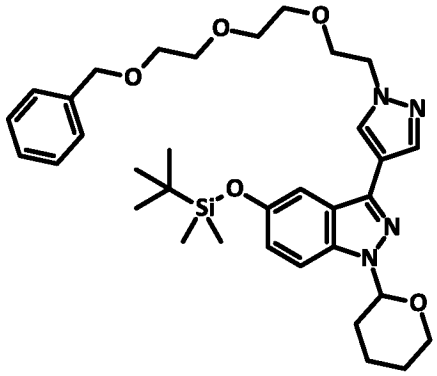


К раствору 2-[2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]этокси]этанола (250 мг, 0.88 ммоль) в ДМФА (5 мл) порциями добавляли гидрид натрия (60 % дисперсия в минеральном масле) (88 мг, 1.32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин и добавляли 2-бромэтоксиметилбензол (208 мг, 0.97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 6 ч и растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси

циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 1-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 417.3$, $t_R = 2.68$ мин

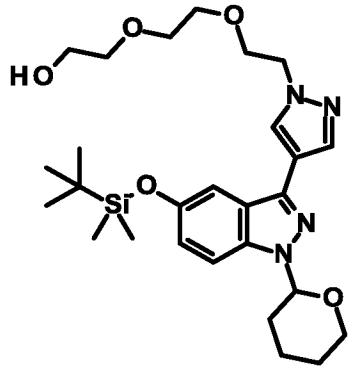
<u>Получение промежуточного соединения 356</u>: [3-[1-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К дегазированному раствору 1-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (178 мг, 0.42 ммоль), 5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-йод-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола (промежуточное соединение 15) (233 мг, 0.51 ммоль) и трехзамещенного фосфата калия (267 мг, 1.26 ммоль) в диоксане (6 мл) и воде (0.3 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (24 мг, 0.021 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропилбифенил (20 мг, 0.042 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 99/1 до 40/60, в качестве элюента с получением [3-[1-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 621.4$, $t_R = 3.63$ мин

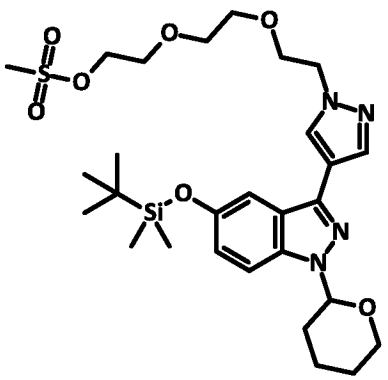
<u>Получение промежуточного соединения 357</u>: 2-[2-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]этанол



К раствору [3-[1-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (154 мг, 0.25 ммоль) в этаноле (3.6 мл) при КТ добавляли гидроксид палладия на угле (20 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением 2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]этанола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 531.4$, $t_R = 3.10$ мин

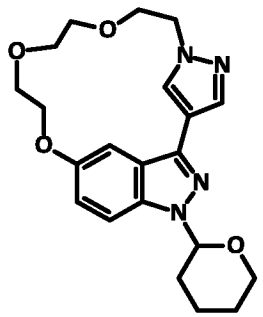
<u>Получение промежуточного соединения 358</u>: 2-[2-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]этил метансульфонат



К раствору 2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]этанола (90 мг, 0.17 ммоль) и триэтиламина (47 мкл, 0.34 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C по каплям добавляли метансульфонилхлорид (17 мкл, 0.22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]этил метансульфоната в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 609.3, t_R = 3.27 мин

<u>Получение промежуточного соединения 359</u>: 19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен

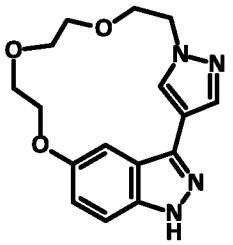


К суспензии карбоната цезия (165 мг, 0.51 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) при 70°C по каплям добавляли 2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]этил метансульфонат (103 мг, 0.17 ммоль) в ДМФА (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 30/70, в качестве элюента с получением 19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-

тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде белой пены.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 399.3, t_R = 2.41 мин

<u>Получение соединения примера 63</u>: 8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



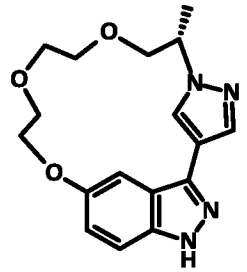
К раствору 19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена (62 мг, 0.16 ммоль) в дихлорметане (1 мл) при КТ добавляли ТФУ (240 мкл, 3.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 97/3, в качестве элюента с получением 8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 315.3, t_R = 1.80 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 315.3, t_R = 1.82 мин

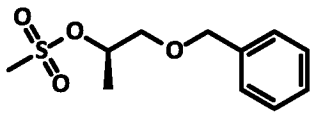
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 12.73 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 0.6 Гц), 7.92 (1H, d, J = 2.3 Гц), 7.81 (1H, d, J = 0.6 Гц), 7.38 (1H, d, J = 8.4 Гц), 7.00 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 4.41-4.32 (4H, m), 3.82 - 3.76 (4H, m), 3.68 (4H, s) м.д.

<u>Пример 64</u>: (6S)-6-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 64 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

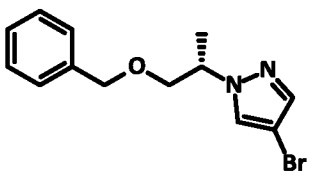
<u>Получение промежуточного соединения 360</u>: [(1R)-2-бензилокси-1-метилэтил] метансульфонат



К раствору (2R)-1-бензилоксипропан-2-ола (350 мг, 2.10 ммоль) в дихлорметане (12.5 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0.38 мл, 2.74 ммоль) и метансульфонилхлорид (0.18 мл, 2.31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и при КТ в течение 5 ч. Добавляли воду, и органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным водным раствором хлорида аммония. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1R)-2-бензилокси-1-метилэтил] метансульфоната в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 245.2$, $t_R = 2.27$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 361</u>: 1-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтил]-4-бромпиразол

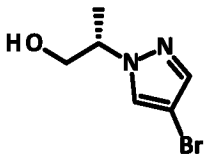


К раствору 4-бром-1H-пиразола (230 мг, 1.57 ммоль) в ацетонитриле (7 мл) добавляли карбонат цезия (665 мг, 2.04 ммоль) и [(1R)-2-бензилокси-1-

метилэтил] метансульфонат (421 мг, 1.72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и добавляли воду и этилацетат. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 1-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтил]-4-бромпиразола в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 295.1-297.1, t_R = 2.77 мин

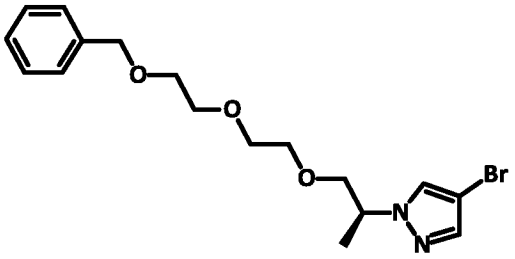
<u>Получение промежуточного соединения 362</u>: (2S)-2-(4-бромпиразол-1-ил)пропан-1-ол



К раствору 1-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтил]-4-бромпиразола (462 мг, 1.57 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли концентрированный водный раствор HCl (37 мас.%) (7.70 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением (2S)-2-(4-бромпиразол-1-ил)пропан-1-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 205.0-207.0, t_R = 1.57 мин

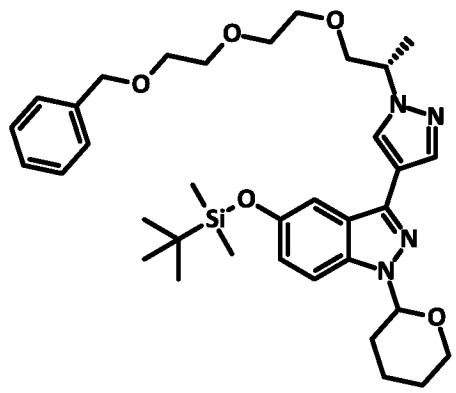
<u>Получение промежуточного соединения 363</u>: 1-[(1S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]-1-метилэтил]-4-бромпиразол



К раствору (2S)-2-(4-бромпиразол-1-ил)пропан-1-ола (200 мг, 0.98 ммоль) в сухом ДМФА (2.5 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (58 мг, 1.46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин и по каплям добавляли раствор 2-(2-бензилоксиэтокси)этил метансульфоната (промежуточное соединение 145) (400 мг, 1.46 ммоль) в сухом ДМФА (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и добавляли этилацетат. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением 1-[(1S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]-1-метилэтил]-4-бромпиразола в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 383.2-385.2, t_R = 2.74 мин

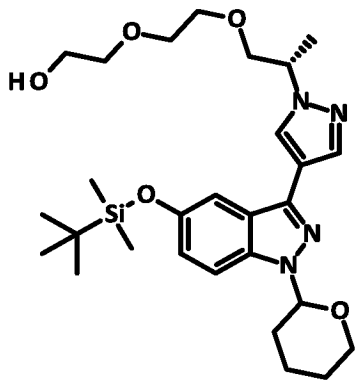
<u>Получение промежуточного соединения 364</u>: [3-[1-[(1S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]-1-метилэтил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К суспензии 1-[(1S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]-1-метилэтил]-4-бромпиразола (295 мг, 0.77 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (0.25 мл) добавляли *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан (промежуточное соединение 61) (459 мг, 1 ммоль) и трехзамещенный фосфат калия (490 мг, 2.31 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин, затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (44 мг, 0.04 ммоль) и Xphos (36 мг, 0.08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли водой и этилацетатом. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 40/60, в качестве элюента с получением [3-[1-[(1S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]-1-метилэтил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде розового масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 635.5$, $t_R = 3.70$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 365</u>: 2-[2-[(2S)-2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]этокси]этанол

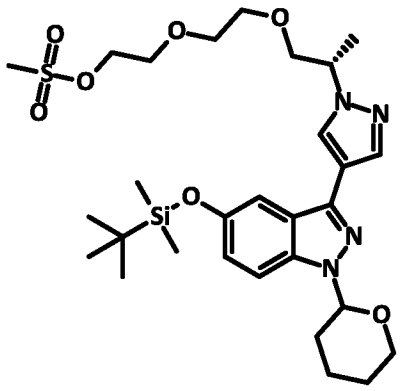


К суспензии [3-[1-[(1S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]-1-метилэтил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (260 мг, 0.41 ммоль) в этаноле (3.4 мл) в атмосфере аргона добавляли 10% палладий на древесном угле (26 мг). Реакционную смесь

перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение ночи. Смесь фильтровали через набивку целита и промывали этанолом и этилацетатом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением 2-[2-[(2S)-2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]этокси]этанола в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 545.5, t_R = 3.21 мин

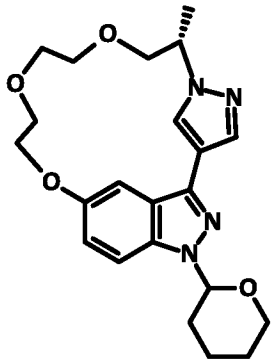
<u>Получение промежуточного соединения 366</u>: 2-[2-[(2S)-2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]этокси]этил метансульфонат



К раствору 2-[2-[(2S)-2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]этокси]этанола (190 мг, 0.35 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (98 мкл, 0.70 ммоль) и метансульфонилхлорид (35 мкл, 0.46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем при КТ в течение 4 ч. Добавляли воду и органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем насыщенным водным раствором NH_4Cl. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[2-[(2S)-2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]этокси]этил метансульфоната в виде оранжевого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 623.5, t_R = 3.38 мин

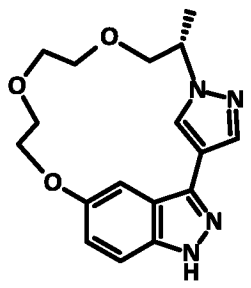
<u>Получение промежуточного соединения 367</u>: (6S)-6-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К раствору карбоната цезия (340 мг, 1.04 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) при 60°C по каплям добавляли раствор 2-[2-[(2S)-2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]этокси]этил метансульфоната (217 мг, 0.35 ммоль) в сухом ДМФА (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали до КТ, фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 0/100, в качестве элюента с получением (6S)-6-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 413.4, t_R = 2.51 мин

<u>Получение соединения примера 64</u>: (6S)-6-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



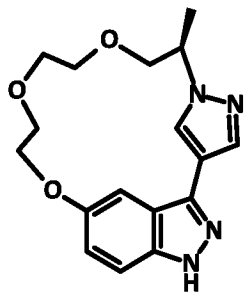
К раствору (6S)-6-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена (72 мг, 0.17 ммоль) в метаноле (3.3 мл) и воде (0.5 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (165 мг, 0.87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ до основного значения pH. Добавляли этилацетат, и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 96/4, в качестве элюента с получением (6S)-6-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 329.3, t_R = 1.93 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 329.3, t_R = 1.93 мин

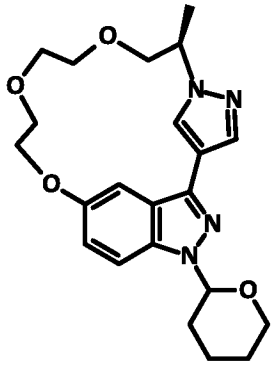
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 12.72 (1H, s), 8.47 (1H, s), 7.91-7.89 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=8.9 Гц), 6.99 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 4.66-4.59 (1H, m), 4.40-4.26 (2H, m), 3.81-3.61 (8H, m), 1.52 (3H, d, J=7.0 Гц) м.д.

Пример 65: (6R)-6-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 65 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 64.

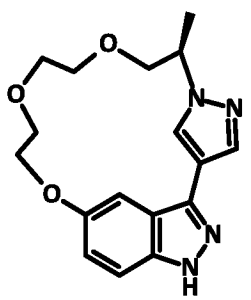
<u>Получение промежуточного соединения 368</u>: (6R)-6-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К раствору карбоната цезия (537 мг, 1.65 ммоль) в сухом ДМФА (30 мл) при 60°C по каплям добавляли раствор 2-[2-[(2R)-2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]этокси]этил метансульфоната (343 мг, 0.55 ммоль) в сухом ДМФА (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали до КТ, фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 0/100, в качестве элюента с получением (6R)-6-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 413.4, t_R = 2.51 мин

<u>Получение соединения примера 65</u>: (6R)-6-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



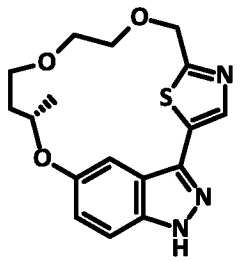
К раствору (6R)-6-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена (100 мг, 0.24 ммоль) в метаноле (4.5 мл) и воде (0.6 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (228 мг, 1.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ до основного значения pH. Добавляли этилацетат и затем фазы разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 96/4, в качестве элюента с получением (6R)-6-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 329.3, t_R = 1.93 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 329.3, t_R = 1.93 мин

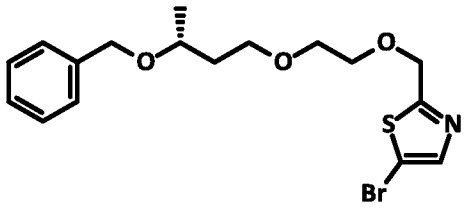
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 12.72 (1H, s), 8.48-8.47 (1H, m), 7.90 (1H, d, J=2.1 Гц), 7.81-7.80 (1H, m), 7.38 (1H, d, J=8.9 Гц), 6.99 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 4.65-4.59 (1H, m), 4.40-4.26 (2H, m), 3.81-3.62 (8H, m), 1.53 - 1.50 (3H, m) м.д.

Пример 66: (13S)-13-метил-7,10,14-триокса-23-тиа-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 66 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

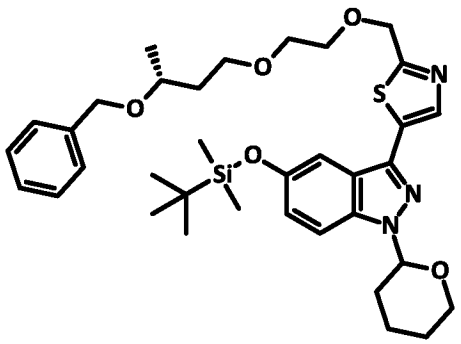
Получение промежуточного соединения 369: 2-[2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этоксиметил]-5-бромтиазол



К суспензии (5-бромтиазол-2-ил)метанола (722 мг, 3.72 ммоль) и карбоната цезия (6.06 г, 18.6 ммоль) в сухом ацетонитриле (10 мл) добавляли раствор 2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этил 4-метилбензолсульфоната (промежуточное соединение 346) (1.68 г, 4.46 ммоль) в сухом ацетонитриле (14 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 19 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 2-[2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этоксиметил]-5-бромтиазола в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 400.1-402.2, t_R = 3.02 мин

<u>Получение промежуточного соединения 370</u>: [3-[2-[2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этоксиметил]тиазол-5-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан

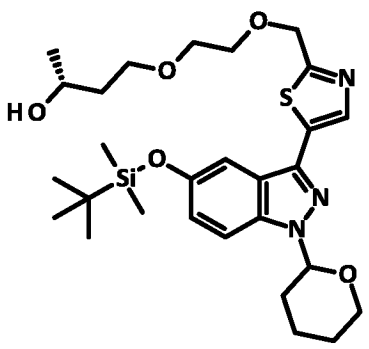


К дегазированной суспензии 2-[2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этоксиметил]-5-бромтиазола (720 мг, 1.8 ммоль), *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (промежуточное соединение 61) (990 мг, 2.16 ммоль), трехзамещенного фосфата калия (1.146 г, 5.4 ммоль) и XPhos (86 мг, 0.18 ммоль) в диоксане (13 мл) и воде

(1.3 мл), добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (104 мг, 0.09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, затем фильтровали. Фильтрат разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением [3-[2-[2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этоксиметил]тиазол-5-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 652.5$, $t_R = 3.95$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 371</u>: (2R)-4-[2-[[5-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]метокси]этокси]бутан-2-ол

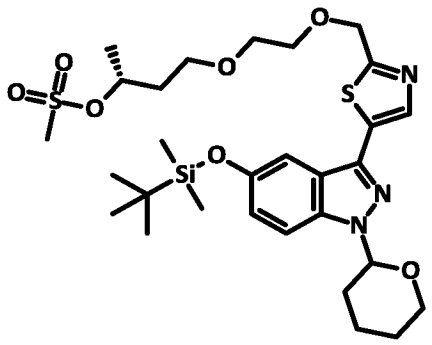


К раствору [3-[2-[2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этоксиметил]тиазол-5-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (290 мг, 0.445 ммоль) в дихлорметане (8.9 мл) и фосфатном буфере pH 7 (0.45 мл) при КТ добавляли 2,3-дихлор-5,6-дициано-*п*-бензохинон (253 мг, 1.11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 40/60, в качестве элюента с получением (2R)-4-[2-[[5-[5-[*трет*-

бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]метокси]этокси]бутан-2-ола в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 562.4, t_R = 3.48 мин

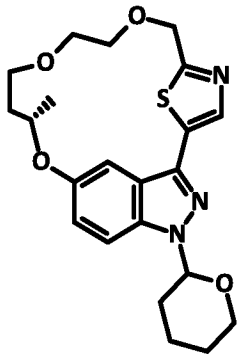
<u>Получение промежуточного соединения 372</u>: [(1R)-3-[2-[[5-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]метокси]этокси]-1-метилпропил] метансульфонат



К охлажденному до 0°C раствору (2R)-4-[2-[[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]метокси]этокси]бутан-2-ола (110 мг, 0.196 ммоль) и триэтиламина (68 мкл, 0.490 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли метансульфонилхлорид (30 мкл, 0.392 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Добавляли дополнительные количества метансульфонилхлорида (30 мкл, 0.392 ммоль), триэтиламина (68 мкл, 0.490 ммоль) и дихлорметана (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Добавляли дополнительные количества метансульфонилхлорида (12 мкл, 0.152 ммоль), триэтиламина (85 мкл, 0.606 ммоль) и дихлорметана (4 мл), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Добавляли дополнительные количества метансульфонилхлорида (12 мкл, 0.152 ммоль) и триэтиламина (85 мкл, 0.606 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли соляным раствором и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1R)-3-[2-[[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]метокси]этокси]-1-метилпропил] метансульфоната в виде бледно-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 640.4, t_R = 3.58 мин

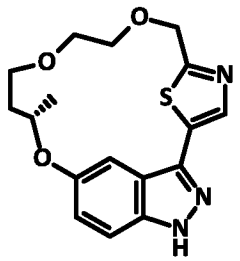
<u>Получение промежуточного соединения 373</u>: (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-23-тиа-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (318 мг, 0.976 ммоль) в безводном ДМФА (100 мл) при 80°C по каплям добавляли раствор [(1R)-3-[2-[[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]метокси]этокси]-1-метилпропил] метансульфоната (156 мг, 0.244 ммоль) в безводном ДМФА (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол (3/1)), от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-23-тиа-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаена в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 430.4, t_R = 2.90 мин

<u>Получение соединения примера 66</u>: (13S)-13-метил-7,10,14-триокса-23-тиа-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен



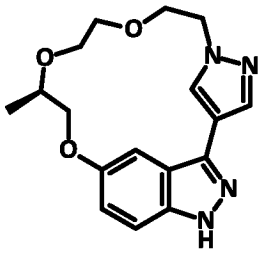
К раствору (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-23-тиа-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаена (19 мг, 0.044 ммоль) в метаноле (2.6 мл) и воде (0.35 мл) при КТ добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (42 мг, 0.22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем медленного добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ, элюируя смесью дихлорметан/метанол 95/5 с получением (13S)-13-метил-7,10,14-триокса-23-тиа-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 346, t_R = 2.25 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 346, t_R = 2.23 мин

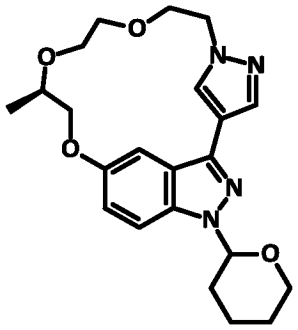
^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) 8.00 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=2.5 Гц), 7.48-7.45 (1H, m), 7.07-7.04 (1H, dd, J=2.3, 9.1 Гц), 5.08-5.04 (1H, d, J=15.6 Гц), 4.73-4.69 (1H, d, J=15.5 Гц), 4.63-4.55 (1H, m), 3.89-3.79 (2H, m), 3.76-3.70 (3H, m), 3.59-3.53 (1H, m), 2.68-2.61 (1H, m), 1.61-1.54 (1H, m), 1.45 (3H, d, J=5.7 Гц) м.д.

Пример 67: (12R)-12-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 67 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 54.

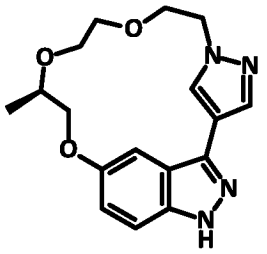
<u>Получение промежуточного соединения 374</u>: (12R)-12-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (502 мг, 1.54 ммоль) в сухом ДМФА (40 мл) при 60°C по каплям добавляли раствор [(2R)-2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]пропил] метансульфоната (400 мг, 0.514 ммоль) в сухом ДМФА (16 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 72 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол (3-1)), от 90/10 до 50/50, в качестве элюента с получением (12R)-12-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 413.3, t_R = 2.49 мин

Получение соединения примера 67: (12R)-12-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



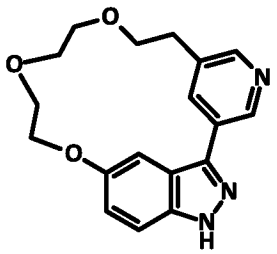
К раствору (12R)-12-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена (40 мг, 0.097 ммоль) в метаноле (3.5 мл) и воде (0.5 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (55 мг, 0.36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором карбоната калия и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученное в результате твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром, отфильтровывали и сушили с получением (12R)-12-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 329.3, t_R = 1.93 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 329.3, t_R = 1.93 мин

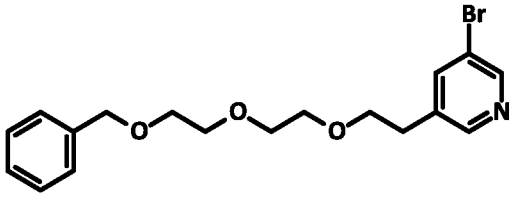
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8.55-8.54 (1H, m), 8.02 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=2.1 Гц), 7.35 (1H, d, J=19.4 Гц), 7.11 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 4.50-4.46 (2H, m), 4.36 - 4.33 (2H, m), 3.91-3.82 (4H, m), 3.78-3.58 (4H, m), 1.37-1.34 (3H, m) м.д.

Пример 68: 9,12,15-триокса-4,20,21-триазатетрацикло[14.5.2.1^{2,6}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен



Соединение примера 68 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

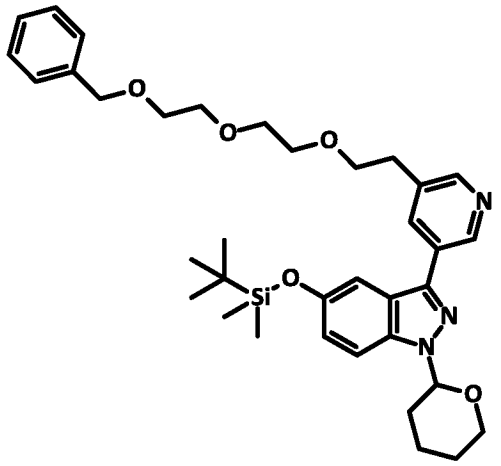
<u>Получение промежуточного соединения 375</u>: 3-(2-{2-[2-(бензилокси)этокси]этокси}этил)-5-бромпиридин



К раствору 2-(5-бромпиридин-3-ил)этан-1-ола (300 мг, 1.48 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (89 мг, 2.23 ммоль) и 2-(2-бензилоксиэтокси)этил метансульфонат (промежуточное соединение 145) (1.222 г, 4.45 ммоль) в ДМФА (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и затем соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 3-(2-{2-[2-(бензилокси)этокси]этокси}этил)-5-бромпиридина в виде светло-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 380.3-382.3, t_R = 2.58 мин

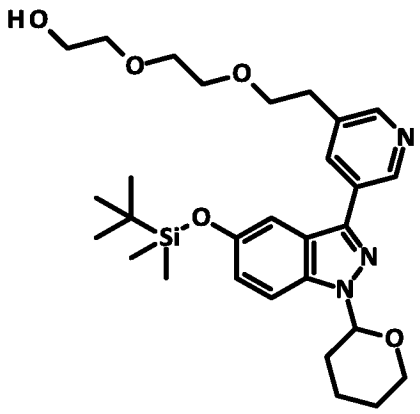
<u>Получение промежуточного соединения 376</u>: [3-[5-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этил]-3-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К суспензии 3-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этил]-5-бромпиридина (477 мг, 1.25 ммоль) в диоксане (2.2 мл) и воде (0.3 мл) добавляли *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан (промежуточное соединение 61) (748 мг, 1.63 ммоль) и трехзамещенный фосфат калия (799 мг, 3.76 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 15 мин, затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (72 мг, 0.06 ммоль) и Xphos (60 мг, 0.13 ммоль). Реакционную смесь нагревали при микроволновом облучении при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смесь циклогексан/этилацетат 80/20 в качестве элюента с получением [3-[5-[2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-3-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде светло-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 632.6$, $t_R = 3.55$ мин

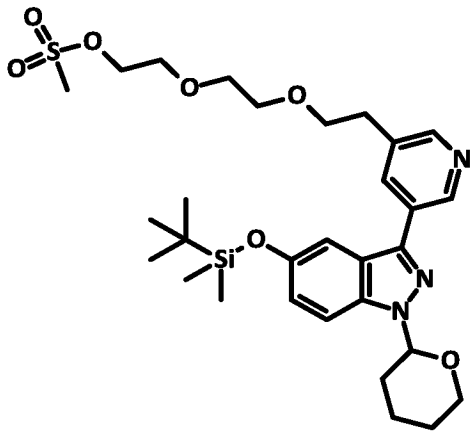
<u>Получение промежуточного соединения 377</u>: 2-[2-[2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-пиридил]этокси]этокси]этанол



К раствору [3-[5-[2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-3-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (365 мг, 0.58 ммоль) в этаноле (5 мл) в атмосфере аргона добавляли палладий на угле (10 мас.%) (37 мг, 0.34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 2-[2-[2-[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-пиридил]этокси]этокси]этанола в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 542.5, t_R = 2.82 мин

<u>Получение промежуточного соединения 378</u>: [(1R)-2-[2-[2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-пиридил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфонат

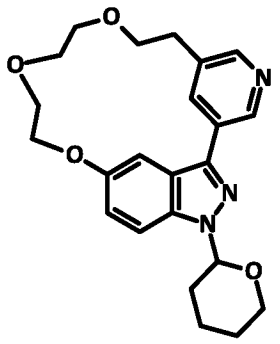


К суспензии 2-[2-[2-[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-пиридил]этокси]этокси]этанола (298 мг, 0.55 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (115 мкл,

0.83 ммоль) и метансульфонилхлорид (51 мкл, 0.66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем разбавляли водой. Водный слой экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[2-[2-[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-пиридил]этокси]этокси]этил метансульфоната в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 620.5, t_R = 3.08 мин

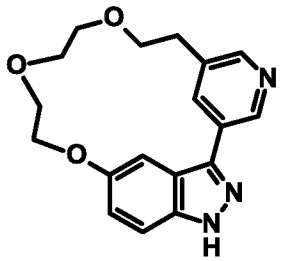
<u>Получение промежуточного соединения 379</u>: 20-(оксан-2-ил)-9,12,15-триокса-4,20,21-триазатетрацикло[14.5.2.1^{2,6}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен



К суспензии карбоната цезия (694 мг, 2.13 ммоль) в безводном ДМФА (70 мл) при 80°C по каплям добавляли [(1R)-2-[2-[2-[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-пиридил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфонат (440 мг, 0.71 ммоль) в ДМФА (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смесь циклогексан/этилацетат 50/50 в качестве элюента с получением 20-(оксан-2-ил)-9,12,15-триокса-4,20,21-триазатетрацикло[14.5.2.1^{2,6}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),3,5,16(23),17,19(22)-гептаена в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 410.4, t_R = 1.91 мин

<u>Получение соединения примера 68</u>: 9,12,15-триокса-4,20,21-триазатетрацикло[14.5.2.1^{2,6}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен



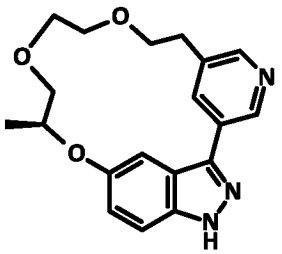
К раствору 20-(оксан-2-ил)-9,12,15-триокса-4,20,21-триазатетрацикло[14.5.2.1^{2,6}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),3,5,16(23),17,19(22)-гептаена (135 мг, 0.33 ммоль) в метаноле (6.3 мл) и воде (0.9 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (314 мг, 1.65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученное в результате твердое вещество перекристаллизовывали из ацетонитрила, отфильтровывали и сушили с получением 9,12,15-триокса-4,20,21-триазатетрацикло[14.5.2.1^{2,6}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),3,5,16(23),17,19(22)-гептаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 326.2, t_R = 1.54 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 326.3, t_R = 1.99 мин

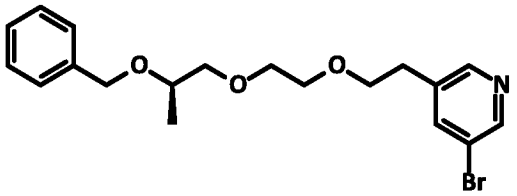
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 13.24 (1H, m), 8.93 (1H, d, J=2.1 Гц), 8.42 (1H, m), 8.25 (1H, s), 7.89 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J=2.1, 8.9 Гц), 4.29-4.25 (2H, m), 3.80-3.71 (4H, m), 3.64 (4H, s), 2.98 (2H, t, J=4.9 Гц) м.д.

<u>Пример 69</u>: (14S)-14-метил-9,12,15-триокса-4,20,21-триазатетрацикло[14.5.2.1^{2,6}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен



Соединение примера 69 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

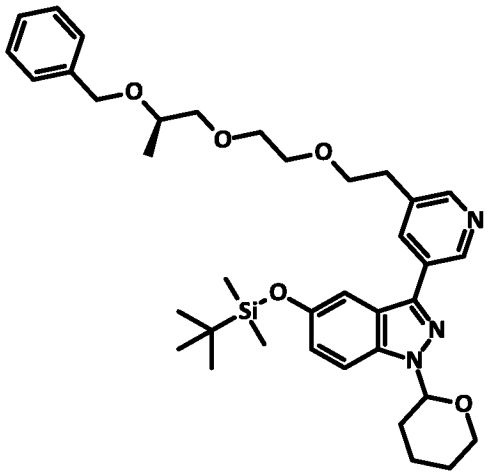
<u>Получение промежуточного соединения 380</u>: 3-[2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-5-бромпиридин



К раствору 2-(5-бром-3-пиридил)этанола (200 мг, 0.99 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (59 мг, 1.48 ммоль) и 2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этил метансульфонат (промежуточное соединение 387) (856 мг, 2.97 ммоль) в ДМФА (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 3-[2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-5-бромпиридина в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 394.3-396.3, t_R = 2.77 мин

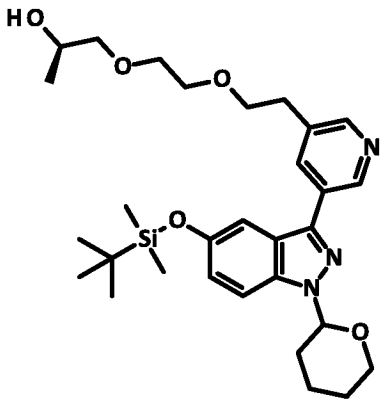
<u>Получение промежуточного соединения 381</u>: [3-[5-[2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-3-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К суспензии 3-[2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-5-бромпиридина (256 мг, 0.65 ммоль) в диоксане (3.2 мл) воде (0.3 мл) добавляли *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан (промежуточное соединение 61) (387 мг, 0.84 ммоль) и трехзамещенный фосфат калия (413 мг, 1.95 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 15 мин, затем добавляли тетракис(трифенилфосфин) палладий(0) (37 мг, 0.03 ммоль) и Xphos (31 мг, 0.06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смесь циклогексан/этилацетат 80/20 в качестве элюента с получением [3-[5-[2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-3-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде светло-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 646.6, t_R = 3.67 мин

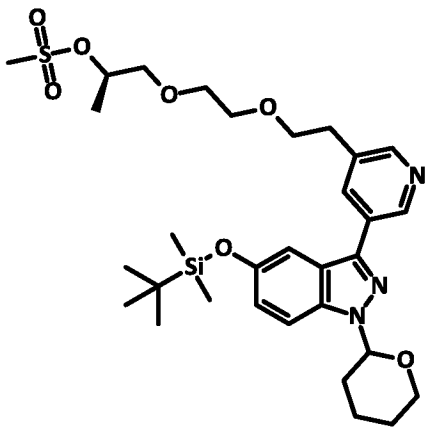
<u>Получение промежуточного соединения 382</u>: (2R)-1-[2-[2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-пиридил]этокси]этокси]пропан-2-ол



К раствору [3-[5-[2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-3-пиридил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (290 мг, 0.45 ммоль) в этаноле (5 мл) в атмосфере аргона добавляли палладий на угле (29 мг, 0.27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 120 ч. Реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением (2R)-1-[2-[2-[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-пиридил]этокси]этокси]пропан-2-ола в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 556.5, t_R = 2.94 мин

<u>Получение промежуточного соединения 383</u>: [(1R)-2-[2-[2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-пиридил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфонат

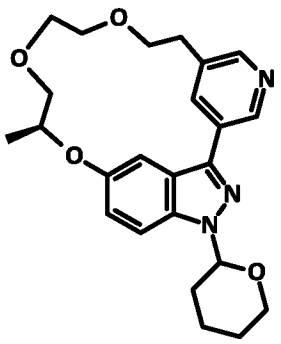


К суспензии (2R)-1-[2-[2-[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-пиридил]этокси]этокси]пропан-2-ола (232 мг, 0.42 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0 °C добавляли триэтиламин (87

мкл, 0.63 ммоль) и метансульфонилхлорид (39 мкл, 0.50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1R)-2-[2-[2-[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-пиридил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфоната в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 634.5, t_R = 3.20 мин

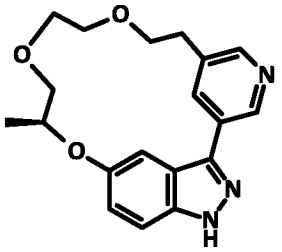
<u>Получение промежуточного соединения 384</u>: (14S)-14-метил-20-(оксан-2-ил)-9,12,15-триокса-4,20,21-триазатетрацикло[14.5.2.1^{2,6}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен



К суспензии карбоната цезия (523 мг, 1.60 ммоль) в безводном ДМФА (5 мл) при 80°C по каплям добавляли [(1R)-2-[2-[2-[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-3-пиридил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфонат (339 мг, 0.53 ммоль) в ДМФА (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смесь циклогексан/этилацетат 50/50 в качестве элюента с получением (14S)-14-метил-20-(оксан-2-ил)-9,12,15-триокса-4,20,21-триазатетрацикло[14.5.2.1^{2,6}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),3,5,16(23),17,19(22)-гептаена в виде желтой пены.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 424.4, t_R = 2.09 мин

Получение соединения примера 69: (14S)-14-метил-9,12,15-триокса-4,20,21-триазатетрацикло[14.5.2.1^{2,6}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен



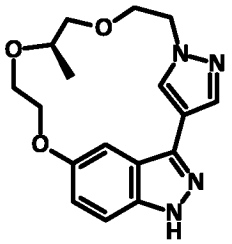
К раствору (14S)-14-метил-20-(оксан-2-ил)-9,12,15-триокса-4,20,21-триазатетрацикло[14.5.2.1^{2,6}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),3,5,16(23),17,19(22)-гептаена (28 мг, 0.07 ммоль) в метаноле (1.3 мл) и воде (0.2 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (63 мг, 0.33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученное в результате твердое вещество перекристаллизовывали из ацетонитрила, отфильтровывали и сушили с получением (14S)-14-метил-9,12,15-триокса-4,20,21-триазатетрацикло[14.5.2.1^{2,6}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),3,5,16(23),17,19(22)-гептаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 340.3, t^R = 1.63 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 340.3, t^R = 2.10 мин

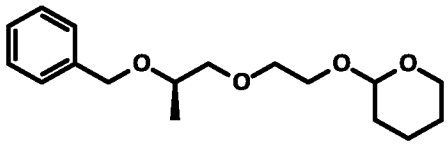
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 13.25-13.22 (1H, m), 8.94 (1H, d, J=2.1 Гц), 8.42 (1H, d, J=1.9 Гц), 8.27 (1H, t, J=2.0 Гц), 7.86 (1H, d, J=1.9 Гц), 7.50 - 7.47 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J=2.1, 8.9 Гц), 4.34-4.29 (1H, m), 3.81-3.53 (6H, m), 3.01-2.95 (2H, m), 1.29-1.23 (5H, m) м.д.

Пример 70: (10R)-10-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 70 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

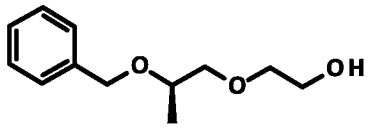
<u>Получение промежуточного соединения 385</u>: 2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]тетрагидропиран



К раствору (2R)-2-бензилоксипропан-1-ола (промежуточное соединение 87) (2 г, 12.04 ммоль) в ДМФА (70 мл) порциями добавляли гидрид натрия (60 % дисперсия в минеральном масле) (2.408 г, 36.12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем добавляли раствор 2-(2-бромэтокси)тетрагидропирана (4 мл, 26.50 ммоль) в ДМФА (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, 10 % водным раствором хлорида лития и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]тетрагидропирана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 317.2, t_R = 2.75 мин

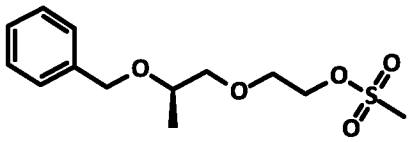
<u>Получение промежуточного соединения 386</u>: 2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этанол



К раствору 2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]тетрагидропирана (2.202 г, 7.49 ммоль) в метаноле (35 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (143 мг, 0.75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли воду, и водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этанола в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 211.2, t_R = 1.95 мин

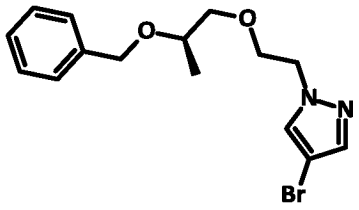
<u>Получение промежуточного соединения 387</u>: 2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этил метансульфонат



К раствору 2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этанола (1.363 г, 6.49 ммоль) и триэтиламина (1.80 мл, 12.98 ммоль) в дихлорметане (60 мл) при 0 °C по каплям добавляли метансульфонилхлорид (650 мкл, 8.43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этил метансульфоната в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 7.39-7.26 (5H, m), 4.65 (1H, J_{AB} = 11.0 Гц), 4.57 (1H, J_{AB} = 11.0 Гц), 4.40-4.38 (2H, m), 3.79-3.73 (3H, m), 3.60-3.50 (2H, m), 3.02 (3H, s), 1.22 (3H, d, J = 6.0 Гц) м.д.

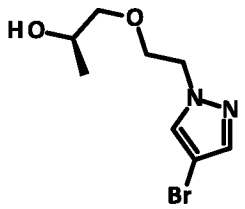
<u>Получение промежуточного соединения 388</u>: 1-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этил]-4-бромпиразол



Суспензию 4-бром-1H-пиразола (1.041 г, 7.14 ммоль), 2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этил метансульфоната (1.87 г, 6.49 ммоль) и карбоната цезия (2.739 г, 8.43 ммоль) в ацетонитриле (28 мл) перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением 1-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этил]-4-бромпиразола в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 339.2-341.2, t_R = 2.74 мин

<u>Получение промежуточного соединения 389</u>: (2R)-1-[2-(4-бромпиразол-1-ил)этокси]пропан-2-ол

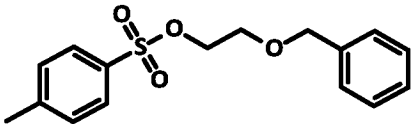


К раствору 1-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этил]-4-бромпиразола (2.2 г, 6.49 ммоль) в этаноле (43 мл) добавляли концентрированный 37 % водный раствор хлористоводородной кислоты (32 мл), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в насыщенном водном растворе $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в

качестве элюента с получением (2R)-1-[2-(4-бромпиразол-1-ил)этокси]пропан-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 249.1-251.1, t_R = 1.68 мин

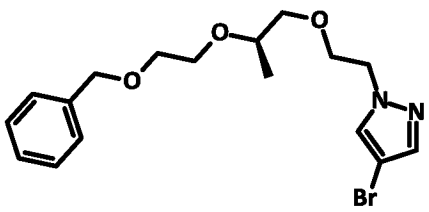
<u>Получение промежуточного соединения 390</u>: 2-бензилоксиэтил 4-метилбензолсульфонат



К раствору 2-бензилоксиэтанола (1.824 г, 12 ммоль) и триэтиламина (2.5 мл, 18 ммоль) в дихлорметане (38 мл) добавляли *п*-толуолсульфонилхлорид (4.56 г, 24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, насыщенным водным раствором хлорида аммония и соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 99/1 до 80/20, в качестве элюента с получением 2-бензилоксиэтил 4-метилбензолсульфоната в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 307.1, t_R = 2.83 мин

<u>Получение промежуточного соединения 391</u>: 1-[2-[(2R)-2-(2-бензилоксиэтокси)пропокси]этил]-4-бромпиразол

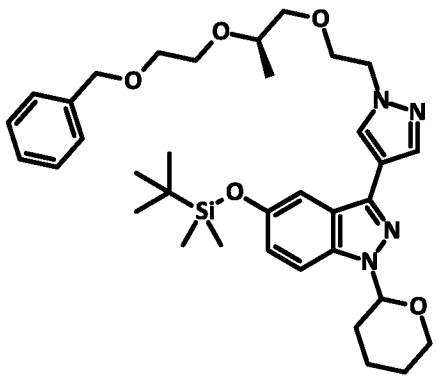


К раствору (2R)-1-[2-(4-бромпиразол-1-ил)этокси]пропан-2-ола (340 мг, 1.36 ммоль) в ТГФ (10 мл) в запаянной трубке в атмосфере аргона добавляли 2-бензилоксиэтил 4-метилбензолсульфонат (918 мг, 3 ммоль) и гидроксид калия (266 мг, 4.76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и водой, и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали

соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смесь циклогексан/этилацетат 85/158 в качестве элюента с получением 1-[2-[(2R)-2-(2-бензилоксиэтокси) пропокси]этил]-4-бромпиразола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 383.2-385.2, t_R = 2.74 мин

<u>Получение промежуточного соединения 392</u>: [3-[1-[2-[(2R)-2-(2-бензилоксиэтокси)пропокси]этил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан

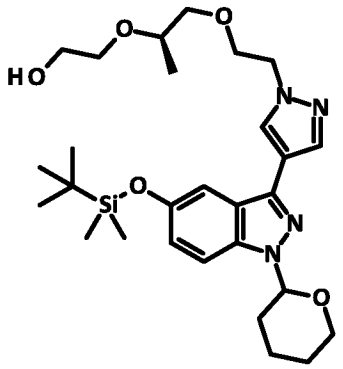


К дегазированному раствору 1-[2-[(2R)-2-(2-бензилоксиэтокси)пропокси]этил]-4-бромпиразола (322 мг, 0.84 ммоль), *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (458 мг, 1 ммоль) и трехзамещенного фосфата калия (534 мг, 2.52 ммоль) в диоксане (7 мл) и воде (0.3 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (49 мг, 0.042 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропилбифенил (40 мг, 0.084 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 135 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 98/2, в качестве элюента с получением [3-[1-[2-[(2R)-2-(2-бензилоксиэтокси)пропокси]этил]пиразол-4-ил]-1-

тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 635.5, t_R = 3.69 мин

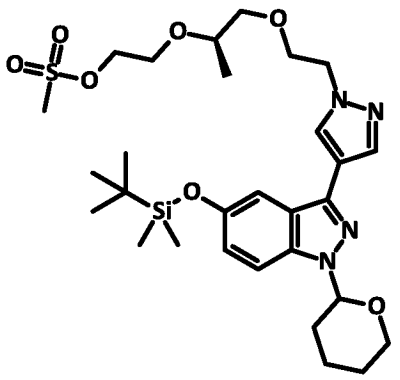
<u>Получение промежуточного соединения 393</u>: 2-[(1R)-2-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]-1-метилэтокси]этанол



К раствору [3-[1-[2-[(2R)-2-(2-бензилоксиэтокси)пропокси]этил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (340 мг, 0.54 ммоль) в этаноле (8 мл) при КТ добавляли гидроксид палладия на угле (40 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 20/80, в качестве элюента с получением 2-[(1R)-2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]-1-метилэтокси]этанола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 545.4, t_R = 3.20 мин

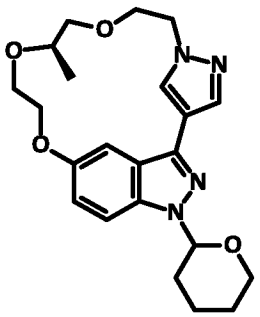
<u>Получение промежуточного соединения 394</u>: 2-[(1R)-2-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]-1-метилэтокси]этил метансульфонат



К раствору 2-[(1R)-2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]-1-метилэтокси]этанола (242 мг, 0.45 ммоль) и триэтиламина (120 мкл, 0.90 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C по каплям добавляли метансульфонилхлорид (100 мкл, 0.58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[(1R)-2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]-1-метилэтокси]этил метансульфоната в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 623.4, t_R = 3.34 мин

<u>Получение промежуточного соединения 395</u>: (10R)-10-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен

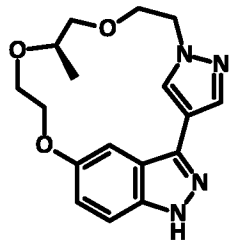


К суспензии карбоната цезия (390 мг, 1.20 ммоль) в безводном ДМФА (20 мл) при 60°C по каплям добавляли 2-[(1R)-2-[2-[4-[5-[*трет*-

бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]-1-метилэтокси]этил метансульфонат (249 мг, 0.40 ммоль) в ДМФА (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента с получением (10R)-10-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 413.3, t_R = 2.54 мин

<u>Получение соединения примера 70</u>: (10R)-10-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



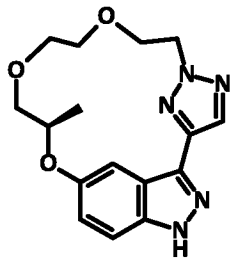
К раствору (10R)-10-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена (102 мг, 0.25 ммоль) в метаноле (4.3 мл) и воде (0.7 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (237 мг, 1.25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из дихлорметана, отфильтровывали и сушили с получением (10R)-10-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 329.2, t_R = 1.99 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 329.3, t_R = 2.01 мин

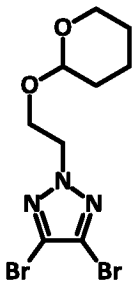
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 12.74 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.82-7.79 (2H, m), 7.41-7.37 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Гц), 4.41-4.30 (4H, m), 3.99-3.92 (1H, m), 3.82-3.70 (3H, m), 3.67-3.60 (2H, m), 3.49 (1H, dd, J = 5.5, 10.1 Гц), 1.16 (3H, d, J = 6.3 Гц) м.д.

Пример 71: (13R)-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 71 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

Получение промежуточного соединения 396: 4,5-дибром-2-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтил)триазол

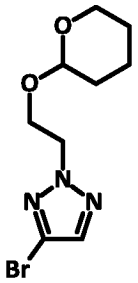


К перемешиваемому раствору 4,5-дибром-2H-триазола (3.4 г, 15 ммоль) в ДМФА (100 мл) при -10°C добавляли карбонат калия (4.14 г, 30 ммоль), и суспензию перемешивали в течение 15 мин. По каплям добавляли раствор 2-(2-бромэтокси)тетрагидропирана (3.44 г, 16.5 ммоль) в ДМФА (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с

помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 90/10 до 80/20, в качестве элюента с получением 4,5-дибром-2-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтил)триазола в виде бесцветной жидкости.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 354.1-356.1-358.1, t_R = 2.69 мин

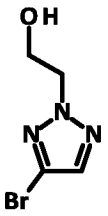
<u>Получение промежуточного соединения 397</u>: 4-бром-2-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтил)триазол



К раствору 4,5-дибром-2-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтил)триазола (1.9 г, 5.35 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -20°C по каплям добавляли iPrMgCl (2M раствор в ТГФ) (3.2 мл, 6.42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением 4-бром-2-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтил)триазола в виде бесцветной жидкости.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 276.1-278.1, t_R = 2.34 мин

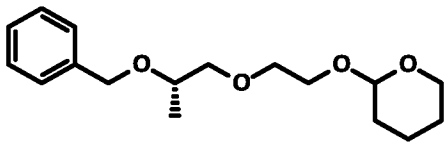
<u>Получение промежуточного соединения 398</u>: 2-(4-бромтриазол-2-ил)этанол



К раствору 4-бром-2-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтил)триазола (1.66 г, 6 ммоль) в смеси метанола (71 мл) и воды (10 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (3.42 г, 18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Растворитель частично удаляли при пониженном давлении и раствор подщелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смесь циклогексан/этилацетат 70/30 в качестве элюента с получением 2-(4-бромтриазол-2-ил)этанола в виде бесцветной жидкости.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 192.1-194.1, t_R = 1.21 мин

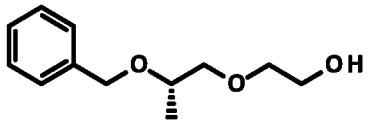
<u>Получение промежуточного соединения 399</u>: 2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]тетрагидропиран



К суспензии гидрида натрия (60 % дисперсия в минеральном масле) (930 мг, 23.17 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) при 0°C по каплям добавляли 2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этанол (2.71 г, 18.54 ммоль) в ДМФА (5 мл). После перемешивания в течение 20 мин при 0°C, по каплям добавляли (2S)-2-(бензилокси)пропил-4-метилбензол-1-сульфонат (промежуточное соединение 105) (4.95 г, 15.45 ммоль) в ДМФА (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1.5 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением 2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]тетрагидропирана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+Na]^+$ = 317.3, t_R = 2.77 мин

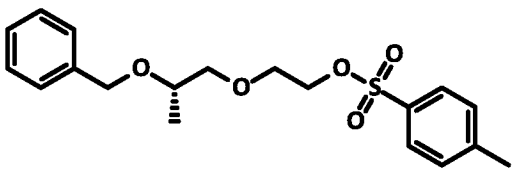
<u>Получение промежуточного соединения 400</u>: 2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этанол



К раствору 2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]тетрагидропирана (3 г, 10.19 ммоль) в метаноле (35 мл) и воде (5 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (9.69 г, 50.95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 96 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем медленного добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Добавляли этилацетат, фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этанола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 211.2$, $t_R = 1.96$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 401</u>: 2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этил 4-метилбензолсульфонат

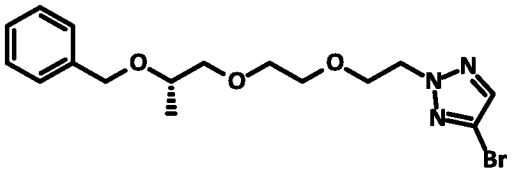


К раствору 2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этанола (631 мг, 3 ммоль) и триэтиламина (836 мкл, 6 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C порциями добавляли *п*-толуолсульфонилхлорид (744 мг, 3.9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этил 4-метилбензолсульфоната в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 365.2, t_R = 2.94 мин

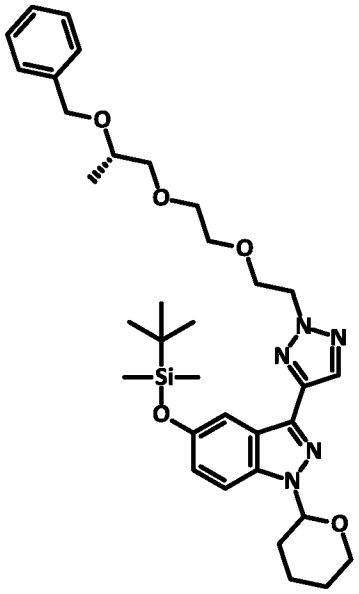
<u>Получение промежуточного соединения 402</u>: 2-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-4-бромтриазол



К суспензии гидрида натрия (60 % дисперсия в минеральном масле) (125 мг, 3.13 ммоль) в безводном ДМФА (6 мл) при 0°C по каплям добавляли 2-(4-бромтриазол-2-ил)этанол (400 мг, 2.08 ммоль) в ДМФА (1 мл). После перемешивания в течение 20 мин при 0°C, по каплям добавляли 2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этил 4-метилбензолсульфонат (911 мг, 2.50 ммоль) в ДМФА (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением 2-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-4-бромтриазола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 384.2-386.2, t_R = 2.81 мин

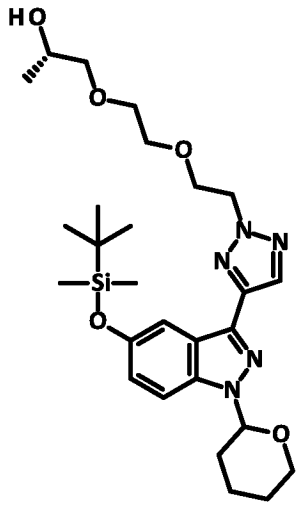
<u>Получение промежуточного соединения 403</u>: [3-[2-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]триазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К раствору *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (промежуточное соединение 61) (730 мг, 1.59 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (1 мл) при КТ добавляли 2-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-4-бромтриазол (510 мг, 1.33 ммоль), трехзамещенный фосфат калия (845 мг, 3.98 ммоль), XPhos (63 мг, 0.13 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (77 мг, 0.07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C при микроволновом облучении в течение 1.5 ч. Реакционную смесь разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением [3-[2-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]триазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 636.4$, $t_R = 3.82$ мин

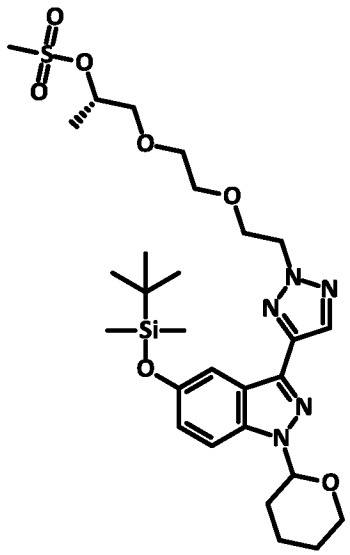
<u>Получение промежуточного соединения 404</u>: (2S)-1-[2-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]этокси]этокси]пропан-2-ол



К раствору [3-[2-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]триазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (730 мг, 1.15 ммоль) в дихлорметане (23 мл) и фосфатном буфере pH 7 (1.17 мл) при КТ добавляли 2,3-дихлор-5,6-дициано-*п*-бензохинон (651 мг, 2.87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 40/60, в качестве элюента с получением (2S)-1-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]этокси]этокси]пропан-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 546.4$, $t_R = 3.35$ мин

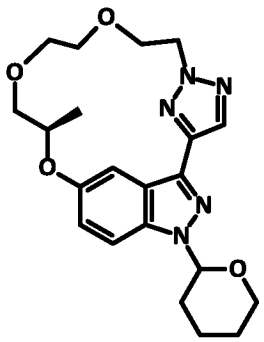
<u>Получение промежуточного соединения 405</u>: [(1S)-2-[2-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфонат



К раствору (2S)-1-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]этокси]этокси]пропан-2-ола (340 мг, 0.62 ммоль) и триэтиламина (174 мкл, 1.25 ммоль) в дихлорметане (8 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (72 мкл, 0.93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли соляным раствором и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1S)-2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфоната в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 624.5, t_R = 3.50 мин

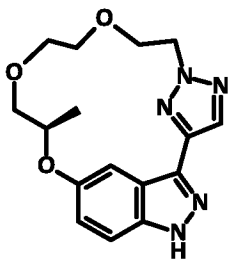
<u>Получение промежуточного соединения 406</u>: (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (606 мг, 1.86 ммоль) в безводном ДМФА (105 мл) при 60°C по каплям добавляли [(1S)-2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфонат (387 мг, 0.62 ммоль) в ДМФА (105 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 414.4, t_R = 2.60 мин

<u>Получение соединения примера 71</u>: (13R)-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К раствору (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена (170 мг, 0.41 ммоль) в метаноле (14 мл) и воде (2 мл) добавляли

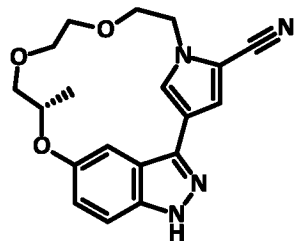
моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (391 мг, 2.06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Смесь разбавляли этилацетатом. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из ацетонитрила, отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с получением (13R)-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 330.3, t_R = 1.95 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 330.3, t_R = 1.94 мин

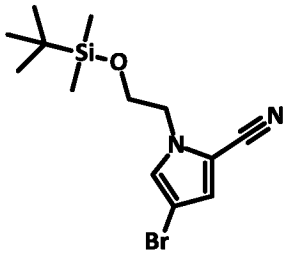
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 13.08 (1H, s), 8.21 (1H, d, J=2.1 Гц), 8.08 (1H, s), 7.44-7.42 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J=2.5, 8.9 Гц), 4.73-4.68 (2H, m), 4.34-4.29 (1H, m), 4.16-4.10 (1H, m), 3.87-3.59 (5H, m), 3.56-3.42 (2H, m), 1.34 (3H, d, J=6.5 Гц) м.д.

Пример 72: (13S)-13-метил-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрил



Соединение примера 72 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

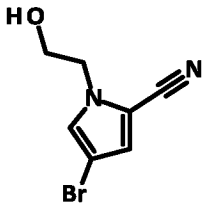
Получение промежуточного соединения 407: 4-бром-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-пиррол-2-карбонитрил



К раствору 4-бром-1H-пиррол-2-карбонитрила (2.02 г, 11.81 ммоль) в DMA (50 мл) добавляли карбонат цезия (5.77 г, 17.72 ммоль) и 2-бромэтокси-*трет*-бутилдиметилсилан (3.02 мл, 14.17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением 4-бром-1-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-пиррол-2-карбонитрила в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 328.8, t_R = 1.293 мин

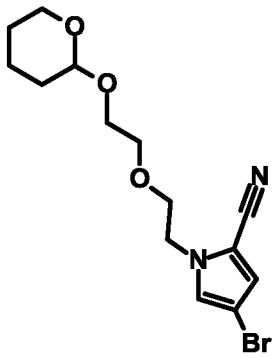
<u>Получение промежуточного соединения 408</u>: 4-бром-1-(2-гидроксиэтил)-пиррол-2-карбонитрил



К раствору 4-бром-1-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-пиррол-2-карбонитрила (3.89 г, 11.81 ммоль) в ТГФ (60 мл) при 0°C добавляли TBAF (1M раствор в ТГФ) (17.71 мл, 17.71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением 4-бром-1-(2-гидроксиэтил)-пиррол-2-карбонитрила в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 214.9, t_R = 0.473 мин

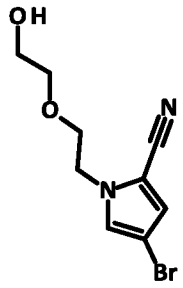
<u>Получение промежуточного соединения 409</u>: 4-бром-1-[2-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтокси)этил]пиррол-2-карбонитрил



К раствору 4-бром-1-(2-гидроксиэтил)пиррол-2-карбонитрила (600 мг, 2.79 ммоль) в ДМФА (18 мл) одной порцией добавляли гидрид натрия (60 % дисперсия в минеральном масле) (558 мг, 8.37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем по каплям добавляли 2-(2-бромэтокси)тетрагидропиран (920 мкл, 6.14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли водой и этилацетатом. Фазы разделяли и объединенные органические слои промывали водой, 10 % водным раствором хлорида лития и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 4-бром-1-[2-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтокси)этил]пиррол-2-карбонитрила в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+Na]^+$ = 365.1-367.1, t_R = 2.67 мин

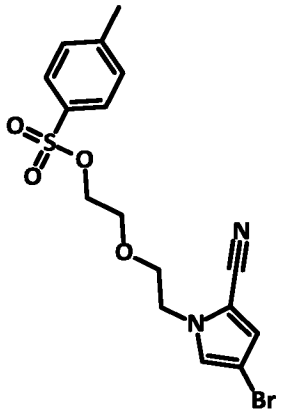
<u>Получение промежуточного соединения 410</u>: 4-бром-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]пиррол-2-карбонитрил



К раствору 4-бром-1-[2-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтокси)этил]пиррол-2-карбонитрила (654 мг, 1.91 ммоль) в метаноле (9 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (36 мг, 0.19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли воду, и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 4-бром-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]пиррол-2-карбонитрила в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 257.1-259.1, t_R = 1.96 мин

<u>Получение промежуточного соединения 411</u>: 2-[2-(4-бром-2-цианопиррол-1-ил)этокси]этил 4-метилбензолсульфонат

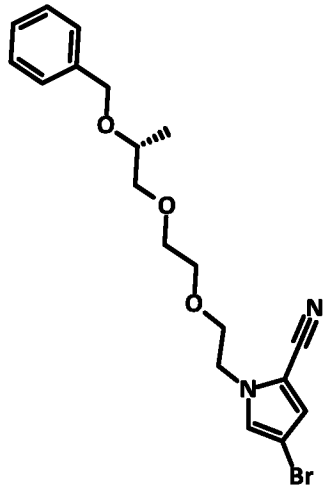


К раствору 4-бром-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]пиррол-2-карбонитрила (250 мг, 0.96 ммоль) и триэтиламина (200 мкл, 1.44 ммоль) в дихлорметане (3 мл) одной порцией добавляли *п*-толуолсульфонилхлорид (365 мг, 1.92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой

сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[2-(4-бром-2-цианопиррол-1-ил)этокси]этил 4-метилбензолсульфоната в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 413.1-415.1, t_R = 2.84 мин

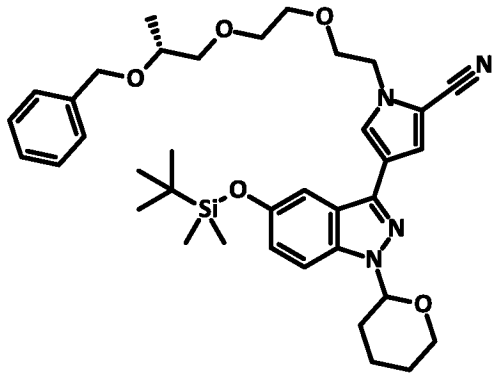
<u>Получение промежуточного соединения 412</u>: 1-[2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-4-бромпиррол-2-карбонитрил



К перемешиваемому раствору (2R)-2-бензилоксипропан-1-ола (промежуточное соединение 87) (318 мг, 1.92 ммоль) в ДМФА (10 мл) одной порцией добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (192 мг, 2.88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, и добавляли раствор 2-[2-(4-бром-2-цианопиррол-1-ил)этокси]этил 4-метилбензолсульфоната (396 мг, 0.96 ммоль) в ДМФА (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь при 0 °C выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония, и органический слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, 10 % водным раствором хлорида лития и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 1-[2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-4-бромпиррол-2-карбонитрила в виде слегка желтоватого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 407.1-409.1, t_R = 3.02 мин

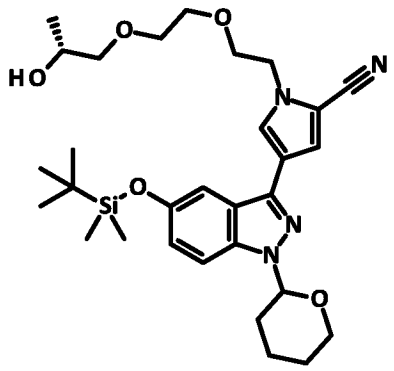
<u>Получение промежуточного соединения 413</u>: 1-[2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиррол-2-карбонитрил



К дегазированному раствору 1-[2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-4-бромпиррол-2-карбонитрила (230 мг, 0.57 ммоль), *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (промежуточное соединение 61) (311 мг, 0.68 ммоль) и трехзамещенного фосфата калия (362 мг, 1.71 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (0.25 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (32 мг, 0.028 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропилбифенил (27 мг, 0.057 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 98/2, в качестве элюента с получением 1-[2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиррол-2-карбонитрила в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 659.5, t_R = 3.88 мин

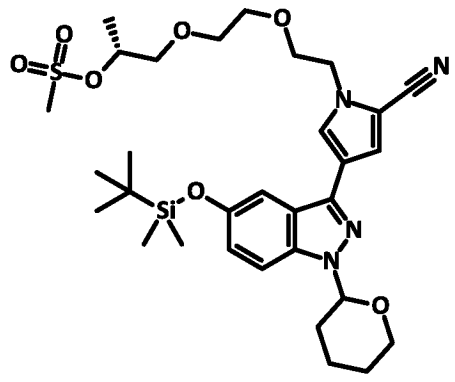
<u>Получение промежуточного соединения 414</u>: 4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-[2-[2-[(2R)-2-гидроксипропокси]этокси]этил]пиррол-2-карбонитрил



К раствору 1-[2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиррол-2-карбонитрила (300 мг, 0.45 ммоль) в этилацетате (7.2 мл) при КТ добавляли 10 мас.% палладий на угле (40 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 40 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением 4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-[2-[2-[(2R)-2-гидроксипропокси]этокси]этил]пиррол-2-карбонитрила в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 569.4, t_R = 3.43 мин

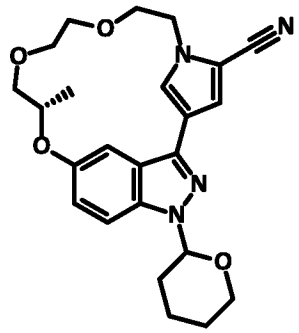
<u>Получение промежуточного соединения 415</u>: [(1R)-2-[2-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-цианопиррол-1-ил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфонат



К раствору 4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-[2-[2-[(2R)-2-гидроксипропокси]этокси]этил]пиррол-2-карбонитрила (120 мг, 0.21 ммоль) и триэтиламина (58 мкл, 0.42 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0 °C по каплям добавляли метансульфонилхлорид (20 мкл, 0.27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1R)-2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-цианопиррол-1-ил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфоната в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 647.4, t_R = 3.55 мин

<u>Получение промежуточного соединения 416</u>: (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрил

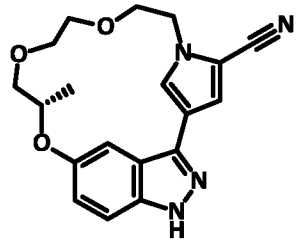


К суспензии карбоната цезия (205 мг, 0.63 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) при 60°C по каплям добавляли [(1R)-2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-цианопиррол-1-ил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфонат (135 мг, 0.21 ммоль) в ДМФА (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента с получением (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-5,19,20-

триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрила в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 437.4, t_R = 2.96 мин

<u>Получение соединения примера 72</u>: (13S)-13-метил-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрил



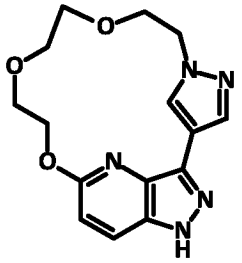
К раствору (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрила (87 мг, 0.20 ммоль) в метаноле (3.4 мл) и воде (0.5 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (190 мг, 1.00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ на силикагеле, используя смесь дихлорметан/метанол 95/5 в качестве элюента с получением (13S)-13-метил-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрила в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 353.3, t_R = 2.32 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 353.3, t_R = 2.31 мин

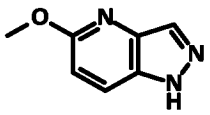
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8.04 (1H, s), (1H, d, J = 1.7 Гц), 7.98 (1H, d, J = 2.1 Гц), 7.35 (1H, d, J = 8.9 Гц), 7.32 (1H, d, J = 1.7 Гц), 7.11 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 4.52-4.45 (1H, m), 4.37-4.33 (2H, m), 4.06-4.01 (1H, m), 3.89-3.66 (6H, m), 3.58 (1H, dd, J = 2.7, 10.2 Гц), 1.44 (3H, d, J = 6.6 Гц) м.д.

Пример 73: 8,11,14-триокса-4,5,19,20,22-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 73 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме А.

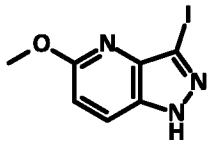
Получение промежуточного соединения 417: 5-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



К раствору 6-метокси-2-метилпиридин-3-амина (4 г, 28.95 ммоль) в уксусной кислоте (40 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор нитрита натрия (2.99 г, 43.42 ммоль) в воде (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. pH смеси доводили до значения от 3 до 7 с помощью 32% водного раствора гидроксида натрия при 0°C. Добавляли этилацетат, и полученный в результате осадок отфильтровывали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 5-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 150.1, t_R = 1.44 мин

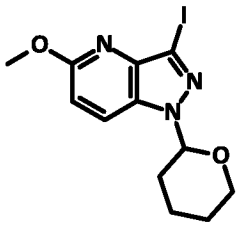
Получение промежуточного соединения 418: 3-йод-5-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



К раствору 5-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (3.56 г, 23.89 ммоль) в ацетонитриле (48 мл) добавляли N-йодсукцинимид (5.38 г, 23.89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2.5 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором тиосульфата натрия и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением 3-йод-5-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 276.0$, $t_R = 2.10$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 419</u>: 3-йод-5-метокси-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридин

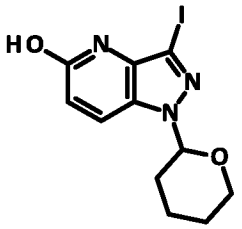


К раствору 3-йод-5-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (1.31 г, 4.76 ммоль) в дихлорметане (8.6 мл) и нескольких каплях ТГФ добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (452 мг, 2.38 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пиран (870 мкл, 9.52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и дихлорметаном. Водный слой экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 3-йод-5-метокси-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридина в

виде желтого/оранжевого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 360.1, t_R = 2.82 мин

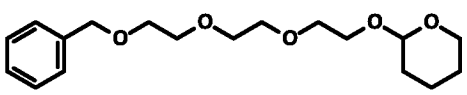
<u>Получение промежуточного соединения 420</u>: 3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридин-5-ол



К дегазированному раствору 3-йод-5-метокси-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридина (1.94 г, 4.42 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли йодид натрия (1.98 г, 13.26 ммоль). Добавляли триметилсилилхлорид (1.2 мл, 9.54 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол 3/1), от 100/0 до 30/70, в качестве элюента с получением 3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридин-5-ола в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 346.0, t_R = 1.85 мин

<u>Получение промежуточного соединения 421</u>: 2-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]тетрагидропиран

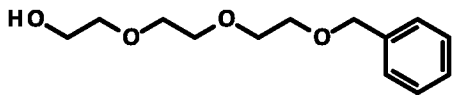


К раствору 2-(2-бензилоксиэтокси)этанола (3.4 г, 17.3 ммоль) в ДМФА (50 мл) порциями добавляли гидрид натрия (60 % дисперсия в минеральном масле (2.08 г, 52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Добавляли раствор 2-(2-бромэтокси)тетрагидропирана (7.9 мл, 52 ммоль) в ДМФА (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли водой и этилацетатом.

Объединенные органические слои промывали водой, 10 % водным раствором хлорида лития и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением 2-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]тетрагидропирана в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 347.3, t_R = 2.46 мин

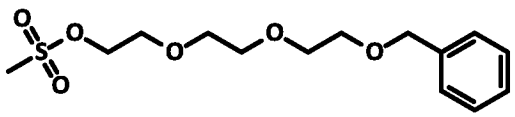
<u>Получение промежуточного соединения 422</u>: 2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этанол



К раствору 2-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]тетрагидропирана (4.64 г, 14.3 ммоль) в метаноле (80 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (266 мг, 1.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Растворитель частично удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ до основного значения pH и затем добавляли этилацетат. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этанола в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 241.2, t_R = 1.86 мин

<u>Получение промежуточного соединения 423</u>: 2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этил метансульфонат

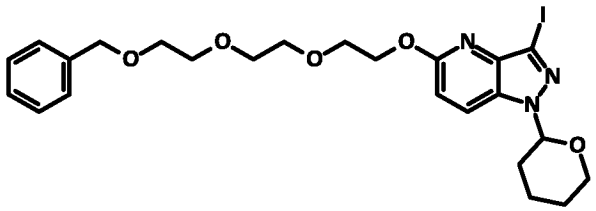


К раствору 2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этанола (360 мг, 1.5 ммоль) в дихлорметане (9 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (420 мкл, 3 ммоль) и

метансульфонилхлорид (150 мкл, 1.95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли воду и дихлорметан. Органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и водным раствором хлорида аммония. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этил метансульфоната в виде желтой жидкости, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 319$, $t_R = 2.24$ мин

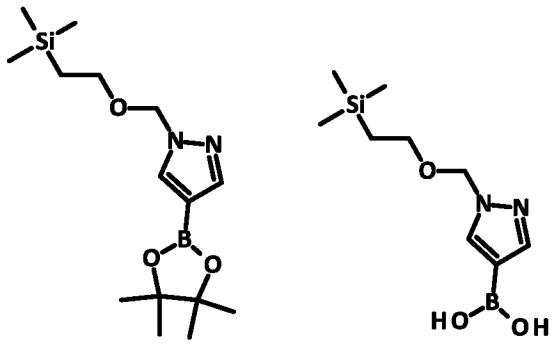
<u>Получение промежуточного соединения 424</u>: 5-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридин



К раствору 3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридин-5-ола (промежуточное соединение 420) (363 мг, 1.05 ммоль) в сухом ацетонитриле (7 мл) добавляли карбонат цезия (682 мг, 2.1 ммоль) и 2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этил метансульфонат (370 мг, 1.16 ммоль) в ацетонитриле (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 5-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридина в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 568.3$, $t_R = 3.14$ мин

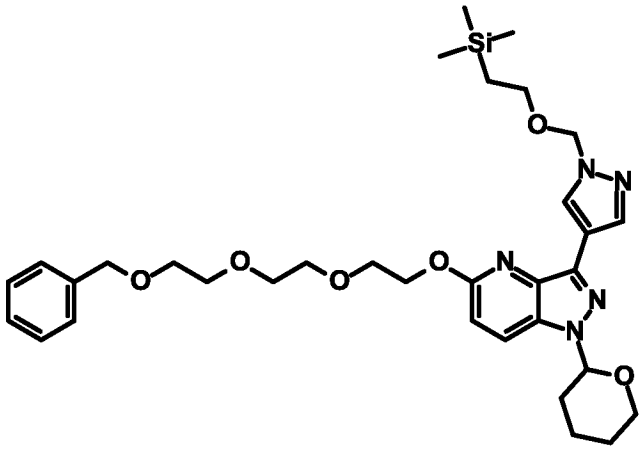
<u>Получение промежуточного соединения 425</u>: триметил-[2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]метокси]этил]силан и [1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]бороновая кислота



К раствору 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (3 г, 15.46 ммоль) в NMP (23 мл) при КТ добавляли карбонат калия (4.27 г, 30.92 ммоль) и 2-(хлорметокси)этилтриметилсилан (2.87 мл, 16.24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли дополнительное количество 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорида (140 мкл, 0.77 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали. Фильтрат промывали водой и соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением смеси триметил-[2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]метокси]этил]силана и [1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]бороновой кислоты в виде бесцветной вязкой жидкости, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 325.3, t_R = 3.07 мин и $[M+H]^+$ = 243.2, t_R = 2.10 мин

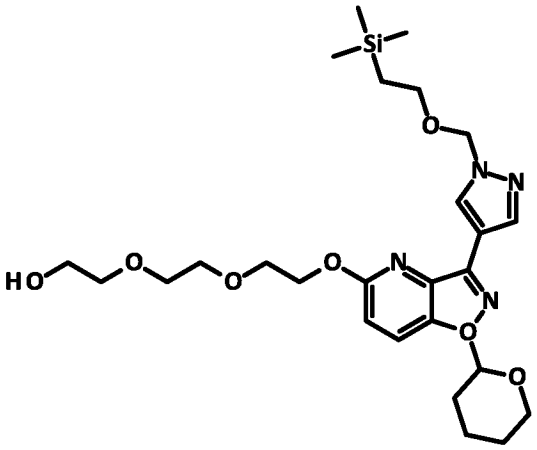
<u>Получение промежуточного соединения 426</u>: 2-[[4-[5-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил]пиразол-1-ил]метокси]этилтриметилсилан



К дегазированному раствору 5-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридина (311 мг, 0.55 ммоль) в диоксане (3.1 мл) и воде (1.1 мл) при КТ добавляли смесь триметил-[2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]метокси]этил]силана и [1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]бороновой кислоты (267 мг, 0.83 ммоль), трехзамещенный фосфат калия (350 мг, 1.65 ммоль), XPhos (26 мг, 0.055 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (32 мг, 0.028 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C при микроволновом облучении в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением 2-[[4-[5-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил]пиразол-1-ил]метокси]этилтриметилсилана в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 638.5, t_R = 3.47 мин

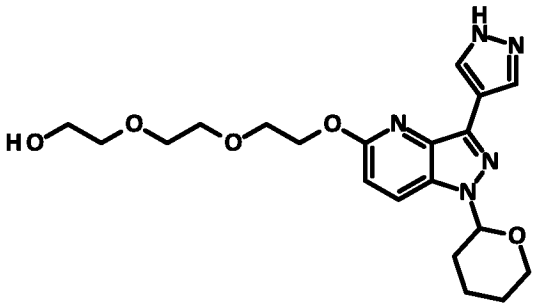
<u>Получение промежуточного соединения 427</u>: 2-[2-[2-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этанол



К раствору 2-[[4-[5-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил]пиразол-1-ил]метокси]этилтриметилсилана (245 мг, 0.38 ммоль) в этилацетате (8 мл) при КТ добавляли гидроксид палладия на угле (24 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[2-[2-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этанола в виде бесцветного вязкого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 548.4, t_R = 2.85 мин

<u>Получение промежуточного соединения 428</u>: 2-[2-[2-[3-(1H-пиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этанол

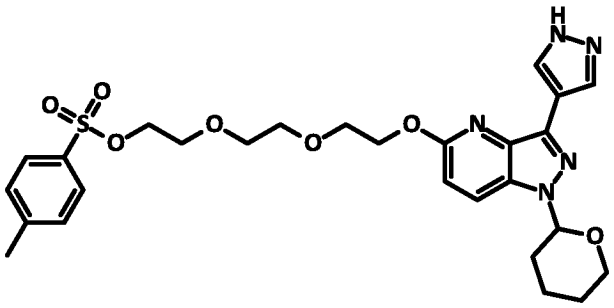


К раствору 2-[2-[2-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этанола (201 мг, 0.37 ммоль) в ТГФ (4 мл) при КТ

добавляли TBAF (1M раствор в ТГФ) (740 мкл, 0.74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 27 ч. Добавляли дополнительное количество TBAF (1M раствор в ТГФ) (100 мкл, 0.1 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество TBAF (1M раствор в ТГФ) (370 мкл, 0.37 ммоль), и смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[2-[2-[3-(1H-пиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этанола в виде оранжевого вязкого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 418.2, t_R = 2.01 мин

<u>Получение промежуточного соединения 429</u>: 2-[2-[2-[3-(1H-пиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этил 4-метилбензолсульфонат

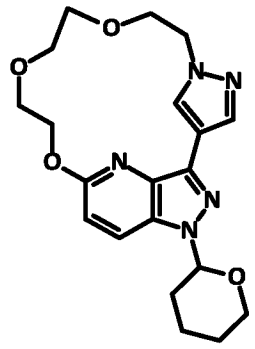


К раствору 2-[2-[2-[3-(1H-пиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этанола (190 мг, 0.37 ммоль) в пиридине (2 мл) при -5°C по каплям добавляли *п*-толуолсульфонилхлорид (78 мг, 0.41 ммоль) в пиридине (1 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до КТ и перемешивали в течение ночи. Добавляли дополнительное количество *п*-толуолсульфонилхлорида (21 мг, 0.11 ммоль) в пиридине (0.8 мл), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество *п*-толуолсульфонилхлорида (25 мг, 0.13 ммоль) в пиридине (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество *п*-толуолсульфонилхлорида (21 мг, 0.11

ммоль) в пиридине (0.8 мл), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли дополнительное количество *п*-толуолсульфонилхлорида (14 мг, 0.074 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество *п*-толуолсульфонилхлорида (21 мг, 0.11 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[2-[2-[3-(1H-пиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этил 4-метилбензолсульфоната в виде коричневой пасты, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 572.3, t_R = 2.74 мин

<u>Получение промежуточного соединения 430</u>: 19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20,22-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен

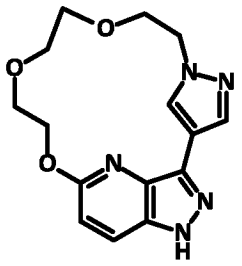


К раствору гидрида натрия (60 % дисперсия в минеральном масле) (40 мг, 0.99 ммоль) в сухом ДМФА (140 мл) при КТ по каплям добавляли 2-[2-[2-[3-(1H-пиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этил 4-метилбензолсульфонат (188 мг, 0.33 ммоль) в сухом ДМФА (140 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли сухим ДМФА (100 мл) и добавляли дополнительное количество гидрида натрия (60 % дисперсия в минеральном масле) (132 мг, 3.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь гасили метанолом и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии

с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента. Полученное в результате масло очищали с помощью препаративной ТСХ, элюируя смесью дихлорметан/метанол 95/5 в качестве элюента с получением 19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20,22-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 400.4, t_R = 2.35 мин

<u>Получение соединения примера 73</u>: 8,11,14-триокса-4,5,19,20,22-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



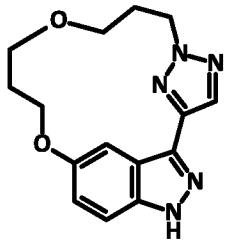
К раствору 19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20,22-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена (26 мг, 0.065 ммоль) в метаноле (1.11 мл) и воде (0.19 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (62 мг, 0.326 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с диизопропиловым эфиром, отфильтровывали, промывали диизопропиловым эфиром и сушили с получением 8,11,14-триокса-4,5,19,20,22-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 316.3, t_R = 1.77 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 316.2, t_R = 1.77 мин

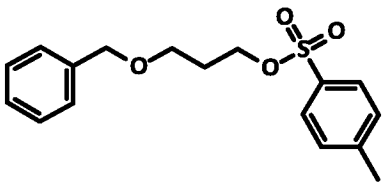
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 12.92 (1H, s), 8.94 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=9 Гц), 7.88 (1H, s), 6.86 (1H, d, J=9 Гц), 4.57 (2H, t, J=6.6 Гц), 4.38 (2H, m), 3.87 (2H, t, J=6.7 Гц), 3.81 (2H, m), 3.64 (4H, m) м.д.

Пример 74: 9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



Соединение примера 74 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

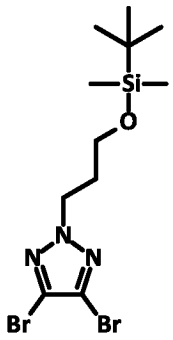
Получение промежуточного соединения 431: 3-бензилоксипропил 4-метилбензолсульфонат



К раствору 3-бензилокси-1-пропанола (900 мкл, 5.68 ммоль) и триэтиламина (1.6 мл, 11.37 ммоль) в сухом дихлорметане (16.5 мл) при 0°C добавляли *n*-толуолсульфонилхлорид (1.62 г, 8.53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 3-бензилоксипропил 4-метилбензолсульфоната в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 321.2, t_R = 2.95 мин

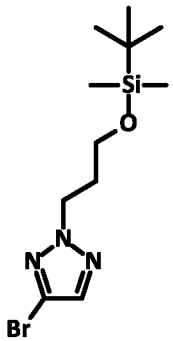
<u>Получение промежуточного соединения 432</u>: трет-бутил-[3-(4,5-дибромтриазол-2-ил)пропокси]-диметилсилан



К раствору 4,5-дибром-2H-триазола (2.983 г, 13.15 ммоль) в сухом ДМФА (100 мл) при -10°C добавляли карбонат калия (3.635 г, 26.3 ммоль). Суспензию перемешивали при -10°C в течение 20 мин, затем по каплям добавляли (3-бромпропокси)-*трет*-бутилдиметилсилан (3.38 мл, 14.58 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением *трет*-бутил-[3-(4,5-дибромтриазол-2-ил)пропокси]-диметилсилана в виде бесцветной жидкости.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 398.2-400.1-402.1, t_R = 3.69 мин

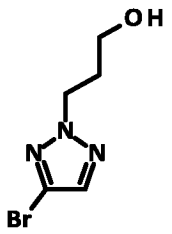
<u>Получение промежуточного соединения 433</u>: 3-(4-бромтриазол-2-ил)пропокси-трет-бутилдиметилсилан



К раствору *трет*-бутил-[3-(4,5-дибромтриазол-2-ил)пропокси]-диметилсилана (3.2 г, 8.02 ммоль) в безводном ТГФ (77 мл) при -20°C в атмосфере аргона по каплям добавляли комплекс хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3М раствор в ТГФ) (6.8 мл, 8.82 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до КТ и перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до -20°C и добавляли дополнительное количество комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3М раствор в ТГФ) (2.5 мл, 3.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 6 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением 3-(4-бромтриазол-2-ил)пропокси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде желтой жидкости.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 320.1-322.1, t_R = 3.48 мин

<u>Получение промежуточного соединения 434</u>: 3-(4-бромтриазол-2-ил)пропан-1-ол

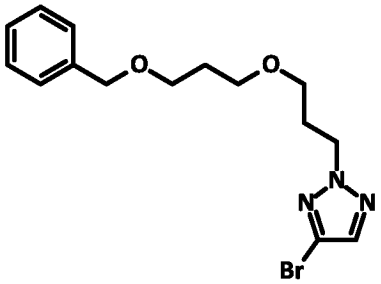


К раствору 3-(4-бромтриазол-2-ил)пропокси-*трет*-бутилдиметилсилана (1.91 г, 5.96 ммоль) в безводном ТГФ (18 мл) при КТ добавляли TBAF (1М раствор в ТГФ) (6.6 мл, 6.56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 6 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и перемешивали в течение 10 мин. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси

циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением 3-(4-бромтриазол-2-ил)пропан-1-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 206.1-208.1, t_R = 1.52 мин

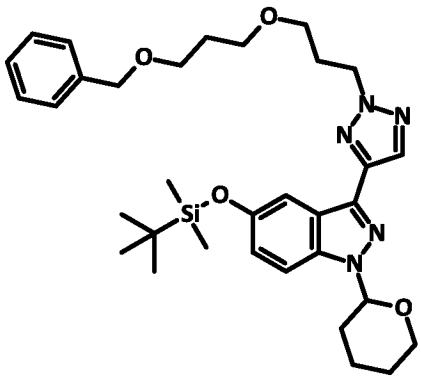
<u>Получение промежуточного соединения 435</u>: 2-[3-(3-бензилоксипропокси)пропил]-4-бромтриазол



К раствору 3-(4-бромтриазол-2-ил)пропан-1-ола (482 мг, 2.340 ммоль) в безводном ДМФА (12 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (187 мг, 4.68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. По каплям добавляли раствор 3-бензилоксипропил 4-метилбензолсульфоната (1.335 г, 4.172 ммоль) в сухом ДМФА (8 мл), и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили путем добавления воды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением 2-[3-(3-бензилоксипропокси)пропил]-4-бромтриазола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 354.1-356.1, t_R = 2.92 мин

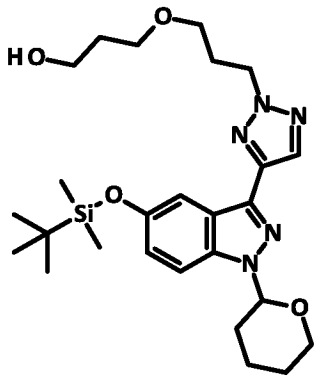
<u>Получение промежуточного соединения 436</u>: [3-[2-[3-(3-бензилоксипропокси)пропил]триазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К дегазированной суспензии 2-[3-(3-бензилоксипропокси)пропил]-4-бромтриазола (803 мг, 2.26 ммоль), *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (промежуточное соединение 61) (1.24 г, 2.72 ммоль), трехзамещенного фосфата калия (1.44 г, 6.80 ммоль) и XPhos (108 мг, 0.227 ммоль) в диоксане (24 мл) и воде (2.4 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (131 мг, 0.113 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C при микроволновом облучении в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением [3-[2-[3-(3-бензилоксипропокси)пропил]триазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 606.4$, $t_R = 3.99$ мин

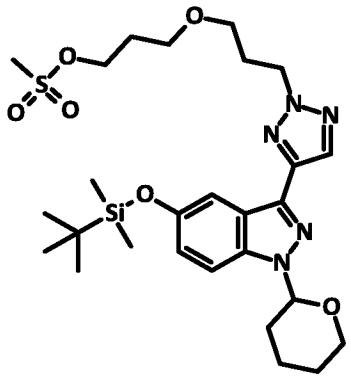
<u>Получение промежуточного соединения 437</u>: 3-[3-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]пропокси]пропан-1-ол



К раствору [3-[2-[3-(3-бензилоксипропокси)пропил]триазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (1.057 г, 1.74 ммоль) в этаноле (40 мл) при КТ добавляли 10% палладий на угле (106 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, промывали этанолом и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением 3-[3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]пропокси]пропан-1-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 516.3$, $t_R = 3.40$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 438</u>: 3-[3-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]пропокси]пропил метансульфонат

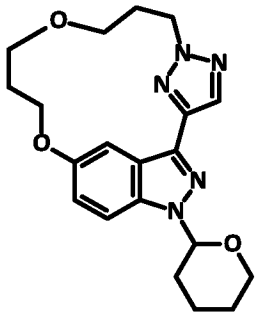


К раствору 3-[3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]пропокси]пропан-1-ола (737 мг, 1.431 ммоль) и триэтиламина (400 мкл, 2.862 ммоль) в сухом дихлорметане (33 мл) при 0°C

добавляли метансульфонилхлорид (166 мкл, 2.147 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили соляным раствором и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 3-[3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]пропокси]пропил метансульфоната в виде бледно-оранжевого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 594.4, t_R = 3.56 мин

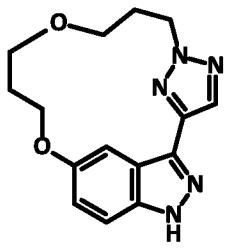
<u>Получение промежуточного соединения 439</u>: 18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (1.865 г, 5.724 ммоль) в сухом ДМФА (500 мл) при 85°C по каплям добавляли раствор 3-[3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]пропокси]пропил метансульфоната (871 мг, 1.431 ммоль) в сухом ДМФА (500 мл). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли соляным раствором и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 384.4, t_R = 2.70 мин

<u>Получение соединения примера 74</u>: 9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



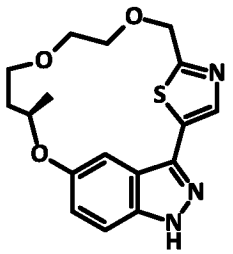
К раствору 18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена (422 мг, 1.102 ммоль) в метаноле (54 мл) и воде (7.3 мл) при КТ добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (1.048 г, 5.51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Остаток разбавляли этилацетатом. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с диизопропиловым эфиром, отфильтровывали, промывали диизопропиловым эфиром и сушили с получением 9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 300, t_R = 2.02 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 300, t_R = 2.01 мин

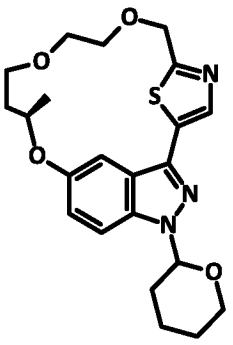
^{1}H ЯМР (400 МГц, *d*6-ДМСО) 13.05 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=2.3 Гц), 7.47-7.44 (1H, d, J=8.9 Гц), 7.01-6.98 (1H, dd, J=2.5, 8.9 Гц), 4.58-4.53 (2H, m), 4.38-4.32 (2H, t, J=7.6 Гц), 3.83-3.78 (2H, t, J=7.1 Гц), 3.63-3.59 (2H, m), 2.38-2.30 (2H, m), 2.08-2.01 (2H, m) м.д.

<u>Пример 75</u>: (13R)-13-метил-7,10,14-триокса-23-тиа-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 75 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 66.

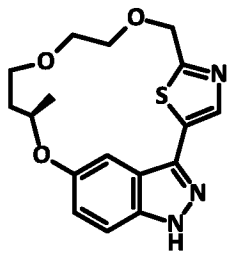
<u>Получение промежуточного соединения 440</u>: (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-23-тиа-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (742 мг, 2.276 ммоль) в безводном ДМФА (230 мл) при 80°C по каплям добавляли раствор [(1S)-3-[2-[[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]метокси]этокси]-1-метилпропил] метансульфоната (390 мг, 0.569 ммоль) в безводном ДМФА (230 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-23-тиа-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаена в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 430.2, t_R = 2.93 мин

<u>Получение соединения примера 75</u>: (13R)-13-метил-7,10,14-триокса-23-тиа-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен



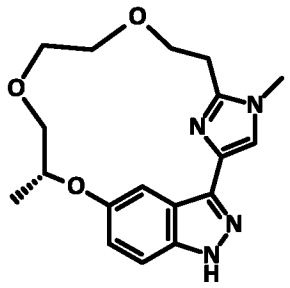
К раствору (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-23-тиа-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаена (57 мг, 0.133 ммоль) в метаноле (7.9 мл) и воде (1.1 мл) при КТ добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (126 мг, 0.665 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Добавляли этилацетат, фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ, элюируя смесью циклогексан/(этилацетат/этанол) (3-1) 50/50 в качестве элюента. Полученное в результате масло растирали с диизопропиловым эфиром с получением (13R)-13-метил-7,10,14-триокса-23-тиа-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаена в виде порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 346, t_R = 2.25 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 346, t_R = 2.24 мин

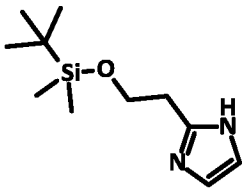
^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) 8.00 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=2.3 Гц), 7.48-7.45 (1H, d, J=9.0 Гц), 7.07-7.04 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Гц), 5.08-5.04 (1H, d, J=15.6 Гц), 4.73-4.69 (1H, d, J=15.8 Гц), 4.62-4.55 (1H, m), 3.89-3.69 (5H, m), 3.60-3.52 (1H, m), 2.69-2.60 (1H, m), 1.62-1.53 (1H, m), 1.45 (3H, d, J=5.9 Гц) м.д.

Пример 76: (13R)-4,13-диметил-8,11,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 76 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

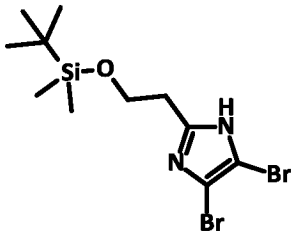
Получение промежуточного соединения 441: трет-бутил-[2-(1H-имидазол-2-ил)этокси]-диметилсилан



К раствору 2-(1H-имидазол-2-ил)этанола (1.2 г, 10.7 ммоль) в ДМФА (11.5 мл) при КТ добавляли имидазол (1.09 г, 16.05 ммоль) с последующим добавлением *трет*-бутилдиметилсилилхлорида (1.61 г, 10.7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали 10 % водным раствором хлорида лития, водой и соляным раствором, затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-[2-(1H-имидазол-2-ил)этокси]-диметилсилана в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 227.3, t_R = 1.64 мин

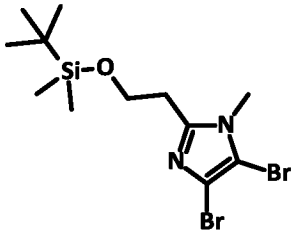
Получение промежуточного соединения 442: трет-бутил-[2-(4,5-дибром-1H-имидазол-2-ил)этокси]-диметилсилан



К суспензии *трет*-бутил-[2-(1H-имидазол-2-ил)этокси]-диметилсилана (2.379 г, 10.52 ммоль) в ТГФ (350 мл) при КТ добавляли *N*-бромсукцинимид (1.955 г, 11.05 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента с получением *трет*-бутил-[2-(4,5-дибром-1H-имидазол-2-ил)этокси]-диметилсилана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 383.1-385.1-387.0, t_R = 3.00 мин

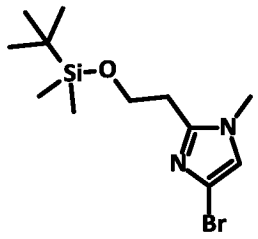
<u>Получение промежуточного соединения 443</u>: трет-бутил-[2-(4,5-дибром-1-метилимидазол-2-ил)этокси]-диметилсилан



К раствору *трет*-бутил-[2-(4,5-дибром-1H-имидазол-2-ил)этокси]-диметилсилана (928 мг, 2.42 ммоль) в ДМФА (3.9 мл) при КТ добавляли карбонат калия (734 мг, 5.32 ммоль) с последующим добавлением йодметана (180 мкл, 2.9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-[2-(4,5-дибром-1-метилимидазол-2-ил)этокси]-диметилсилана в виде кремового твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 397.0-399.1-401.1, t_R = 3.25 мин

<u>Получение промежуточного соединения 444</u>: 2-(4-бром-1-метилимидазол-2-ил)этокси-трет-бутилдиметилсилан



К дегазированному раствору *трет*-бутил-[2-(4,5-дибром-1-метилимидазол-2-ил)этокси]-диметилсилана (975 мг, 2.42 ммоль) в сухом ТГФ (38 мл) при -78 °С добавляли *n*-BuLi (2.5 М раствор в гексане) (1.32 мл, 3.3 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при -78°С в течение 30 мин. Добавляли дополнительное количество *n*-BuLi (2.5 М раствор в гексане) (100 мкл, 0.24 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при -78°С в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество *n*-BuLi (2.5 М раствор в гексане) (100 мкл, 0.24 ммоль), и смесь перемешивали при -78°С в течение 45 мин. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония при 0°С. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-(4-бром-1-метилимидазол-2-ил)этокси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 319.2-321.2, t_R = 2.60 мин

<u>Получение промежуточного соединения 445</u>: 2-(4-бром-1-метилимидазол-2-ил)этанол

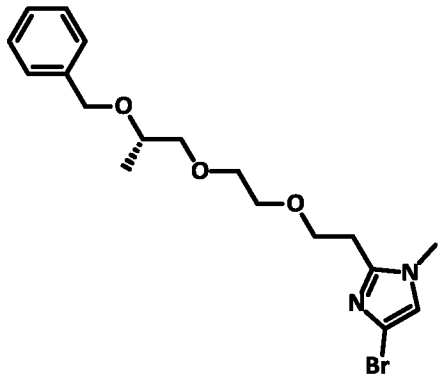


К раствору 2-(4-бром-1-метилимидазол-2-ил)этокси-*трет*-бутилдиметилсилана (617 мг, 1.93 ммоль) в ТГФ (8 мл) при КТ по каплям

добавляли TBAF (1 М раствор в ТГФ) (2.13 мл, 2.13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду. Водный слой нейтрализовали до pH 7 и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента с получением 2-(4-бром-1-метилимидазол-2-ил)этанола в виде кремового твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 6.81 (1H, s), 4.06 (2H, m), 3.5 (1H, m), 2.84 (2H, t, J=5.5 Гц), 1.57 (3H, s) м.д.

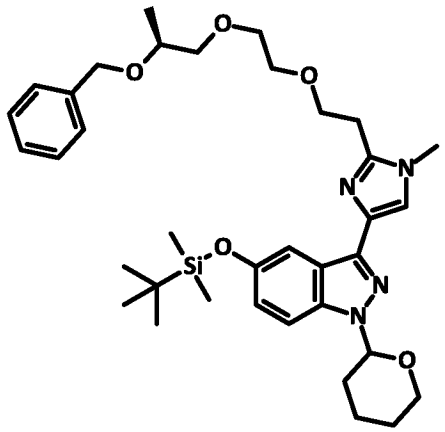
<u>Получение промежуточного соединения 446</u>: 2-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-4-бром-1-метилимидазол



К раствору 2-(4-бром-1-метилимидазол-2-ил)этанола (207 мг, 1.01 ммоль) в сухом ДМФА (3 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (48 мг, 1.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 20 мин и добавляли раствор 2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этил метансульфоната (получен с использованием того же способа, что и промежуточное соединение 401) (346 мг, 1.2 ммоль) в сухом ДМФА (1.6 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-4-бром-1-метилимидазола в виде бледно-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 397.2-399.2, t_R = 2.18 мин

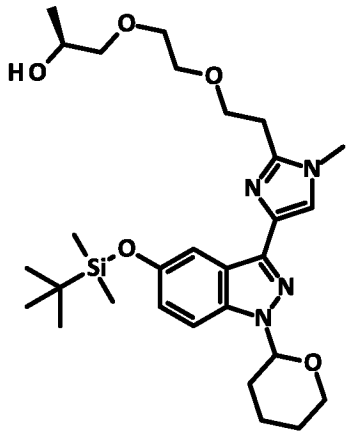
<u>Получение промежуточного соединения 447</u>: [3-[2-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-1-метилимидазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К дегазированной суспензии 2-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-4-бром-1-метилимидазола (401 мг, 1.01 ммоль), *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (промежуточное соединение 61) (647 мг, 1.42 ммоль), трикалийфосфата (642 мг, 3.03 ммоль) и XPhos (48 мг, 0.101 ммоль) в диоксане (8.5 мл) и воде (0.4 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (58 мг, 0.051 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 1.5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 0/100, в качестве элюента с получением [3-[2-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-1-метилимидазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде светло-коричневого вязкого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 649.6, t_R = 2.80 мин

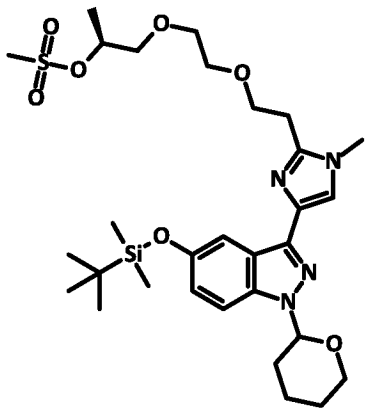
<u>Получение промежуточного соединения 448</u>: (2S)-1-[2-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-метилимидазол-2-ил]этокси]этокси]пропан-2-ол



К раствору [3-[2-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-1-метилимидазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (183 мг, 0.28 ммоль) в этаноле (6 мл) при КТ добавляли гидроксид палладия на угле (18 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 20 ч. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 48 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и сушили при пониженном давлении с получением (2S)-1-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-метилимидазол-2-ил]этокси]этокси]пропан-2-ола в виде коричневого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 559.4$, $t_R = 2.45$ мин

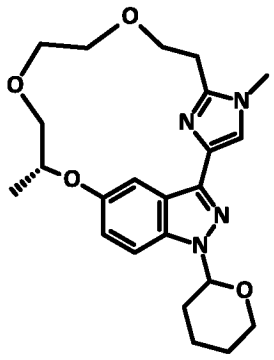
<u>Получение промежуточного соединения 449</u>: [(1S)-2-[2-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-метилимидазол-2-ил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфонат



К раствору (2S)-1-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-метилимидазол-2-ил]этокси]этокси]пропан-2-ола (163 мг, 0.28 ммоль) в дихлорметане (3.5 мл) при 0 °C добавляли триэтиламин (79 мкл, 0.56 моль) и метансульфонилхлорид (26 мкл, 0.34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли дополнительные количества триэтиламина (79 мкл, 0.56 моль) и метансульфонилхлорида (26 мкл, 0.34 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1S)-2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-метилимидазол-2-ил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфоната в виде светло-коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 637.4, t_R = 2.58 мин

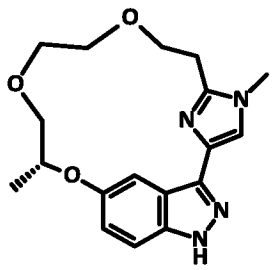
<u>Получение промежуточного соединения 450</u>: (13R)-4,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (225 мг, 0.69 ммоль) в безводном ДМФА (20 мл) при 60°C по каплям добавляли [(1S)-2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-метилимидазол-2-ил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфонат (147 мг, 0.23 ммоль) в ДМФА (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол (3/1)), от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением (13R)-4,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаена в виде белого/кремового твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 427.4, t_R = 1.64 мин

<u>Получение соединения примера 76</u>: (13R)-4,13-диметил-8,11,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен



К раствору (13R)-4,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаена (59 мг, 0.14 ммоль) в метаноле (2.4 мл) и воде (0.4 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (132 мг, 0.69 ммоль), и реакционную

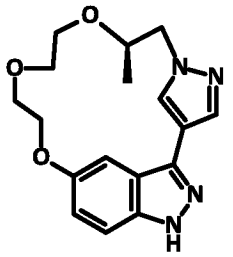
смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с диизопропиловым эфиром, отфильтровывали, промывали диизопропиловым эфиром и сушили с получением (13R)-4,13-диметил-8,11,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 343.3, t_R = 1.31 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 343.3, t_R = 1.74 мин

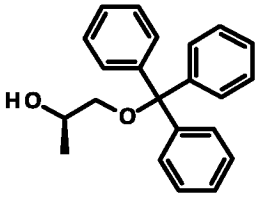
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 9.65 (1H, s), 8.42 (1H, m), 7.29 (2H, m), 7.07 (1H, dd, J=2.5, 8.9 Гц), 4.47 (1H, m), 4.20 (2H, m), 4.02 (1H, m), 3.89 (1H, dd, J=5.4, 9.6 Гц), 3.83 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.71 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.48 (1H, dd, J=4.6, 9.7 Гц), 3.09 (1H, m), 2.95 (1H, m), 1.41 (3H, d, J=6.6 Гц) м.д.

Пример 77: (7R)-7-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 77 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

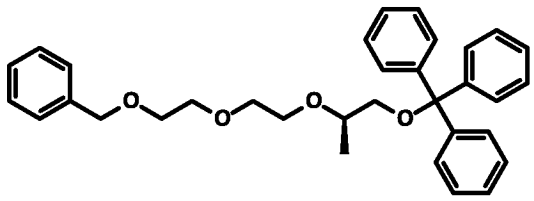
Получение промежуточного соединения 451: (2R)-4-тритилоксибутан-2-ол



К раствору (2R)-пропан-1,2-диола (962 мкл, 13.14 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (2.381 мл, 17.09 ммоль) с последующим добавлением по каплям тритилхлорида (3.664 г, 13.14 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли воду, и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением (2R)-4-тритилоксибутан-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+Na]^+$ = 341.2, t_R = 3.01 мин

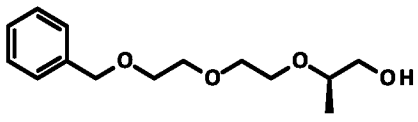
<u>Получение промежуточного соединения 452</u>: [[(2R)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]-дифенилметил]бензол



К раствору (2R)-4-тритилоксибутан-2-ола (1.2 г, 3.77 ммоль) в ДМФА (15 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (226 мг, 5.65 ммоль) и 2-[2-(бензилокси)этокси]этил метансульфонат (3.102 г, 11.31 ммоль) в ДМФА (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [[(2R)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]-дифенилметил]бензола в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+Na]^+$ = 519.3, t_R = 3.63 мин

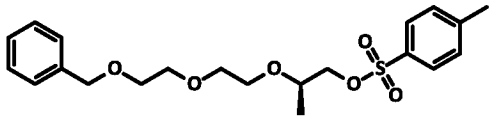
<u>Получение промежуточного соединения 453</u>: (2R)-2-{2-[2-(бензилокси)этокси]этокси}пропан-1-ол



К раствору [[(2R)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]-дифенилметил]бензола (1.872 г, 3.77 ммоль) в смеси дихлорметан/метанол (4 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (72 мг, 0.38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением (2R)-2-{2-[2-(бензилокси)этокси]этокси}пропан-1-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 255.3, t_R = 1.89 мин

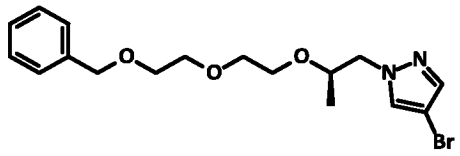
<u>Получение промежуточного соединения 454</u>: [(2R)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропил] 4-метилбензолсульфонат



К суспензии (2R)-2-{2-[2-(бензилокси)этокси]этокси}пропан-1-ола (300 мг, 1.18 ммоль) в пиридине (6 мл) при 0°C добавляли *п*-толуолсульфонилхлорид (270 мг, 1.42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли этилацетат, и органический слой промывали водой и соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(2R)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропил] 4-метилбензолсульфоната в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 409.4, t_R = 2.88 мин

<u>Получение промежуточного соединения 455</u>: 1-[(2R)-2-{2-[2-(бензилокси)этокси]этокси}пропил]-4-бром-1H-пиразол

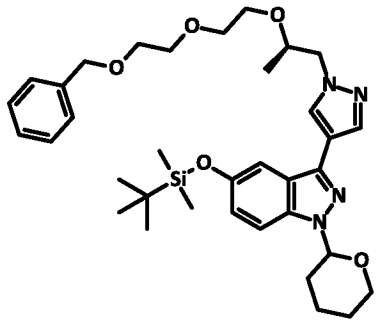


К раствору 4-бром-1H-пиразола (193 мг, 1.31 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли карбонат цезия (556 мг, 1.71 ммоль) и [(2R)-2-[2-(2-

бензилоксиэтокси)этокси]пропил] 4-метил бензолсульфонат (480 мг, 1.44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 4 ч. Добавляли воду и этилацетат, фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смесь циклогексан/этилацетат 80/20 в качестве элюента с получением 1-[(2R)-2-{2-[2-(бензилокси)этокси]этокси}пропил]-4-бром-1H-пиразола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 383.3-385.3, t_R = 2.67 мин

<u>Получение промежуточного соединения 456</u>: [3-[1-[(2R)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан

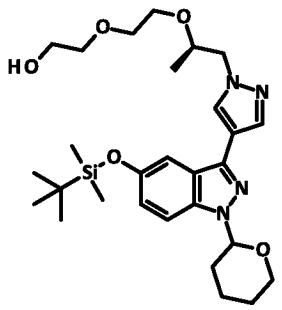


К суспензии 1-[(2R)-2-{2-[2-(бензилокси)этокси]этокси}пропил]-4-бром-1H-пиразола (187 мг, 0.49 ммоль) в диоксане (2.5 мл) и воде (0.3 мл) добавляли *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан (291 мг, 0.63 ммоль) и трехзамещенный фосфат калия (311 мг, 1.46 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 15 мин, затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (28 мг, 0.02 ммоль) и Xphos (23 мг, 0.05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C при микроволновом облучении в течение 1.5 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смесь циклогексан/этилацетат 80/20 в качестве

элюента с получением [3-[1-[(2R)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде светло-коричневого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 635.5, t_R = 3.74 мин

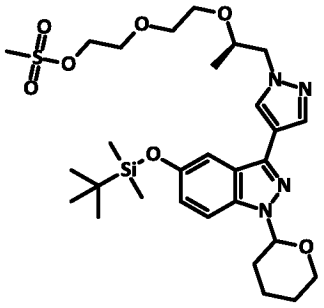
<u>Получение промежуточного соединения 457</u>: 2-[2-[(1R)-2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-1-метилэтокси]этокси]этанол



К раствору [3-[1-[(2R)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (116 мг, 0.18 ммоль) в этаноле (5 мл) в атмосфере аргона добавляли 10 мас.% палладий на угле (12 мг, 0.11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 96 ч. Реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 2-[2-[(1R)-2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-1-метилэтокси]этокси]этанола в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 545.4, t_R = 3.19 мин

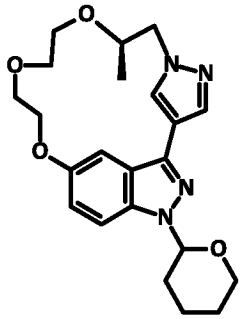
<u>Получение промежуточного соединения 458</u>: 2-[2-[(1R)-2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-1-метилэтокси]этокси]этил метансульфонат



К суспензии 2-[2-[(1R)-2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-1-метилэтокси]этокси]этанола (100 мг, 0.18 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0 °С добавляли триэтиламин (38 мкл, 0.28 ммоль) и метансульфонилхлорид (16 мкл, 0.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, фазы разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, водой, соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[2-[(1R)-2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-1-метилэтокси]этокси]этил метансульфоната в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 623.5, t_R = 3.36 мин

<u>Получение промежуточного соединения 459</u>: (7R)-7-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен

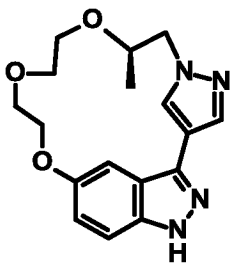


К суспензии карбоната цезия (157 мг, 0.48 ммоль) в безводном ДМФА (4 мл) при 80°С по каплям добавляли 2-[2-[(1R)-2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-

1-метилэтокси]этокси]этил метансульфонат (100 мг, 0.16 ммоль) в ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смесь циклогексан/этилацетат 50/50 в качестве элюента с получением (7R)-7-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 413.4, t_R = 2.48 мин

<u>Получение соединения примера 77</u>: (7R)-7-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



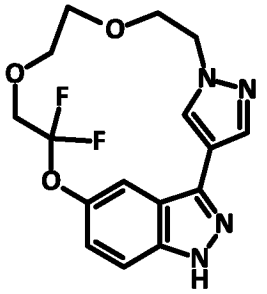
К раствору (7R)-7-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена (27 мг, 0.07 ммоль) в метаноле (1.3 мл) и воде (0.2 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (62 мг, 0.33 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь растворяли в этилацетате и добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученный в результате продукт перекристаллизовывали из ацетонитрила, отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с получением (7R)-7-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 329.3, t_R = 1.91 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 329.3, t_R = 1.91 мин

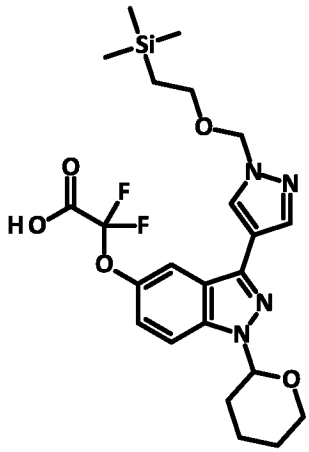
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8.57 (1H, s), 8.23-8.21 (1H, m), 8.05-8.03 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.12-7.08 (1H, m), 4.51-4.38 (3H, m), 4.26-4.19 (2H, m), 3.91-3.83 (2H, m), 3.77-3.56 (4H, m), 1.32-1.26 (4H, m) м.д.

Пример 78: 13,13-дифтор-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 78 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме F.

Получение промежуточного соединения 460: 2,2-дифтор-2-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ил]оксиуксусная кислота

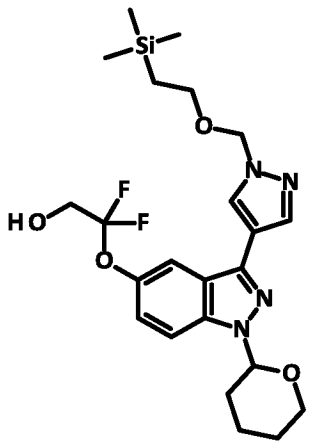


К дегазированному раствору 1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ола (промежуточное соединение 229) (1.06 г, 2.56 ммоль) в ТГФ (18 мл) при 0 °C добавляли гидрид натрия (60 % дисперсия в минеральном масле) (188 мг, 2.82 ммоль). Через 15 мин добавляли *трет*-бутил 2-бром-2,2-дифторацетат (709 мг, 3.07 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение ночи. Реакционную смесь

гасили водой, экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и соляным раствором, затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2,2-дифтор-2-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ил]оксиуксусной кислоты в виде коричневой пасты, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 509.3, t_R = 3.45 мин

<u>Получение промежуточного соединения 461</u>: 2,2-дифтор-2-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ил]оксиэтанол

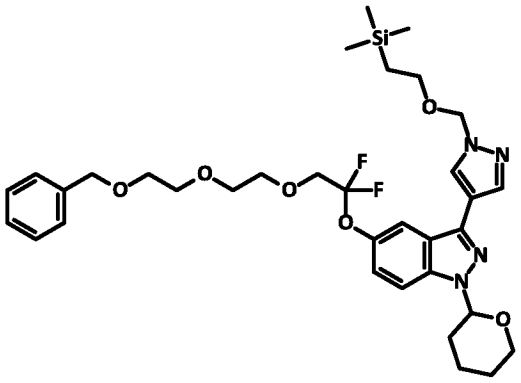


К дегазированному раствору 2,2-дифтор-2-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ил]оксиуксусной кислоты (1.12 г, 2.2 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0°C добавляли боран-диметилсульфид (1 М раствор в Me-ТГФ) (4.4 мл, 4.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч. Добавляли дополнительное количество боран-диметилсульфида (1 М раствор в Me-ТГФ) (4.4 мл, 4.4 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь гасили метанолом при 0°C, затем добавляли воду и этилацетат. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением 2,2-дифтор-2-[1-

тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ил]оксиэтанола в виде бесцветного вязкого масла.

ЖХМС метод J: $[M+H]^+$ = 495.4, t_R = 4.54 мин

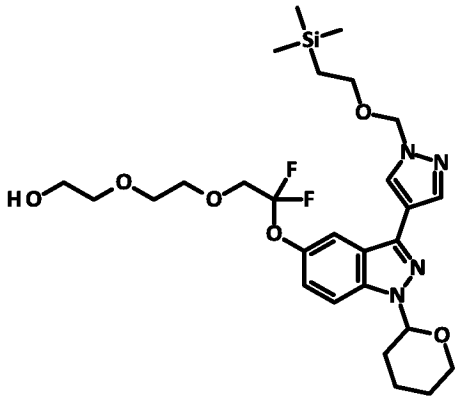
<u>Получение промежуточного соединения 462</u>: 2-[[4-[5-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]-1,1-дифторэтокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]метокси]этилтриметилсилан



К дегазированному раствору 2,2-дифтор-2-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ил]оксиэтанола (434 мг, 0.88 ммоль) и 2-(2-бензилоксиэтокси)этил метансульфоната (промежуточное соединение 145) (321 мг, 1.1 ммоль) в сухом ДМФА (9 мл) при 0 °C добавляли гидрид натрия (60 % дисперсия в минеральном масле) (70 мг, 1.76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением 2-[[4-[5-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]-1,1-дифторэтокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]метокси]этилтриметилсилана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 673.6, t_R = 3.55 мин

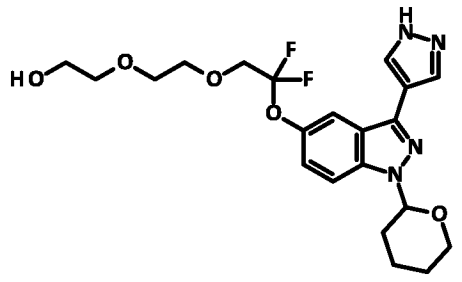
<u>Получение промежуточного соединения 463</u>: 2-[2-[2,2-дифтор-2-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ил]оксиэтокси]этокси]этанол



К раствору 2-[[4-[5-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]-1,1-дифторэтокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]метокси]этилтриметилсилана (500 мг, 0.74 ммоль) в этаноле (11 мл) при КТ добавляли палладий на угле (50 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 2-[2-[2,2-дифтор-2-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ил]оксиэтокси]этокси]этанола в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 583.4$, $t_R = 3.01$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 464</u>: 2-[2-[2,2-дифтор-2-[3-(1H-пиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксиэтокси]этокси]этанол

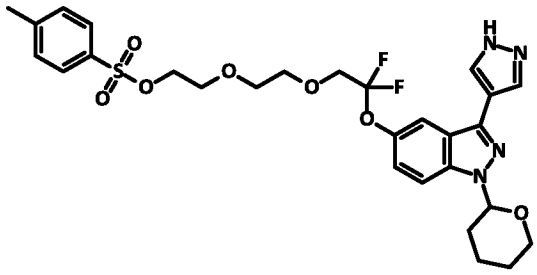


К раствору 2-[2-[2,2-дифтор-2-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ил]оксиэтокси]этокси]этанола (347 мг, 0.6 ммоль) в ТГФ (7 мл) при КТ добавляли TBAF (1M раствор в ТГФ) (1.5 мл, 1.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 48 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом.

Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[2-[2,2-дифтор-2-[3-(1H-пиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксиэтокси]этокси]этанола в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 453.4, t_R = 2.08 мин

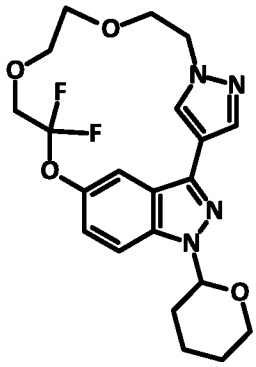
<u>Получение промежуточного соединения 465</u>: 2-[2-[2,2-дифтор-2-[3-(1H-пиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксиэтокси]этокси]этил 4-метилбензолсульфонат



К раствору 2-[2-[2,2-дифтор-2-[3-(1H-пиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксиэтокси]этокси]этанола (299 мг, 0.55 ммоль), триэтиламина (100 мкл, 0.83 ммоль) и DMAP (3 мг, 0.028 ммоль) в дихлорметане (5.5 мл) при 0°C порциями добавляли *n*-толуолсульфонилхлорид (94 мг, 0.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли дополнительные количества триэтиламина (15 мкл, 0.11 ммоль) и *n*-толуолсульфонилхлорида (11 мг, 0.055 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[2-[2,2-дифтор-2-[3-(1H-пиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксиэтокси]этокси]этил 4-метилбензолсульфоната в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 607.4, t_R = 2.88 мин

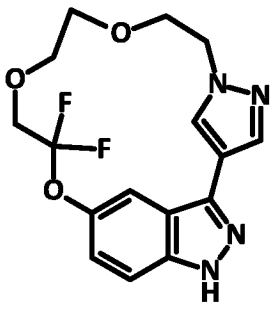
<u>Получение промежуточного соединения 466</u>: 13,13-дифтор-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К дегазированному раствору гидрида натрия (60 % дисперсия в минеральном масле) (220 мг, 5.5 ммоль) в ДМФА (90 мл) при 60°C по каплям добавляли 2-[2-[2,2-дифтор-2-[3-(1H-пиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксиэтокси]этокси]этил 4-метилбензолсульфонат (404 мг, 0.55 ммоль) в ДМФА (90 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили метанолом и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 97/3, в качестве элюента с получением 13,13-дифтор-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде бледно-белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 435.4, t_R = 2.61 мин

<u>Получение соединения примера 78</u>: 13,13-дифтор-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



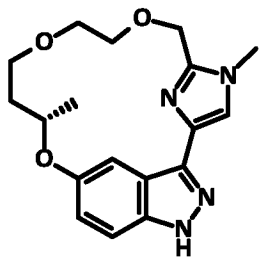
К раствору 13,13-дифтор-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена (26 мг, 0.059 ммоль) в метаноле (1 мл) и воде (0.17 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (57 мг, 0.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 23 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром, и сушили с получением 13,13-дифтор-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 351.3, t_R = 2.06 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 351.3, t_R = 2.05 мин

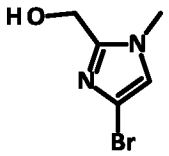
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8.66 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=1.9 Гц), 8.13 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=9 Гц), 7.37 (1H, dd, J=2.2, 9 Гц), 4.54 (2H, m), 3.87 (8H, m) м.д.

Пример 79: (13S)-4,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 79 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

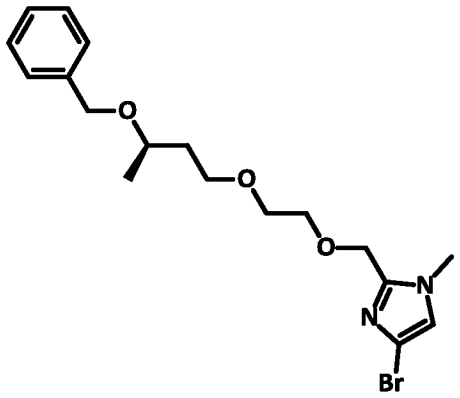
Получение промежуточного соединения 467: (4-бром-1-метилимидазол-2-ил)метанол



К суспензии метил 4-бром-1-метилимидазол-2-карбоксилата (730 мг, 3.35 ммоль) в метаноле (30 мл) при 0°C порциями добавляли борогидрид натрия (279 мг, 7.37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество борогидрида натрия (279 мг, 7.37 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Добавляли воду, и метанол удаляли при пониженном давлении. Водный слой экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением (4-бром-1-метилимидазол-2-ил)метанола в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод H: $[M+H]^+$ = 191.1-193.1, t_R = 0.86 мин

<u>Получение промежуточного соединения 468</u>: 2-[2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этоксиметил]-4-бром-1-метилимидазол

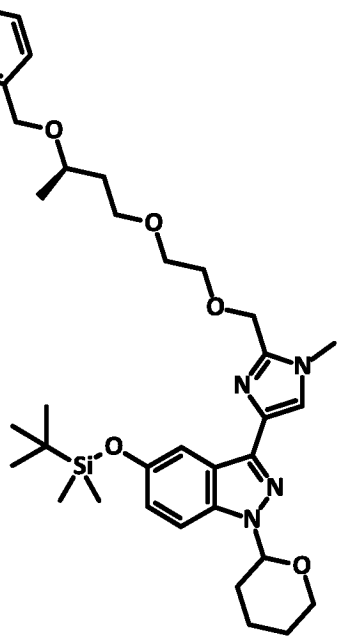


К раствору (4-бром-1-метилимидазол-2-ил)метанола (286 мг, 1.95 ммоль) в сухом ацетонитриле (15 мл) при КТ добавляли карбонат цезия (3.18 г, 9.75 ммоль) и 2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этил 4-метилбензолсульфонат (промежуточное соединение 346) (720 мг, 2.15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 120 ч в запаянной трубке. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде и этилацетате. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом.

Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением 2-[2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этоксиметил]-4-бром-1-метилимидазола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 397.1-399.1, t_R = 2.54 мин

<u>Получение промежуточного соединения 469</u>: [3-[2-[2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этоксиметил]-1-метилимидазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан

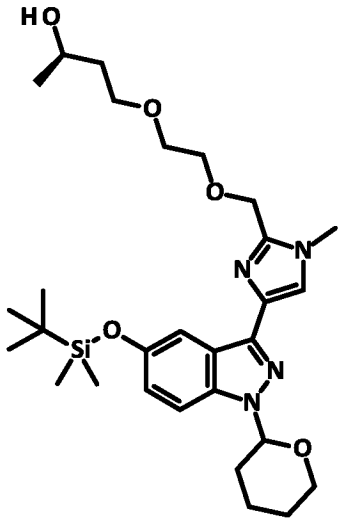


К дегазированному раствору *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (промежуточное соединение 61) (774 мг, 1.69 ммоль), 2-[2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этоксиметил]-4-бром-1-метилимидазола (536 мг, 1.35 ммоль) и трехзамещенного фосфата калия (859 мг, 4.05 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (1 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (78 мг, 0.0675 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли воду и этилацетат. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном

давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением [3-[2-[2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этоксиметил]-1-метилимидазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 649.5, t_R = 3.04 мин

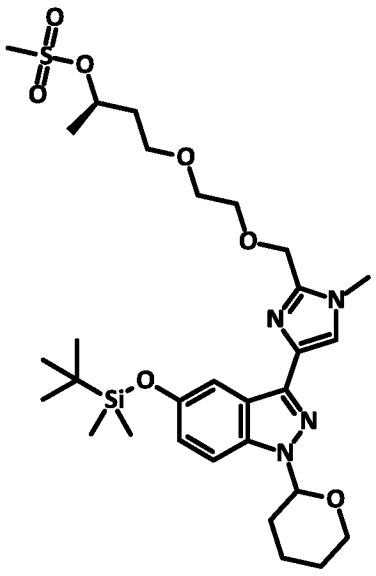
<u>Получение промежуточного соединения 470</u>: (2R)-4-[2-[[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-метилимидазол-2-ил]метокси]этокси]бутан-2-ол



К раствору [3-[2-[2-[(3R)-3-бензилоксибутокси]этоксиметил]-1-метилимидазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (408 мг, 0.629 ммоль) в этаноле (20 мл) при КТ добавляли гидроксид палладия на угле (40 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением (2R)-4-[2-[[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-метилимидазол-2-ил]метокси]этокси]бутан-2-ола в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 559.4, t_R = 2.54 мин

<u>Получение промежуточного соединения 471</u>: [(1R)-3-[2-[[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-метилимидазол-2-ил]метокси]этокси]-1-метилпропил] метансульфонат

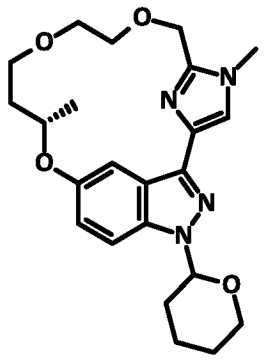


К раствору (2R)-4-[2-[[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-метилимидазол-2-ил]метокси]этокси]бутан-2-ола (330 мг, 0.59 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0 °C добавляли триэтиламин (164 мкл, 1.18 ммоль) и метансульфонилхлорид (55 мкл, 0.709 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли дополнительные количества триэтиламина (164 мкл, 1.18 моль) и метансульфонилхлорида (55 мкл, 0.709 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с обеспечением [(1R)-3-[2-[[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-метилимидазол-2-ил]метокси]этокси]-1-метилпропил] метансульфоната в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 637.5, t_R = 2.65 мин

<u>Получение промежуточного соединения 472</u>: (13S)-4,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20,23-

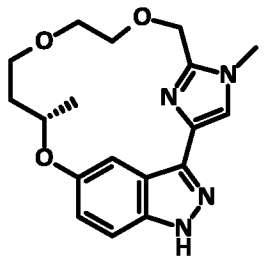
тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен



К смеси гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (66 мг, 1.65 ммоль) в ДМФА (140 мл) добавляли раствор [(1R)-3-[2-[[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-метилимидазол-2-ил]метокси]этокси]-1-метилпропил] метансульфоната (350 мг, 0.55 ммоль) в ДМФА (140 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в этилацетате и промывали водой. Фазы разделяли и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением (13S)-4,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаена в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 427.3, t_R = 1.83 мин

<u>Получение соединения примера 79</u>: (13S)-4,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен



К раствору (13S)-4,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-

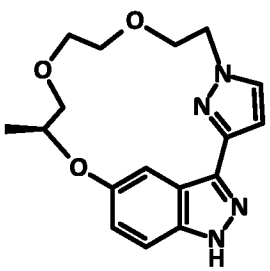
гексаена (178 мг, 0.42 ммоль) в метаноле (5 мл) и воде (0.5 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (397 мг, 2.09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Остаток разбавляли этилацетатом. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента. Полученный в результате продукт растирали с диэтиловым эфиром, отфильтровывали и сушили с получением (13S)-4,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаена в виде кремового твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 343.3, t_R = 1.41 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 343.3, t_R = 1.89 мин

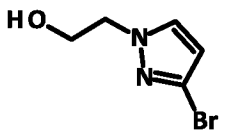
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8.17-8.12 (1H, m), 7.28 (2H, s), 7.04-7.00 (1H, m), 4.86 (1H, d, J=15.8 Гц), 4.76 (2H, d, J=14.6 Гц), 4.20-4.15 (1H, m), 3.88-3.78 (3H, m), 3.68-3.66 (4H, m), 3.50 (2H, s), 2.49-2.44 (1H, m), 1.681-1.501 (1H, m), 1.44-1.40 (3H, m) м.д.

<u>Пример 80</u>: (13S)-13-метил-8,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 80 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

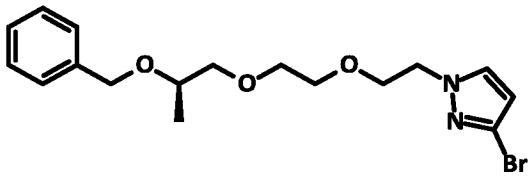
<u>Получение промежуточного соединения 473</u>: 2-(3-бромпиразол-1-ил)этанол



К раствору этил 2-(3-бромпиразол-1-ил)ацетата (500 мг, 2.15 ммоль) в метаноле (8 мл) добавляли борогидрид натрия (243 мг, 6.44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Добавляли воду и этилацетат, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 35/65, в качестве элюента с получением 2-(3-бромпиразол-1-ил)этанола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 191.0-193.0, t_R = 1.27 мин

<u>Получение промежуточного соединения 474</u>: 1-[2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-3-бромпиразол

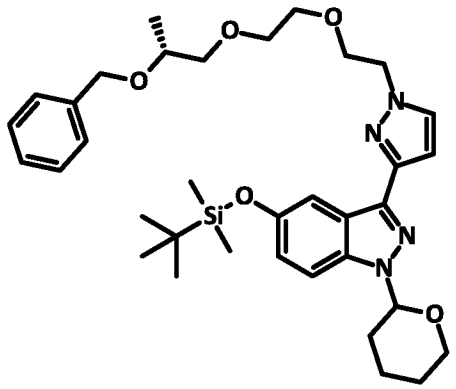


К раствору 2-(3-бромпиразол-1-ил)этанола (200 мг, 1.05 ммоль) в сухом ДМФА (3.2 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (55 мг, 1.37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 20 мин, затем добавляли 2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этил метансульфонат (промежуточное соединение 387) (515 мг, 1.79 ммоль) в сухом ДМФА (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч, затем при 55°C в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (55 мг, 1.37 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение ночи. Добавляли воду и этилацетат. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном

давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 1-[2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-3-бромпиразола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 383.3-385.3, t_R = 2.70 мин

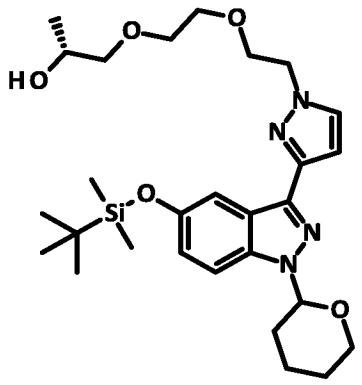
<u>Получение промежуточного соединения 475</u>: [3-[1-[2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]пиразол-3-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К суспензии 1-[2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-3-бромпиразола (204 мг, 0.53 ммоль) в диоксане (2.8 мл) и воде (0.14 мл) добавляли *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан (промежуточное соединение 61) (291 мг, 0.64 ммоль) и трехзамещенный фосфат калия (337 мг, 1.59 ммоль). Смесь дегазировали путем продувки аргоном в течение 10 мин, затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (31 мг, 0.03 ммоль) и Xphos (25 мг, 0.05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением [3-[1-[2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]пиразол-3-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 635.7, t_R = 3.85 мин

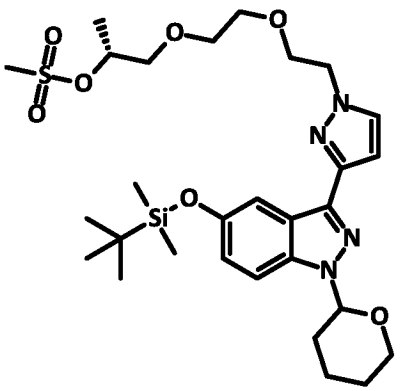
<u>Получение промежуточного соединения 476</u>: (2R)-1-[2-[2-[3-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]пропан-2-ол



К суспензии [3-[1-[2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]пиразол-3-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (258 мг, 0.41 ммоль) в этаноле (3.4 мл) в атмосфере аргона добавляли палладий на древесном угле 10% (25 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и промывали этанолом и этилацетатом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением (2R)-1-[2-[2-[3-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]пропан-2-ола в виде светло-коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 545.5$, $t_R = 3.31$ мин

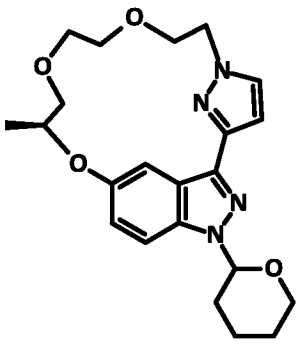
<u>Получение промежуточного соединения 477</u>: [(1R)-2-[2-[2-[3-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфонат



К раствору (2R)-1-[2-[2-[3-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]пропан-2-ола (220 мг, 0.40 ммоль) в дихлорметане (2.3 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0.11 мл, 0.80 ммоль) и метансульфонилхлорид (0.04 мл, 0.52 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и при КТ в течение 5 ч. Добавляли воду. Органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным раствором хлорида аммония. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол (3:1)), от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением [(1R)-2-[2-[2-[3-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфоната в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 623.5$, $t_R = 3.47$ мин

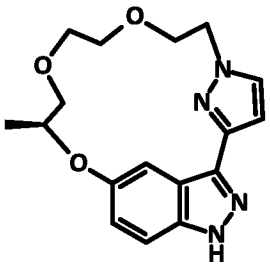
<u>Получение промежуточного соединения 478</u>: (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К раствору карбоната цезия (98 мг, 0.30 ммоль) в сухом ДМФА (5.7 мл) при 60°С по каплям добавляли раствор [(1R)-2-[2-[2-[3-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфоната (60 мг, 0.10 ммоль) в сухом ДМФА (2.3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, затем фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол (3:1)), от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 413.4, t_R = 2.51 мин

<u>Получение соединения примера 80</u>: (13S)-13-метил-8,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К раствору (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена (20 мг, 0.048 ммоль) в метаноле (1 мл) и воде (0.15 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (45 мг, 0.24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ до основного значения pH. Добавляли этилацетат, фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 97/3, в качестве элюента с получением (13S)-

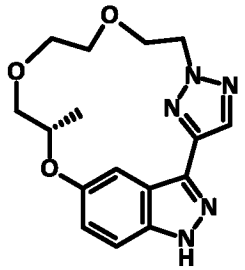
13-метил-8,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 329.3, t_R = 1.87 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 329.3, t_R = 1.86 мин

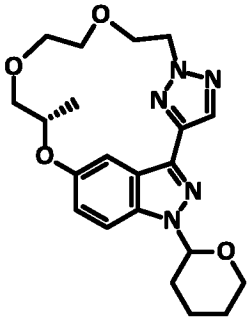
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8.46 (1H, d, J=2.3 Гц), 7.47 (1H, d, J=2.2 Гц), 7.33 (1H, dd, J=0.55 Гц, J=8.9 Гц), 7.08 (1H, dd, J=2.4 Гц, J=8.9 Гц), 6.81 (1H, d, J=2.1 Гц), 4.56-4.34 (4H, m), 3.98-3.60 (6H, m), 3.50 (1H, dd, J=4.2, 9.7 Гц), 1.44 (3H, d, J=6.6 Гц) м.д.

Пример 81: (13S)-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 81 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 71.

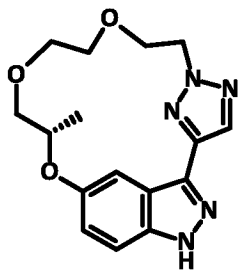
Получение промежуточного соединения 479: (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (511 мг, 1.57 ммоль) в безводном ДМФА (130 мл) при 60°C по каплям добавляли [(1R)-2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфонат (326 мг, 0.52 ммоль) в ДМФА (130 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 414.4, t_R = 2.60 мин

<u>Получение соединения примера 81</u>: (13S)-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К раствору (13S)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена (60 мг, 0.15 ммоль) в метаноле (7 мл) и воде (1 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (138 мг, 0.73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Остаток разбавляли этилацетатом, фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном

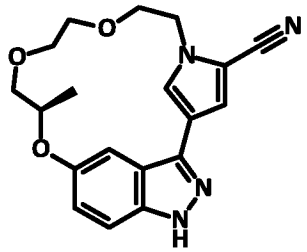
давлении. Остаток перекристаллизовывали из ацетонитрила, отфильтровывали и сушили с получением (13S)-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 330.3, t_R = 1.95 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 330.3, t_R = 1.93 мин

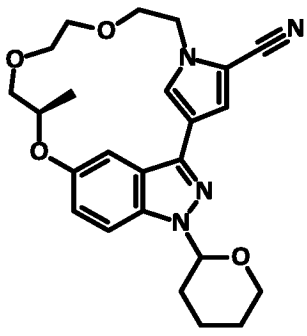
^{1}H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) 13.08 (1H, s), 8.21 (1H, d, J=2.3 Гц), 8.08 (1H, s), 7.44-7.42 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Гц), 4.73-4.68 (2H, m), 4.34-4.29 (1H, m), 4.16-4.10 (1H, m), 3.84-3.62 (5H, m), 3.56-3.42 (2H, m), 1.36-1.33 (3H, m) м.д.

Пример 82: (13R)-13-метил-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрил



Соединение примера 82 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 72.

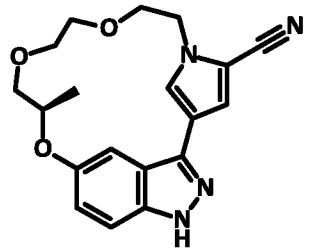
Получение промежуточного соединения 480: (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрил



К суспензии карбоната цезия (127 мг, 0.39 ммоль) в безводном ДМФА (7 мл) при 65 °С по каплям добавляли [(1S)-2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-цианопиррол-1-ил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфонат (83 мг, 0.13 ммоль) в ДМФА (3.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 65°С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали со смесью дихлорметан/метанол (9/1), отфильтровывали, промывали смесью дихлорметан/метанол (9/1) и сушили с получением (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрила в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 437.2, t_R = 2.95 мин

<u>Получение соединения примера 82</u>: (13R)-13-метил-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрил



К раствору (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрила (56 мг, 0.13 ммоль) в метаноле (2.20 мл) и воде (0.36 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (123 мг, 0.65 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 65°С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан/метанол 95/5 в качестве элюента с получением (13R)-13-метил-

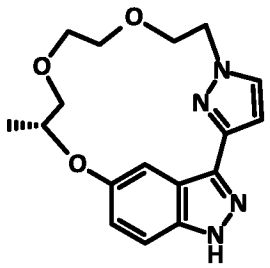
8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрила в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 353.2, t_R = 2.38 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 353.3, t_R = 2.31 мин

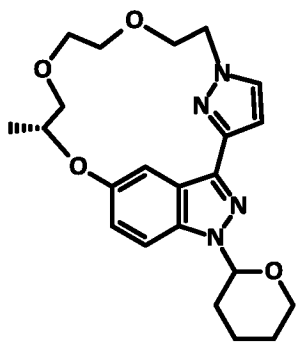
^{1}H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) 12.81 (1H, br. s), 7.99 (1H, d, J = 1.7 Гц), 7.84 (1H, d, J = 1.9 Гц), 7.39 (1H, d, J = 8.9 Гц), 7.30 (1H, d, J = 1.6 Гц), 6.98 (1H, dd, J = 2.1, 8.9 Гц), 4.36-4.24 (3H, m), 3.96-3.90 (1H, m), 3.77-3.68 (5H, m), 3.65-3.59 (1H, m), 3.55-3.50 (1H, m), 1.33 (3H, d, J = 6.5 Гц) м.д.

Пример 83: (13R)-13-метил-8,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 83 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 80.

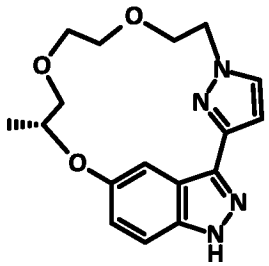
Получение промежуточного соединения 481: (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К раствору карбоната цезия (262 мг, 0.80 ммоль) в сухом ДМФА (15 мл) при 60°C по каплям добавляли раствор [(1S)-2-[2-[2-[3-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфоната (167 мг, 0.27 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол (3:1)), от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 413.4, t_R = 2.51 мин

<u>Получение соединения примера 83</u>: (13R)-13-метил-8,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К раствору (13R)-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена (62 мг, 0.15 ммоль) в метаноле (4.4 мл) и воде (0.7 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (143 мг, 0.75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ до основного значения pH. Добавляли этилацетат, фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 97/3, в

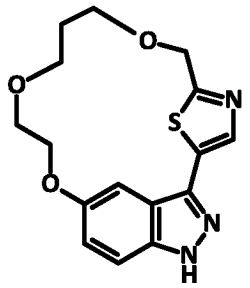
качестве элюента с получением (13R)-13-метил-8,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 329.3, t_R = 1.87 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 329.3, t_R = 1.86 мин

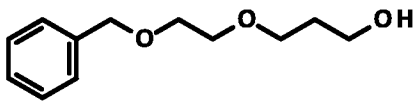
^{1}H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) 12.80 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=2.3 Гц), 7.78 (1H, d, J=2.3 Гц), 7.39-7.36 (1H, m), 6.97 (1H, dd, J=2.5, 8.9 Гц), 6.59 (1H, d, J=2.3 Гц), 4.45-4.27 (3H, m), 4.22-4.16 (1H, m), 3.79-3.49 (6H, m), 3.41 (1H, dd, J=4.2, 9.9 Гц), 1.35 (3H, d, J=6.5 Гц) м.д.

Пример 84: 7,11,14-триокса-23-тиа-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 84 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

Получение промежуточного соединения 482: 3-(2-бензилоксиэтокси)пропан-1-ол

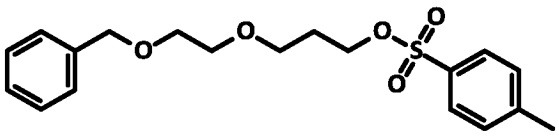


К раствору пропан-1,3-диола (2.07 г, 27.22 ммоль) в сухом ДМФА (30 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (1.63 г, 40.83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем по каплям добавляли раствор 2-бензилоксиэтил 4-метилбензолсульфоната (промежуточное соединение 390) (10 г, 32.67 ммоль) в сухом ДМФА (30 мл). Реакционной смеси давали нагреться до КТ и перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до КТ и гасили водой. Добавляли этилацетат, фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом.

Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 3-(2-бензилоксиэтокси)пропан-1-ола в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 211.3$, $t_R = 1.87$ мин

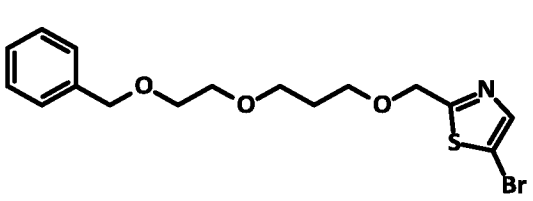
<u>Получение промежуточного соединения 483</u>: 3-(2-бензилоксиэтокси)пропил 4-метилбензолсульфонат



К охлажденному раствору 3-(2-бензилоксиэтокси)пропан-1-ола (2 г, 9.52 ммоль) и триэтиламина (2.65 мл, 19.04 ммоль) в сухом дихлорметане (64 мл) добавляли *п*-толуолсульфонилхлорид (1.9 г, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 3-(2-бензилоксиэтокси)пропил 4-метилбензолсульфоната в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 365.3$, $t_R = 2.88$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 484</u>: 2-[3-(2-бензилоксиэтокси)пропоксиметил]-5-бромтиазол

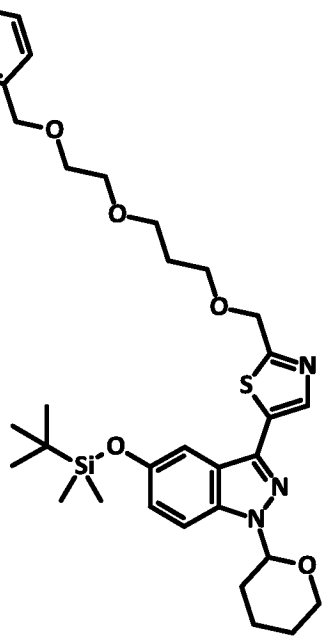


К раствору (5-бромтиазол-2-ил)метанола (1.02 г, 5.33 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) добавляли карбонат цезия (8.68 г, 26.65 ммоль) и 3-(2-

бензилоксиэтокси)пропил 4-метилбензолсульфонат (2.33 г, 6.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 48 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении, затем добавляли воду и этилацетат. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 2-[3-(2-бензилоксиэтокси)пропоксиметил]-5-бромтиазола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 386.1-388.1, t_R = 2.93 мин

<u>Получение промежуточного соединения 485</u>: [3-[2-[3-(2-бензилоксиэтокси)пропоксиметил]тиазол-5-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан

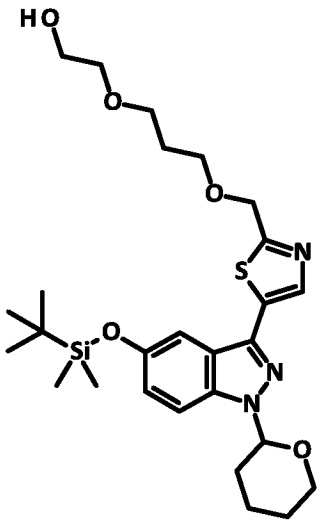


К дегазированному раствору *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (промежуточное соединение 61) (977 мг, 2.13 ммоль), 2-[3-(2-бензилоксиэтокси)пропоксиметил]-5-бромтиазола (822 мг, 2.13 ммоль) и трехзамещенного фосфата калия (1.35 г, 6.39 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (150 мкл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (123 мг, 0.106 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч.

Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли водой и этилацетатом. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением [3-[2-[3-(2-бензилоксиэтокси)пропоксиметил]тиазол-5-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 638.4, t_R = 3.88 мин

<u>Получение промежуточного соединения 486</u>: 2-[3-[[5-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]метокси]пропокси]этанол

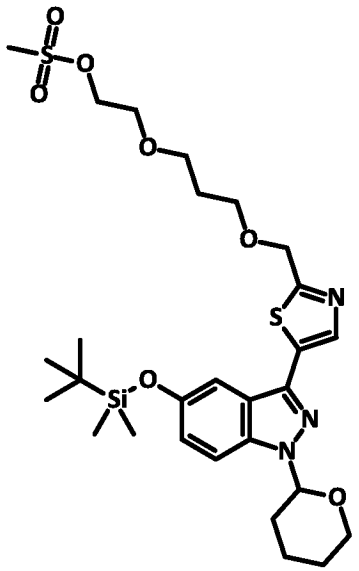


К раствору [3-[2-[3-(2-бензилоксиэтокси)пропоксиметил]тиазол-5-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (505 мг, 0.793 ммоль) в дихлорметане (20 мл) и фосфатном буфере pH 7 (1 мл) при КТ добавляли 2,3-дихлор-5,6-дициано-*п*-бензохинон (450 мг, 1.98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 19 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в

качестве элюента с получением 2-[3-[[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]метокси]пропокси]этанола в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 548.4, t_R = 3.44 мин

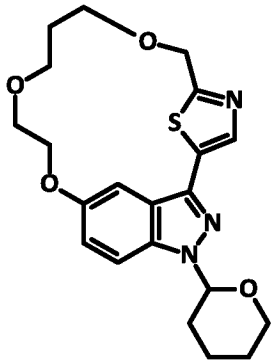
<u>Получение промежуточного соединения 487</u>: 2-[3-[[5-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]метокси]пропокси]этил метансульфонат



К раствору 2-[3-[[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]метокси]пропокси]этанола (240 мг, 0.438 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (122 мкл, 0.876 ммоль) и метансульфонилхлорид (40 мкл, 0.526 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[3-[[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]метокси]пропокси] этилметансульфоната в виде оранжевого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 626.3, t_R = 3.53 мин

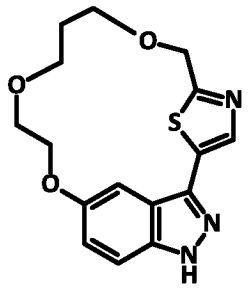
<u>Получение промежуточного соединения 488</u>: (13S)-4,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (476 мг, 0.96 ммоль) в безводном ДМФА (80 мл) при 60°C по каплям добавляли 2-[3-[[5-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]тиазол-2-ил]метокси]пропокси]этил метансульфонат (200 мг, 0.32 ммоль) в ДМФА (80 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением (13S)-4,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаена в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 416.3, t_R = 2.77 мин

<u>Получение соединения примера 84</u>: 7,11,14-триокса-23-тиа-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен



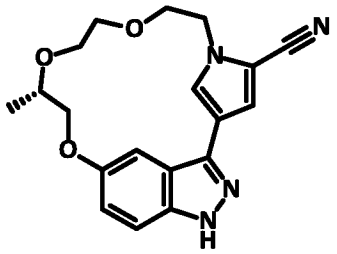
К раствору (13S)-4,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаена (30 мг, 0.07 ммоль) в метаноле (5 мл) и воде (0.5 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (69 мг, 0.36 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Добавляли этилацетат, фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, водой и соляным раствором, затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ, элюируя смесью циклогексан/этилацетат 50/50 в качестве элюента с получением 7,11,14-триокса-23-тиа-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаена в виде кремового твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 332.3, t_R = 2.11 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 332.3, t_R = 2.09 мин

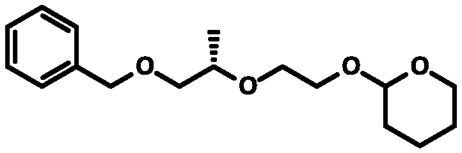
^{1}H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) 13.29 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.56-7.49 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Гц), 4.90 (2H, s), 4.28 (2H, t, J=5.3 Гц), 3.82-3.65 (6H, m), 1.91-1.85 (2H, m) м.д.

Пример 85: (12S)-12-метил-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрил



Соединение примера 85 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

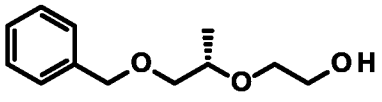
Получение промежуточного соединения 489: 2-[2-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтокси]этокси]тетрагидропиран



К раствору (2S)-1-бензилоксипропан-2-ола - промежуточного соединения 300 (1.5 г, 9 ммоль) в ДМФА (38 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (900 мг, 13.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем добавляли 2-(2-бромэтокси)тетрагидропиран (4 мл, 27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли дополнительное количество гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (300 мг, 4.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водой. Фазы разделяли и продукт экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением 2-[2-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтокси]этокси]тетрагидропирана (1.76 г, 5.99 ммоль) в виде бледно-желтой жидкости.

ЖХМС метод F: $[M+Na]^+ = 317.3$, $t_R = 2.71$ мин

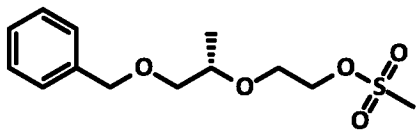
Получение промежуточного соединения 490: 2-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтокси]этанол



К раствору 2-[2-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтокси]этокси]тетрагидропирана (1.76 г, 5.99 ммоль) в метаноле (33 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (114 мг, 0.599 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Метанол частично удаляли при пониженном давлении и реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ до нейтрального значения pH. Добавляли этилацетат, фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтокси]этанола в виде бледно-желтой жидкости, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 211.2$, $t_R = 1.98$ мин

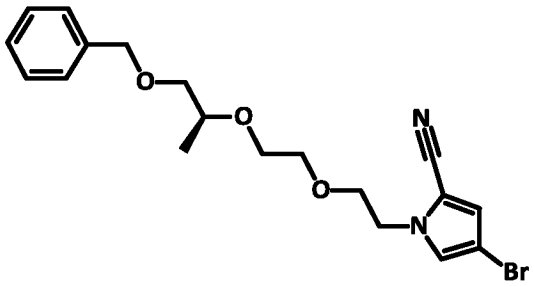
<u>Получение промежуточного соединения 491</u>: 2-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтокси]этил метансульфонат



К раствору 2-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтокси]этанола (861 мг, 4.10 ммоль) в дихлорметане (25 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (1.14 мл, 8.20 ммоль) и метансульфонилхлорид (0.41 мл, 5.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч 30 мин. Добавляли воду и дихлорметан, и органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным водным раствором NH_4Cl. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 2-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтокси]этил метансульфоната в виде желтой жидкости. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 289$, $t_R = 2.40$ мин

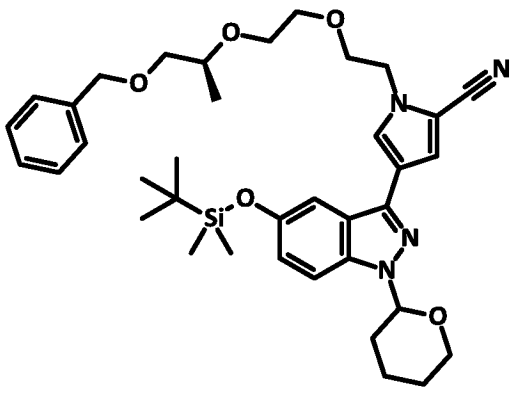
<u>Получение промежуточного соединения 492</u>: 1-[2-[2-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтокси]этокси]этил]-4-бромпиррол-2-карбонитрил



К раствору 4-бром-1-(2-гидроксиэтил)пиррол-2-карбонитрила (промежуточное соединение 408) (632 мг, 2.94 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) добавляли гидрид натрия (60 % дисперсия в минеральном масле) (353 мг, 8.82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем добавляли раствор 2-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтокси]этил метансульфоната (1.17 г, 4.06 ммоль) в сухом ДМФА (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 1-[2-[2-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтокси]этокси]этил]-4-бромпиррол-2-карбонитрила в виде желтой жидкости.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 407-409, t_R = 3.02 мин

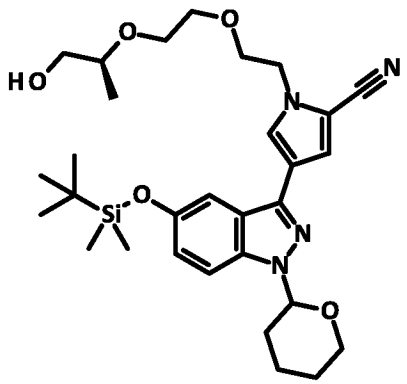
<u>Получение промежуточного соединения 493</u>: 1-[2-[2-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтокси]этокси]этил]-4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиррол-2-карбонитрил



К дегазированному раствору 1-[2-[2-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтокси]этокси]этил]-4-бромпиррол-2-карбонитрила (400 мг, 0.98 ммоль) в диоксане (8.6 мл) и воде (0.4 мл) добавляли *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан (538 мг, 1.18 ммоль) и трехзамещенный фосфат калия (623 мг, 2.94 ммоль), и затем тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (57 мг, 0.049 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропилбифенил (47 мг, 0.098 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 1-[2-[2-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтокси]этокси]этил]-4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиррол-2-карбонитрила в виде оранжевой пасты.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 659.5$, $t_R = 3.81$ мин

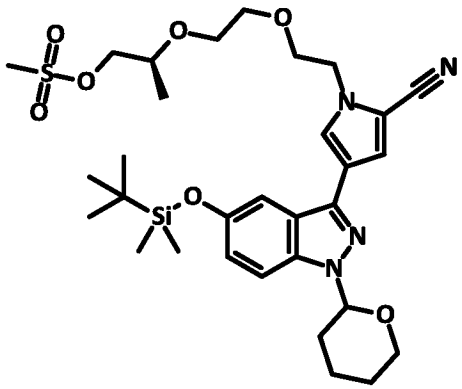
<u>Получение промежуточного соединения 494</u>: 4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-[2-[2-[(1S)-2-гидрокси-1-метилэтокси]этокси]этил]пиррол-2-карбонитрил



К раствору 1-[2-[2-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтокси]этокси]этил]-4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиррол-2-карбонитрила (330 мг, 0.5 ммоль) в этилацетате (9 мл) при КТ добавляли 10 мас.% палладий на угле (33 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение ночи. Добавляли дополнительное количество 10 мас.% палладия на угле (33 мг), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 216 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением 4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-[2-[2-[(1S)-2-гидрокси-1-метилэтокси]этокси]этил]пиррол-2-карбонитрила (170 мг, 0.3 ммоль) в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 569.4, t_R = 3.41 мин

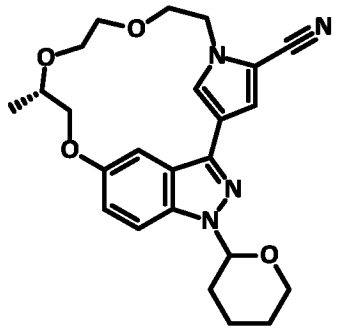
<u>Получение промежуточного соединения 495</u>: [(2S)-2-[2-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-цианопиррол-1-ил]этокси]этокси]пропил] метансульфонат



К раствору 4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1-[2-[2-[(1S)-2-гидрокси-1-метилэтокси]этокси]этил]пиррол-2-карбонитрила (170 мг, 0.3 ммоль) в дихлорметане (3.8 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0.083 мл, 0.6 моль) и метансульфонилхлорид (0.028 мл, 0.36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(2S)-2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-цианопиррол-1-ил]этокси]этокси]пропил] метансульфоната (174 мг, 0.27 ммоль) в виде желтого вязкого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 647.3, t_R = 3.50 мин

<u>Получение промежуточного соединения 496</u>: (12S)-12-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{1,8,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрил

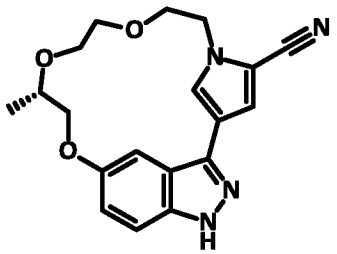


К суспензии карбоната цезия (263 мг, 0.81 ммоль) в безводном ДМФА (12 мл) при 65°C в течение 30 мин по каплям добавляли [(2S)-2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-цианопиррол-1-ил]этокси]этокси]пропил] метансульфонат (174 мг, 0.27 ммоль) в ДМФА (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 1 ч 30 мин. Реакционной смеси давали охладиться до КТ, фильтровали и промывали этилацетатом. Растворитель фильтрата удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной (Macherey Nagel, 15 г) хроматографии, используя смеси циклогексан/этилацетат (от 100/0 до 70/30) в

качестве элюента. Целевые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением (12S)-12-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрила в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 437, t_R = 2.94 мин

<u>Получение соединения примера 85</u>: (12S)-12-метил-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрил



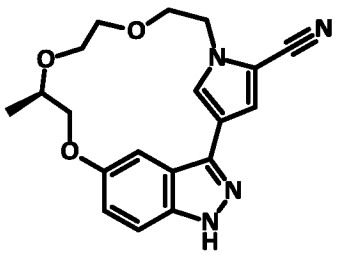
К раствору (12S)-12-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрила (95 мг, 0.22 ммоль) в метаноле (3.7 мл) и воде (0.6 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (207 мг, 1.08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли дополнительное количество моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (103 мг, 0.54 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ, элюируя смесью циклогексан/этилацетат 50/50 в качестве элюента с получением (12S)-12-метил-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрила в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 353.3, t_R = 2.30 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 353.3, t_R = 2.29 мин

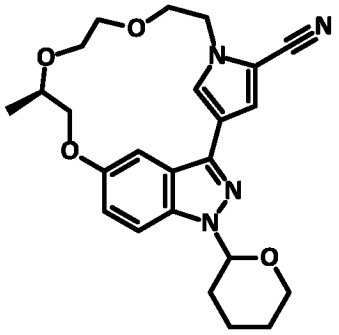
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8.04 (1H, d, J=1.7 Гц), 7.92 (1H, d, J=2 Гц), 7.37 (1H, d, J=8.8 Гц), 7.32 (1H, d, J=1.8 Гц), 7.12 (1H, dd, J=9.1, 2.3 Гц), 4.34 (4H, m), 3.88 (4H, m), 3.79 (1H, m), 3.7 (1H, m), 3.62 (1H, m), 1.36 (3H, d, J=6.3 Гц) м.д.

Пример 86: (12R)-12-метил-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрил



Соединение примера 86 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 85.

Получение промежуточного соединения 497: (12R)-12-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрил

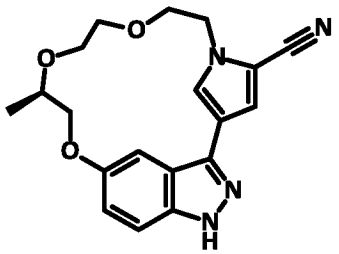


К суспензии карбоната цезия (263 мг, 0.81 ммоль) в безводном ДМФА (12 мл) при 65°C по каплям добавляли [(2R)-2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-2-цианопиррол-1-ил]этокси]этокси]пропил] метансульфонат (173 мг, 0.27 ммоль) в ДМФА (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Реакционной смеси давали охладиться до КТ, фильтровали и промывали этилацетатом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали

с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением (12R)-12-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрила в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 437.2, t_R = 2.94 мин

<u>Получение соединения примера 86</u>: (12R)-12-метил-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрил



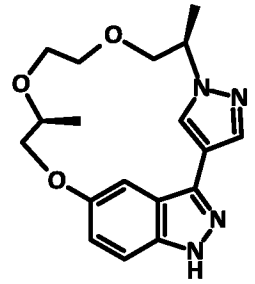
К раствору (12R)-12-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрила (58 мг, 0.13 ммоль) в метаноле (2.2 мл) и воде (0.4 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (126 мг, 0.66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли дополнительное количество моногидрата *п*-толуолсульфоновой кислоты (103 мг, 0.54 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ, элюируя смесью циклогексан/этилацетат 50/50. Полученное в результате твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром, фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и сушили с получением (12R)-12-метил-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрила в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 353.3, t_R = 2.30 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 353.3, t_R = 2.29 мин

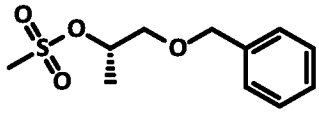
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8.04 (1H, d, J=1.7 Гц), 7.92 (1H, d, J=2 Гц), 7.37 (1H, d, J=9.1 Гц), 7.32 (1H, d, J=1.6 Гц), 7.12 (1H, dd, J=9, 2.2 Гц), 4.34 (4H, m), 3.88 (4H, m), 3.79 (1H, m), 3.7 (1H, m), 3.62 (1H, m), 1.36 (3H, d, J=6.1 Гц) м.д.

Пример 87: (6R,12S)-6,12-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 87 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

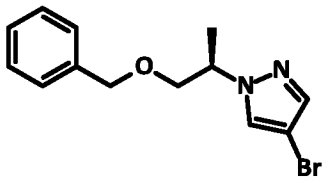
Получение промежуточного соединения 498: [(1S)-2-бензилокси-1-метилэтил] метансульфонат



К раствору (2S)-1-бензилоксипропан-2-ола (промежуточное соединение 300) (1 г, 6.02 ммоль) в дихлорметане (35 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (1.26 мл, 9.03 ммоль) и метансульфонилхлорид (0.56 мл, 7.22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем при КТ в течение ночи. Добавляли воду и фазы разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным раствором хлорида аммония. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1S)-2-бензилокси-1-метилэтил] метансульфоната в виде бледно-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 245.2, t_R = 2.28 мин

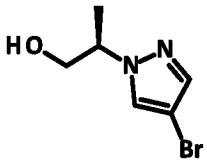
<u>Получение промежуточного соединения 499</u>: 1-[(1R)-2-бензилокси-1-метилэтил]-4-бромпиразол



К раствору 4-бром-1H-пиразола (707 мг, 4.81 ммоль) в ACN (20 мл) добавляли карбонат цезия (2.037 г, 6.25 ммоль) и [(1S)-2-бензилокси-1-метилэтил] метансульфонат (1.410 г, 5.77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ. Добавляли воду и этилацетат. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2x20 мл) и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 1-[(1R)-2-бензилокси-1-метилэтил]-4-бромпиразола в виде желтого масла. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 295.0-297.0, t_R = 2.75 мин

<u>Получение промежуточного соединения 500</u>: (2R)-2-(4-бромпиразол-1-ил)пропан-1-ол

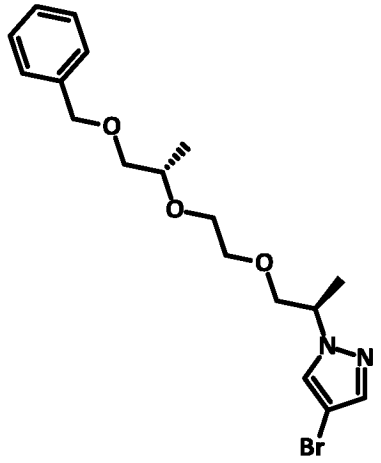


К раствору 1-[(1R)-2-бензилокси-1-метилэтил]-4-бромпиразола (1.419 г, 4.81 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли 37 мас.% водный раствор HCl (24 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от

100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением (2R)-2-(4-бромпиразол-1-ил)пропан-1-ола в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 205.1-207.1, t_R = 1.48 мин

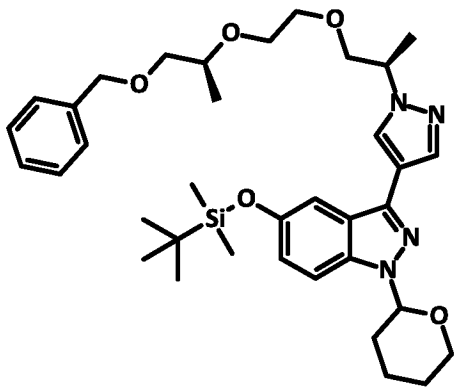
<u>Получение промежуточного соединения 501</u>: 1-[(1R)-2-[2-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтокси]этокси]-1-метилэтил]-4-бромпиразол



К раствору (2R)-2-(4-бромпиразол-1-ил)пропан-1-ола (250 мг, 1.22 ммоль) в сухом ДМФА (3 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (73 мг, 1.83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин и добавляли раствор 2-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтокси]этил метансульфоната (промежуточное соединение 491) (457 мг, 1.59 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 8 ч. Добавляли дополнительное количество гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (73 мг, 1.83 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 72 ч. Реакционную смесь гасили водой и добавляли этилацетат. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 1-[(1R)-2-[2-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтокси]этокси]-1-метилэтил]-4-бромпиразола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 397.3-399.3, t_R = 2.87 мин

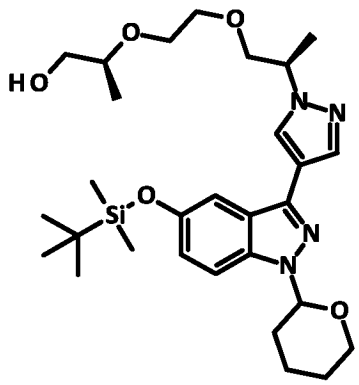
Получение промежуточного соединения 502: [3-[1-[(1R)-2-[2-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтокси]этокси]-1-метилэтил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К суспензии 1-[(1R)-2-[2-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтокси]этокси]-1-метилэтил]-4-бромпиразола (450 мг, 1.13 ммоль) в диоксане (6.2 мл) и воде (0.3 мл) добавляли *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан (промежуточное соединение 61) (673 мг, 1.47 ммоль) и трехзамещенный фосфат калия (720 мг, 3.39 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин, затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (65 мг, 0.06 ммоль) и Xphos (54 мг, 0.11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли водой и этилацетатом. Фазы разделяли и затем водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением [3-[1-[(1R)-2-[2-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтокси]этокси]-1-метилэтил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде розового масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 649.0$, $t_R = 3.84$ мин

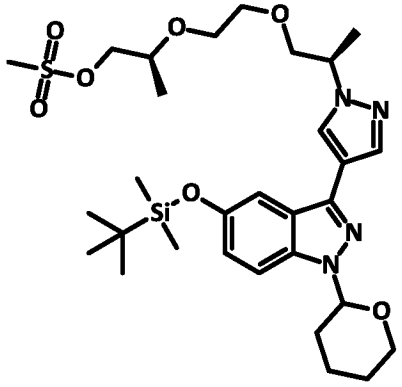
Получение промежуточного соединения 503: (2S)-2-[2-[(2R)-2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]этокси]пропан-1-ол



К суспензии [3-[1-[(1R)-2-[2-[(1S)-2-бензилокси-1-метилэтокси]этокси]-1-метилэтил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (350 мг, 0.54 ммоль) в этаноле (4.5 мл) в атмосфере аргона добавляли 10% палладий на древесном угле (35 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и промывали этанолом и этилацетатом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[2-[(2R)-2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]этокси]пропан-1-ола в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 559.5, t_R = 3.31 мин

<u>Получение промежуточного соединения 504</u>: [(2S)-2-[2-[(2R)-2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]этокси]пропил] метансульфонат

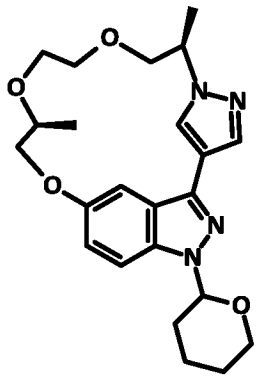


К раствору (2S)-2-[2-[(2R)-2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]этокси]пропан-1-ола (237 мг, 0.42 ммоль) в дихлорметане (2.5 мл) при 0°C добавляли триэтиламин

(0.12 мл, 0.84 ммоль) и метансульфонилхлорид (0.04 мл, 0.55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем при КТ в течение 1 ч. Добавляли воду и дихлорметан. Фазы разделяли и органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным раствором хлорида аммония. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(2S)-2-[2-[(2R)-2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]этокси]пропил] метансульфоната в виде оранжевого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 637.5$, $t_R = 3.45$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 505</u>: (6R,12S)-6,12-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен

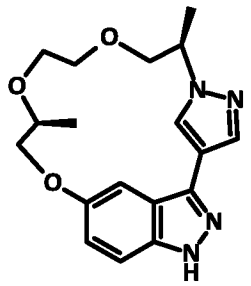


К раствору карбоната цезия (414 мг, 1.27 ммоль) в сухом ДМФА (8 мл) при 60°C по каплям добавляли раствор [(2S)-2-[2-[(2R)-2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]этокси]пропил] метансульфоната (270 мг, 0.42 ммоль) в сухом ДМФА (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол (3/1)), от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением (6R,12S)-6,12-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-

триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 427.4, t_R = 2.66 мин

<u>Получение соединения примера 87</u>: (6R,12S)-6,12-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



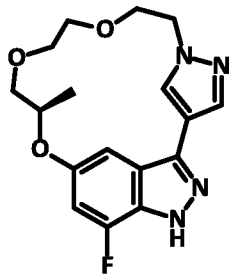
К раствору (6R,12S)-6,12-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена (63 мг, 0.15 ммоль) в метаноле (4.4 мл) и воде (0.7 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (140 мг, 0.74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ до основного значения pH. Добавляли этилацетат, и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 97/3, в качестве элюента с получением (6R,12S)-6,12-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 343.3, t_R = 2.07 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 343.3, t_R = 2.06 мин

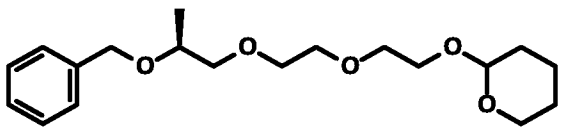
^{1}H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) 12.73 (1H, s), 8.47 - 8.46 (1H, m), 7.80-7.78 (2H, m), 7.39-7.36 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 4.65-4.59 (1H, m), 4.29-4.17 (2H, m), 3.85-3.59 (7H, m), 1.51 (3H, d, J=6.8 Гц), 1.21 (3H, d, J=6.4 Гц) м.д.

Пример 88: (13R)-17-фтор-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 88 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме B.

Получение промежуточного соединения 506: 2-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]этокси]тетрагидропиран



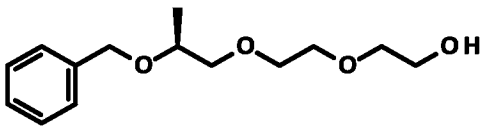
2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этил метансульфонат получали в соответствии с такой же методикой синтеза, что и 2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этил метансульфонат (промежуточное соединение 387), исходя из метил (2S)-2-бензилоксипропаноата.

К раствору 2-тетрагидропиран-2-илоксиэтанола (700 мкл, 5.16 ммоль) в сухом ДМФА (12 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (275 мг, 6.88 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин и добавляли раствор 2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этил метансульфоната (1.24 г, 3.44 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли дополнительное количество 2-тетрагидропиран-2-илоксиэтанола (0.14 мл, 1.03 ммоль) и гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (41 мг, 1.03 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в

качестве элюента с получением 2-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]этокси]тетрагидропирана (1.13 г, 3.34 ммоль) в виде бледно-желтой жидкости.

ЖХМС метод F: $[M+Na]^+ = 361.2$, $t_R = 2.70$ мин

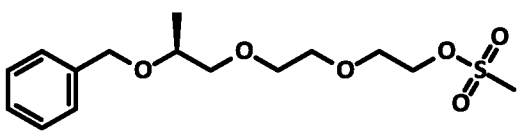
<u>Получение промежуточного соединения 507</u>: 2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]этанол



К раствору 2-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]этокси]тетрагидропирана (1.13 г, 3.34 ммоль) в метаноле (14 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (63 мг, 0.334 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Метанол частично удаляли при пониженном давлении, и реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ до нейтрального значения pH. Добавляли этилацетат, фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]этанола в виде бледно-желтой жидкости, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 255.3$, $t_R = 1.92$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 508</u>: 2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил метансульфонат

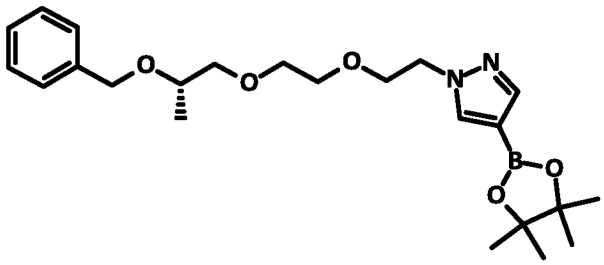


К суспензии 2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]этанола (690 мг, 2.72 ммоль) в дихлорметане (12 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0.57 мл, 4.08 ммоль) и метансульфонилхлорид (0.25 мл, 3.26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой и дихлорметаном.

Фазы разделяли и органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил метансульфоната в виде желтой жидкости, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 333.1$, $t_R = 2.38$ мин

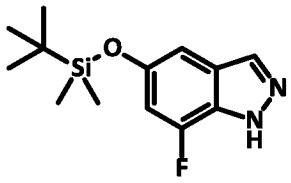
<u>Получение промежуточного соединения 509</u>: 1-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол



К раствору 2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил метансульфоната (873 мг, 2.63 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (392 мг, 2.02 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при КТ добавляли карбонат цезия (1.07 г, 3.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате и добавляли воду. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 1-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 431.3$, $t_R = 2.81$ мин

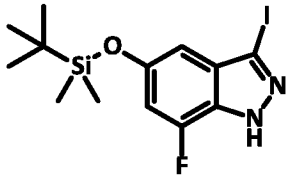
<u>Получение промежуточного соединения 510</u>: трет-бутил-[(7-фтор-1H-индазол-5-ил)окси]-диметилсилан



К раствору 7-фтор-1H-индазол-5-ола (4.85 г, 31.93 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли имидазол (2.609 г, 38.32 ммоль) и *трет*-бутилдиметилхлорсилан (5.29 г, 35.13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и промывали дихлорметаном. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-[(7-фтор-1H-индазол-5-ил)окси]-диметилсилана, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 267.0, t_R = 1.153 мин

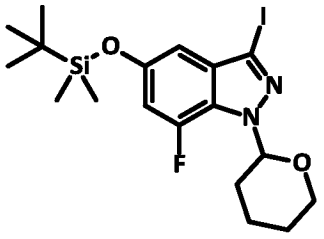
<u>Получение промежуточного соединения 511</u>: трет-бутил-[(7-фтор-3-йод-1H-индазол-5-ил)окси]-диметилсилан



К раствору *трет*-бутил-[(7-фтор-1H-индазол-5-ил)окси]-диметилсилана (6 г, 22.52 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли 1-йодпирролидин-2,5-дион (7.601 г, 33.785 ммоль) в ДМФА (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Добавляли 10% раствор тиосульфата натрия при 0°C, и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя в качестве элюента смесь гептан/этилацетат 90/10 в качестве элюента с получением *трет*-бутил-[(7-фтор-3-йод-1H-индазол-5-ил)окси]-диметилсилана в виде клейкой прозрачной смолы.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 392.9, t_R = 1.316 мин

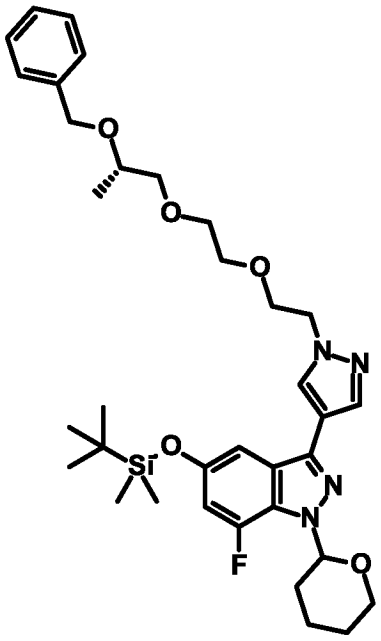
<u>Получение промежуточного соединения 512</u>: трет-бутил-(7-фтор-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксидиметилсилан



К раствору *трет*-бутил-[(7-фтор-3-йод-1H-индазол-5-ил)окси]-диметилсилана (5.34 г, 13.61 ммоль) в дихлорметане (54 мл) добавляли моногидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (518 мг, 2.72 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пиран (3.73 мл, 40.83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением *трет*-бутил-(7-фтор-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксидиметилсилана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M\text{-}THP]^+ = 392.9$, $t_R = 1.577$ мин

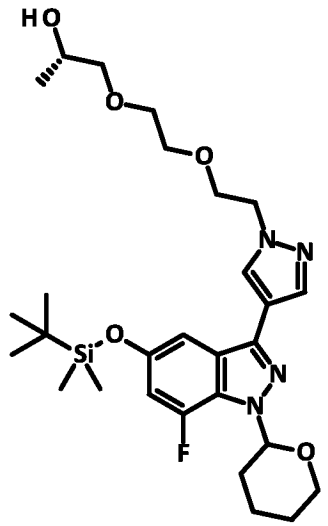
<u>Получение промежуточного соединения 514</u>: [3-[1-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]пиразол-4-ил]-7-фтор-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К дегазированному раствору *трет*-бутил-(7-фтор-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксидиметилсилана (553 мг, 1.16 ммоль), 1-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (промежуточное соединение 509) (956 мг, 1.95 ммоль) и трехзамещенного фосфата калия (737 мг, 3.48 ммоль) в диоксане (32 мл) и воде (1.5 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (67 мг, 0.058 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропилбифенил (55 мг, 0.116 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и фильтрат разбавляли водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением [3-[1-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]пиразол-4-ил]-7-фтор-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде бесцветного вязкого масла.

ЖХМС метод J: $[M+H]^+ = 653.4$, $t_R = 6.00$ мин

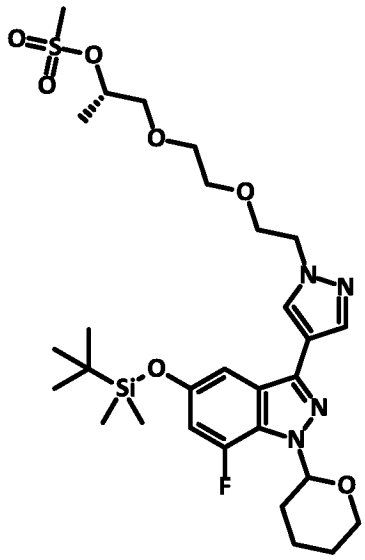
<u>Получение промежуточного соединения 515</u>: (2S)-1-[2-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-7-фтор-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]пропан-2-ол



К раствору [3-[1-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]этил]пиразол-4-ил]-7-фтор-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (326 мг, 0.5 ммоль) в этилацетате (9 мл) при КТ добавляли 10 мас.% палладий на угле (33 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 72 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 0/100, в качестве элюента с получением (2S)-1-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-7-фтор-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]пропан-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 563.3$, $t_R = 3.34$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 516</u>: [(1S)-2-[2-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-7-фтор-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфонат

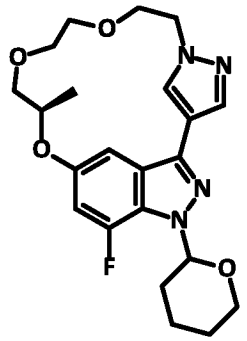


К раствору (2S)-1-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-7-фтор-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]пропан-2-ола (124 мг, 0.22 ммоль) в дихлорметане (2.8 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0.06 мл, 0.44 ммоль) и метансульфонилхлорид (0.02 мл, 0.26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли дополнительные количества триэтиламина (0.012 мл, 0.088 ммоль) и метансульфонилхлорида (0.003 мл, 0.044 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Добавляли дополнительные количества триэтиламина (0.012 мл, 0.088 ммоль) и метансульфонилхлорида (0.003 мл, 0.044 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида аммония и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1S)-2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-7-фтор-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфоната в виде оранжевого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 641.4$, $t_R = 3.51$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 517</u>: (13R)-17-фтор-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-

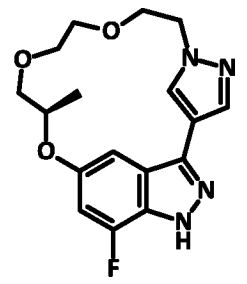
тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (190 мг, 0.585 ммоль) в безводном ДМФА (9 мл) при 65°C по каплям добавляли [(1S)-2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-7-фтор-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфонат (125 мг, 0.195 ммоль) в ДМФА (9 мл). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 1 ч. Реакционной смеси давали охладиться до КТ, фильтровали и промывали этилацетатом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 98/2, в качестве элюента с получением (13R)-17-фтор-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 431.4, t_R = 2.79 мин

<u>Получение соединения примера 88</u>: (13R)-17-фтор-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К раствору (13R)-17-фтор-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-

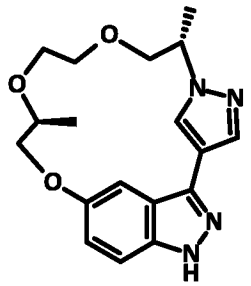
1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена (25 мг, 0.058 ммоль) в метаноле (1 мл) и воде (0.17 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (55 мг, 0.29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром, и сушили с получением (13R)-17-фтор-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 347.3, t_R = 2.13 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 347.3, t_R = 2.13 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8.53 (1H, d, J=0.6 Гц), 8.01 (1H, d, J=0.7 Гц), 7.79 (1H, d, J=1.7 Гц), 6.83 (1H, dd, J=1.9, 11.8 Гц), 4.49 (3H, m), 4.03 (1H, m), 3.87 (1H, dd, J=10.2, 3.7 Гц), 3.73 (5H, m), 3.58 (1H, dd, J=10.2, 2.4 Гц), 1.44 (3H, d, J=6.8 Гц) м.д.

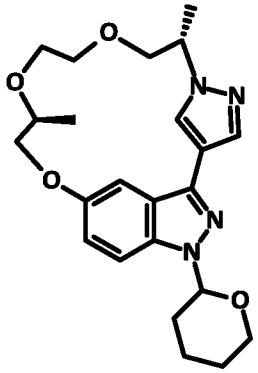
Пример 89: (6S,12S)-6,12-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 89 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 87.

Получение промежуточного соединения 518: (6S,12S)-6,12-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-

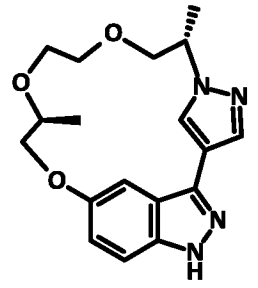
тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К раствору карбоната цезия (539 мг, 1.66 ммоль) в сухом ДМФА (40 мл) при 60°C по каплям добавляли раствор [(2S)-2-[2-[(2S)-2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]этокси]пропил] метансульфоната (352 мг, 0.55 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до КТ, фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением (6S,12S)-6,12-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 427.2, t_R = 2.69 мин

<u>Получение соединения примера 89</u>: (6S,12S)-6,12-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



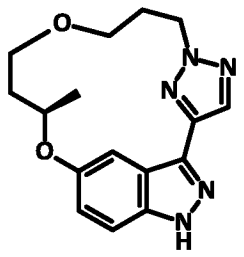
К раствору (6S,12S)-6,12-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена (136 мг, 0.32 ммоль) в метаноле (4 мл) и воде (0.6 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (303 мг, 1.60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ до основного значения pH. Добавляли этилацетат, и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением (6S,12S)-6,12-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде пены.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 343.2, t_R = 2.13 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 343.2, t_R = 2.14 мин

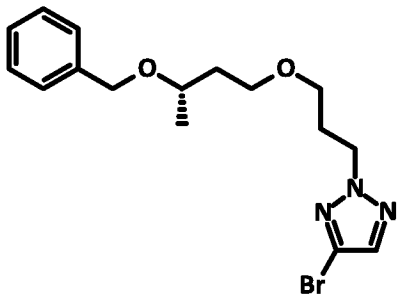
^{1}H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) 12.73 (1H, s), 8.45 (1H, s), 7.83-7.79 (2H, m), 7.39-7.36 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Гц), 4.65-4.58 (1H, m), 4.30 (1H, dd, J=4.4, 13.5 Гц), 4.19 (1H, dd, J=1.4, 13.2 Гц), 3.85-3.53 (7H, m), 1.51 (3H, d, J=6.8 Гц), 1.20 (3H, d, J=6.3 Гц) м.д.

Пример 90: (12R)-12-метил-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



Соединение примера 90 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

<u>Получение промежуточного соединения 519</u>: 2-[3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]пропил]-4-бромтриазол

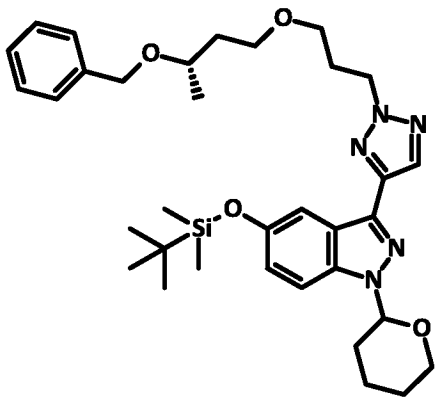


[(3S)-3-бензилоксибутил] 4-метилбензолсульфонат получали в соответствии с такими же методиками, что и [(3R)-3-бензилоксибутил] 4-метилбензолсульфонат (промежуточное соединение 129), исходя из (3S)-бутан-1,3-диола.

К раствору 3-(4-бромтриазол-2-ил)пропан-1-ола (промежуточное соединение 434) (1.17 г, 5.70 ммоль) в безводном ДМФА (30 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (457 мг, 11.418 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин и по каплям добавляли раствор [(3S)-3-бензилоксибутил] 4-метилбензолсульфоната (2.88 г, 8.62 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 65°C. Реакционную смесь гасили путем добавления воды и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли соляным раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением 2-[3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]пропил]-4-бромтриазола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 368.1-370.1, t_R = 3.04 мин

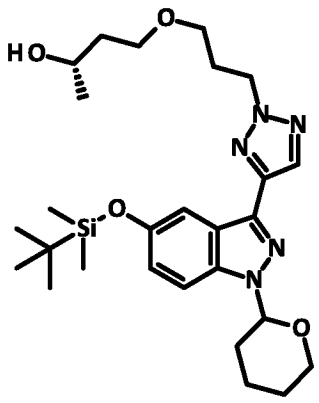
<u>Получение промежуточного соединения 520</u>: [3-[2-[3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]пропил]триазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К дегазированной суспензии 2-[3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]пропил]-4-бромтриазола (1.99 г, 5.62 ммоль), *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (промежуточное соединение 61) (3.35 г, 7.31 ммоль), трехзамещенного фосфата калия (3.58 г, 16.87 ммоль) и XPhos (268 мг, 0.562 ммоль) в диоксане (60 мл) и воде (6 мл), добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (325 мг, 0.281 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч и при КТ в течение 14 ч. Реакционную смесь фильтровали. Добавляли соляной раствор, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением [3-[2-[3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]пропил]триазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 620.4$, $t_R = 3.97$ мин

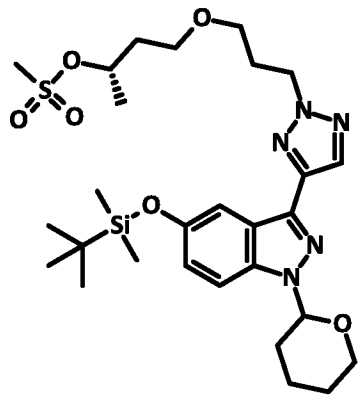
<u>Получение промежуточного соединения 521</u>: (2S)-4-[3-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]пропокси]бутан-2-ол



К раствору [3-[2-[3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]пропил]триазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (2.54 г, 4.11 ммоль) в этилацетате (94 мл) при КТ добавляли 10% палладий на угле (255 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 16 ч и при 50°C в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали этилацетатом. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением (2S)-4-[3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]пропокси]бутан-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 530.3$, $t_R = 3.49$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 522</u>: [(1S)-3-[3-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]пропокси]-1-метилпропил] метансульфонат

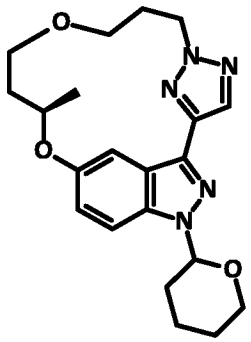


К раствору (2S)-4-[3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]пропокси]бутан-2-ола (1.92 г, 3.63 ммоль) и триэтиламина (1.01 мл, 7.27 ммоль) в сухом дихлорметане (84 мл)

при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (422 мкл, 5.453 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили соляным раствором и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1S)-3-[3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]пропокси]-1-метилпропил] метансульфоната в виде бледно-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 608.3, t_R = 3.58 мин

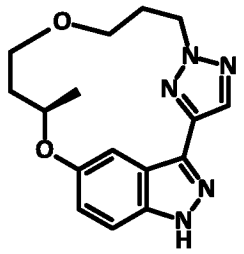
<u>Получение промежуточного соединения 523</u>: (12R)-12-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (4.4 г, 13.51 ммоль) в сухом ДМФА (1.4 л) при 85°C по каплям добавляли [(1S)-3-[3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]пропокси]-1-метилпропил] метансульфонат (2.004 г, 3.379 ммоль) в сухом ДМФА (1 л). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли соляным раствором и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(диизопропиловый эфир/этилацетат (95/5)), от 100/0 до 0/100, в качестве элюента с получением (12R)-12-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 398.2, t_R = 2.90 мин

<u>Получение соединения примера 90</u>: (12R)-12-метил-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



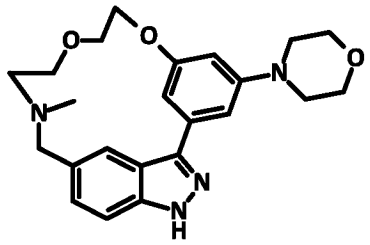
К раствору полученного (12R)-12-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена (81 мг, 0.204 ммоль) в метаноле (10 мл) и воде (1.3 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (194 мг, 1.02 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Смесь разбавляли этилацетатом и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, отфильтровывали и сушили с получением (12R)-12-метил-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 314.2, t_R = 2.24 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 314.3, t_R = 2.25 мин

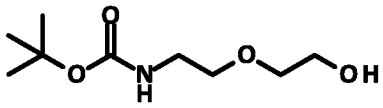
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.04 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.09-8.08 (1H, m), 7.46-7.42 (1H, d, J=9.0 Гц), 6.99-6.96 (1H, dd, J=2.5, 9.0 Гц), 4.72-4.59 (2H, m), 4.48-4.40 (1H, m), 4.12-4.06 (1H, m), 3.78-3.71 (1H, m), 3.60-3.49 (2H, m), 2.48-2.43 (1H, m), 2.37-2.24 (2H, m), 1.44-1.37 (4H, m) м.д.

<u>Пример 91</u>: 13-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,10-диокса-13,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен



Соединение примера 91 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме H.

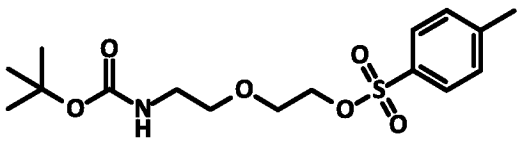
<u>Получение промежуточного соединения 524</u>: трет-бутил N-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]карбамат



К раствору 2-(2-аминоэтокси)этанола (10 мл, 95.11 ммоль) в дихлорметане (475 мл) при 0°C добавляли *трет*-бутоксикарбонил-*трет*-бутилкарбонат (24.03 мл, 104.62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 22 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением *трет*-бутил N-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]карбамата в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод B: $[M\text{-Boc}]^+ = 106.1$, $t_R = 0.407$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 525</u>: 2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этил 4-метилбензолсульфонат

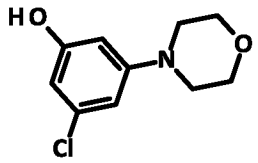


К раствору *трет*-бутил N-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]карбамата (12.7 г, 61.87 ммоль) в дихлорметане (310 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (12.9 мл, 92.8 ммоль) и *п*-толуолсульфонилхлорид (14.15 г, 74.24 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч. К реакционной смеси добавляли воду, и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при

пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 40/60, в качестве элюента с получением 2-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этокси]этил 4-метилбензолсульфоната в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод B: $[M\text{-Boc}]^+ = 260.1$, $t_R = 0.828$ мин

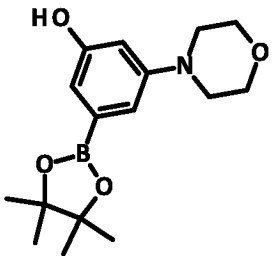
<u>Получение промежуточного соединения 526</u>: 3-хлор-5-морфолинофенол



К смеси 3-бром-5-хлорфенола (10 г, 48.20 ммоль), морфолина (4.43 мл, 50.61 ммоль) и карбоната цезия (62.8 г, 192.8 ммоль) в ДМФА (192 мл) в атмосфере азота добавляли $Pd_2(dba)_3$ (4.41 г, 4.82 ммоль) и XPhos (4.6 г, 9.64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, добавляли воду, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100:0 до 65:35, в качестве элюента с получением 3-хлор-5-морфолинофенола в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+ = 214.1\text{-}216.1$, $t_R = 0.528$ мин

<u>Получение промежуточного соединения 527</u>: 3-морфолино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол

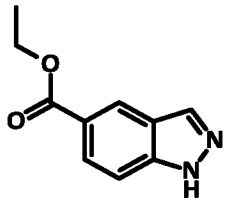


Приготавливали смесь 3-хлор-5-морфолинофенола (1.408 г, 6.59 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1.84 г, 7.24 ммоль), трициклогексилфосфана (185 мг,

0.659 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (181 мг, 0.198 ммоль) и ацетата калия (970 мг, 7.02 ммоль) в DME (10 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 150°C при микроволновом облучении в течение 1.5 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали через набивку целита и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100:0 до 60:40, в качестве элюента с получением 3-морфолино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+ = 306.2$, $t_R = 0.689$ мин

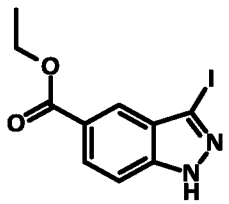
<u>Получение промежуточного соединения 528</u>: этил 1H-индазол-5-карбоксилат



К раствору 1H-индазол-5-карбоновой кислоты (15 г, 92.51 ммоль) в этаноле (278 мл) добавляли серную кислоту (4.93 мл, 92.51 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли этилацетатом. Полученный в результате осадок растирали с этилацетатом, отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с получением этил 1H-индазол-5-карбоксилата в виде бледно-желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+ = 191.1$, $t_R = 0.532$ мин

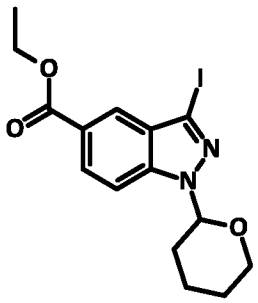
<u>Получение промежуточного соединения 529</u>: этил 3-йод-1H-индазол-5-карбоксилат



N-Йодсукцинимид (21.86 г, 97.14 ммоль) добавляли к раствору этил 1H-индазол-5-карбоксилата (15 г, 92.51 ммоль) в ДМФА (278 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч, затем гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали соляным раствором, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с гептаном, отфильтровывали и сушили с получением этил 3-йод-1H-индазол-5-карбоксилата в виде светло-коричневого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+ = 317.0$, $t_R = 0.743$ мин

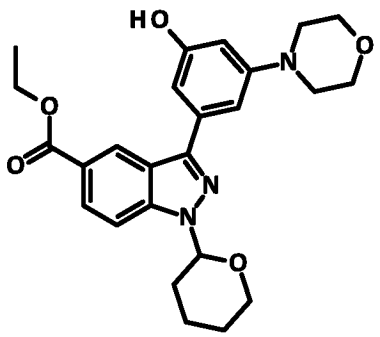
<u>Получение промежуточного соединения 530</u>: этил 3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-карбоксилат



К раствору 3-йод-1H-индазол-5-карбоксилата (18.1 г, 57.26 ммоль) в дихлорметане (172 мл) добавляли гидрат этил 4-метилбензолсульфоновой кислоты (1.09 г, 5.73 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пиран (15.71 мл, 171.78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением этил 3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-карбоксилата в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+ = 401.0$, $t_R = 1.07$ мин

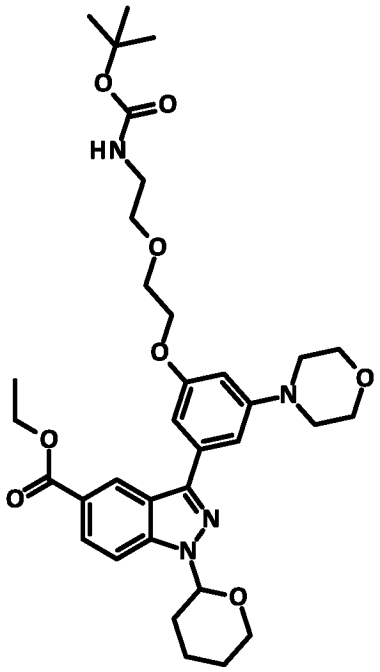
<u>Получение промежуточного соединения 531</u>: этил 3-(3-гидрокси-5-морфолинофенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-карбоксилат



К смеси этил 3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-карбоксилата (2 г, 4.997 ммоль), 3-морфолино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (промежуточное соединение 527) (1.98 г, 6.49 ммоль) и триэтиламина (2.050 мл, 14.991 ммоль) в диоксане (37.5 мл) и воде (12.5 мл) в атмосфере азота добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (289 мг, 0.250 ммоль) и XPhos (238 мг, 0.500 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением этил 3-(3-гидрокси-5-морфолинофенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-карбоксилата в виде бледно-белого твердого вещества.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+ = 452.2$, $t_R = 0.957$ мин

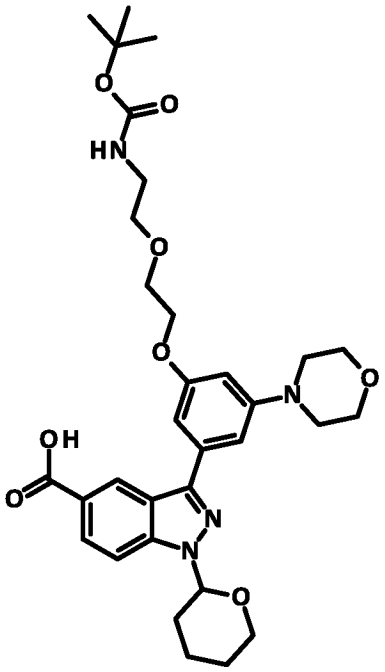
<u>Получение промежуточного соединения 532</u>: этил 3-[3-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]-5-морфолинофенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-карбоксилат



Смесь этил 3-(3-гидрокси-5-морфолинофенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-карбоксилата (2 г, 4.42 ммоль), 2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этокси)этил 4-метилбензолсульфоната (промежуточное соединение 525) (2.38 г, 6.64 ммоль) и карбоната цезия (2.88 г, 8.85 ммоль) в ДМФА (33 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси гептан/этилацетат, от 100/0 до 0/100, в качестве элюента с получением этил 3-[3-[2-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]-5-морфолинофенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-карбоксилата в виде желтоватого масла.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+ = 639.3$, $t_R = 1.213$ мин

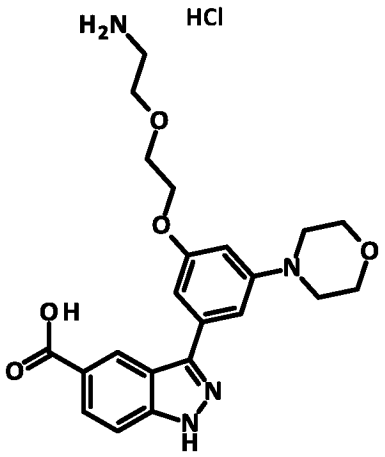
<u>Получение промежуточного соединения 533</u>: 3-[3-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]-5-морфолинофенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-карбоновая кислота



К раствору 3-[3-[2-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]-5-морфолинофенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-карбоксилата (950 мг, 1.48 ммоль) в ТГФ (4 мл) и воде (1 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (305 мг, 7.43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь подкисляли с помощью 1 н. раствора HCl до pH 6 и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением 3-[3-[2-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]-5-морфолинофенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-карбоновой кислоты в виде желтой пены.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+ = 611.3$, $t_R = 1.944$ мин

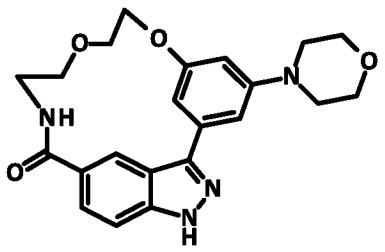
<u>Получение промежуточного соединения 534</u>: гидрохлорид 3-[3-[2-(2-аминоэтокси)этокси]-5-морфолинофенил]-1H-индазол-5-карбоновой кислоты



3-[3-[2-[2-(*Трет*-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]-5-морфолинофенил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-карбоновую кислоту (780 мг, 1.277 ммоль) в растворе хлороводорода (4М в диоксане) (12 мл) перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и упаривали совместно с гептаном с получением гидрохлорида 3-[3-[2-(2-аминоэтокси)этокси]-5-морфолинофенил]-1Н-индазол-5-карбоновой кислоты в виде кремового твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС метод В: $[M+H]^+$ = 427.2, t_R = 0.392 мин

<u>Получение промежуточного соединения 535</u>: 4-(морфолин-4-ил)-7,10-диокса-13,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-14-он

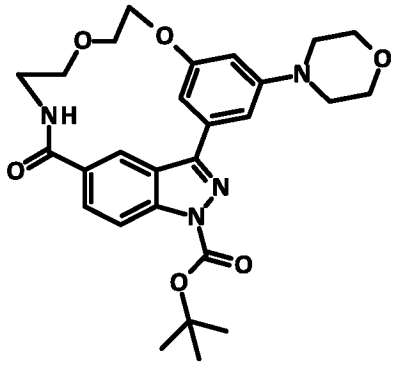


К раствору HBTU (2.39 г, 6.31 ммоль) в DMA (440 мл) добавляли DIPEA (7.5 мл, 42.12 ммоль) и затем по каплям добавляли гидрохлорид 3-[3-[2-(2-аминоэтокси)этокси]-5-морфолинофенил]-1Н-индазол-5-карбоновой кислоты (975 мг, 2.106 ммоль) в DMA (190 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Добавляли 30% раствор аммиака в воде (6 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Растворитель упаривали при

пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 97/3, в качестве элюента с получением 4-(морфолин-4-ил)-7,10-диокса-13,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-14-она в виде кремового твердого вещества.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 409.2, t_R = 0.592 мин

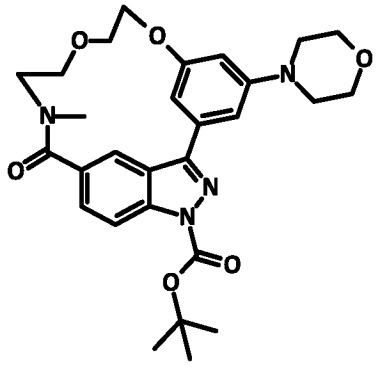
<u>Получение промежуточного соединения 536</u>: трет-бутил 4-(морфолин-4-ил)-14-оксо-7,10-диокса-13,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-19-карбоксилат



К раствору 4-(морфолин-4-ил)-7,10-диокса-13,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-14-она (180 мг, 0.441 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и DMA (1 мл) добавляли 4-(диметиламино)пиридин (11 мг, 0.088 ммоль) и ди-*трет*-бутил дикарбонат (106 мг, 0.485 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 99/1, в качестве элюента с получением *трет*-бутил-4-(морфолин-4-ил)-14-оксо-7,10-диокса-13,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-19-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод B: $[M+H]^+$ = 509.2, t_R = 0.984 мин

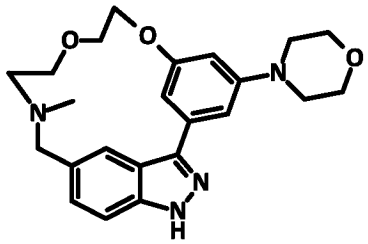
<u>Получение промежуточного соединения 537</u>: трет-бутил 13-метил-4-(морфолин-4-ил)-14-оксо-7,10-диокса-13,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-19-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил 4-(морфолин-4-ил)-14-оксо-7,10-диокса-13,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-19-карбоксилата (272 мг, 0.535 ммоль) в сухом ДМФА (13 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (26 мг, 0.669 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин и добавляли йодметан (37 мкл, 0.589 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Добавляли воду, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента с получением *трет*-бутил 13-метил-4-(морфолин-4-ил)-14-оксо-7,10-диокса-13,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-19-карбоксилата в виде бежевого твердого вещества.

ЖХМС метод C: $[M+H]^+$ = 523.4, t_R = 4.01 мин

<u>Получение соединения примера 91</u>: 13-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,10-диокса-13,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен



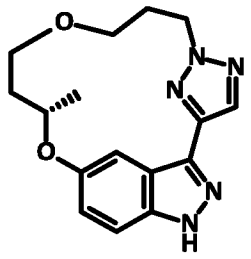
К перемешиваемой смеси *трет*-бутил 13-метил-4-(морфолин-4-ил)-14-оксо-7,10-диокса-13,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-19-карбоксилата (11 мг, 0.026 ммоль) в диоксане (0.5 мл) в атмосфере азота добавляли раствор тетрахлорида титана (1М в дихлорметане) (26 мкл, 0.026 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 5 мин, затем добавляли алюмогидрид лития (3 мг, 0.078 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили 1М раствором NaOH. Смесь разбавляли этилацетатом и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 99/1, в качестве элюента с получением 13-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,10-диокса-13,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаена в виде пены.

ЖХМС метод E: $[M+H]^+$ = 409.1, t_R = 1.835 мин

ЖХМС метод D: $[M+H]^+$ = 409.1, t_R = 3.871 мин

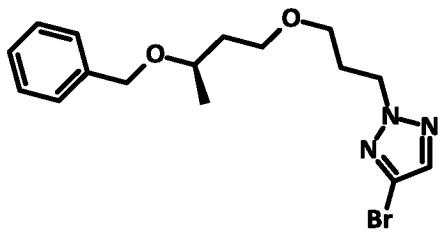
^{1}H ЯМР (300 МГц, d6-ДМСО) 13.00 (s, J = 3.7 Гц, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.14 (d, J = 6.4 Гц, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.32 (t, J = 3.7 Гц, 2H), 3.81 – 3.71 (m, J = 4.7 Гц, 6H), 3.69 (s, 2H), 3.61 (brt, J = 4.0 Гц, 2H), 3.14 (t, J = 4.5 Гц, 4H), 2.60 (brs, 2H), 2.42 (m, 3H) м.д.

Пример 92: (12S)-12-метил-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



Соединение примера 92 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

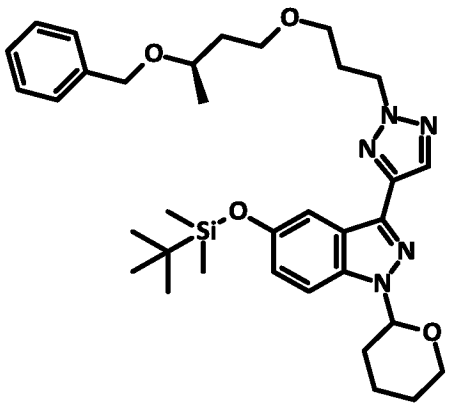
Получение промежуточного соединения 538: 2-[3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропил]-4-бромтриазол



К раствору 3-(4-бромтриазол-2-ил)пропан-1-ола (промежуточное соединение 434) (951 мг, 4.61 ммоль) в безводном ДМФА (25 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (369 мг, 9.234 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, затем по каплям добавляли раствор [(3R)-3-бензилоксибутил] 4-метилбензолсульфоната (промежуточное соединение 129) (2.27 г, 6.79 ммоль) в сухом ДМФА (15 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при 65°C в течение 24 ч и затем при КТ в течение 72 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, элюируя смесями циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением 2-[3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропил]-4-бромтриазола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 368.1-370.1, t_R = 3.04 мин

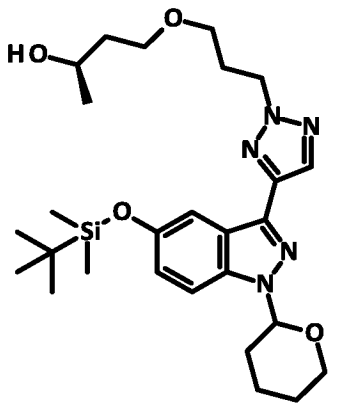
<u>Получение промежуточного соединения 539</u>: [3-[2-[3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропил]триазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К дегазированной суспензии 2-[3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропил]-4-бромтриазола (1.25 г, 3.39 ммоль), *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (промежуточное соединение 61) (2.02 г, 4.41 ммоль), трехзамещенного фосфата калия (2.16 г, 10.19 ммоль) и XPhos (162 мг, 0.34 ммоль) в диоксане (36 мл) и воде (3.6 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (197 мг, 0.170 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч и затем при КТ в течение 14 ч. Реакционную смесь отфильтровали и фильтрат разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением [3-[2-[3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропил]триазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде желтого масла.

ЖХМС метод J: $[M+H]^+$= 620.4, t_R = 6.39 мин

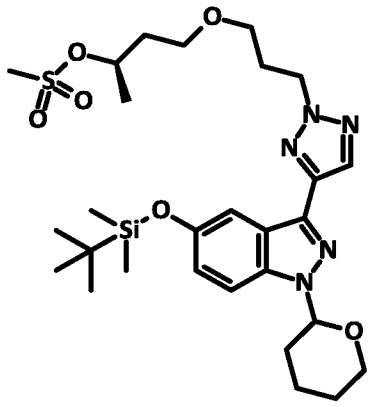
<u>Получение промежуточного соединения 540</u>: (2R)-4-[3-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]пропокси]бутан-2-ол



К раствору [3-[2-[3-[(3R)-3-бензилоксибутокси]пропил]триазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (1.569 г, 2.535 ммоль) в этилацетате (70 мл) при КТ добавляли 10% палладий на угле (157 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 50°C в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали, затем промывали этилацетатом. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, элюируя смесями циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением (2R)-4-[3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]пропокси]бутан-2-ола в виде очень бледного желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 530.4, t_R = 3.53 мин

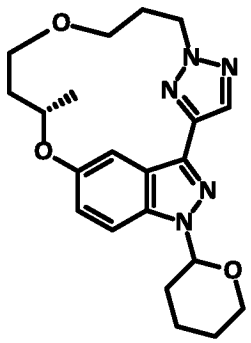
<u>Получение промежуточного соединения 541</u>: [(1R)-3-[3-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]пропокси]-1-метилпропил] метансульфонат



К раствору (2R)-4-[3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]пропокси]бутан-2-ола (1.179 г, 2.229 ммоль) и триэтиламина (0.62 мл, 4.458 ммоль) в сухом дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (259 мкл, 3.344 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1R)-3-[3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]пропокси]-1-метилпропил] метансульфоната в виде бледно-розового масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 608.3, t_R = 3.58 мин

<u>Получение промежуточного соединения 542</u>: (12S)-12-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен

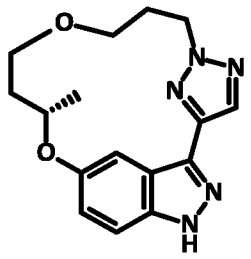


К суспензии карбоната цезия (2.74 г, 8.41 ммоль) в сухом ДМФА (800 мл) при 85°C по каплям добавляли [(1R)-3-[3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]пропокси]-1-метилпропил] метансульфонат (1.27 г, 2.10 ммоль) в сухом ДМФА (850 мл). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 72 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и этилацетатом. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/диизопропиловый эфир (3-1)), от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением (12S)-12-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде белого клейкого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 398.4, t_R = 2.88 мин

<u>Получение соединения примера 92</u>: (12S)-12-метил-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



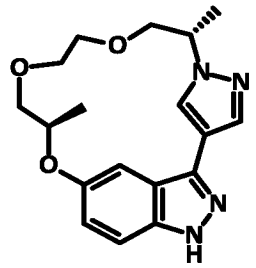
К раствору (12S)-12-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена (216 мг, 0.544 ммоль) в метаноле (27 мл) и воде (3.5 мл) при КТ добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (517 мг, 2.720 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем медленного добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$, и затем разбавляли этилацетатом. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, затем соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из диизопропилэтилового эфира с получением (12S)-12-метил-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 314.3, t_R = 2.19 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 314.3, t_R = 2.18 мин

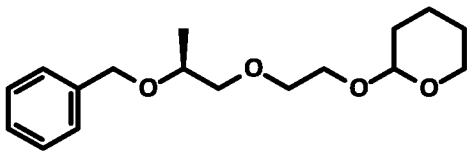
^{1}H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) 13.04 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.08 (1H, m), 7.47-7.43 (1H, d, J=8.76 Гц), 6.99-9.96 (1H, dd, J=2.5, 8.9 Гц), 4.72-4.59 (2H, m), 4.47-4.40 (1H, m), 4.12-4.06 (1H, m), 3.78-3.71 (1H, m), 3.60-3.49 (2H, m), 2.49-2.43 (1H, m), 2.40-2.23 (2H, m), 1.45-1.36 (4H, m) м.д.

Пример 93: (6S,13R)-6,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 93 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

Получение промежуточного соединения 543: 2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]тетрагидропиран

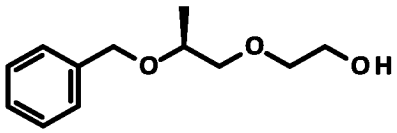


К раствору (2S)-2-бензилоксипропан-1-ола (промежуточное соединение 104) (3.45 г, 20.78 ммоль) в ДМФА (88 мл) порциями добавляли гидрид натрия (60 % дисперсия в минеральном масле) (2.08 г, 31.17 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем добавляли 2-(2-бромэтокси)тетрагидропиран (9.4 мл, 62.35 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C в течение ночи. Добавляли дополнительные количества гидрида натрия (60 % дисперсия в минеральном масле) (1.04 г, 15.59 ммоль) и 2-(2-бромэтокси)тетрагидропирана (4.7 мл, 31.18 ммоль) при КТ. Реакционную смесь нагревали при 55 °C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили водой, затем частично концентрировали при пониженном давлении. Добавляли этилацетат и воду, фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом.

Органический слой промывали водой, 10 % водным раствором хлорида лития и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]тетрагидропирана в виде бледно-желтой жидкости.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) d 7.40-7.27 (m, 5H), 4.69-4.65 (m, 3H), 3.93-3.87 (m, 2H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.66-3.59 (m, 2H), 3.56-3.49 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.67-1.51 (m, 4H), 1.22 (dd, J = 1.3, 6.4 Гц, 3H) м.д.

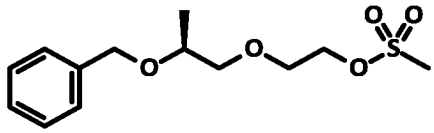
<u>Получение промежуточного соединения 544</u>: 2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этанол



К раствору 2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]тетрагидропирана (1.13 г, 3.84 ммоль) в метаноле (80 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (73 мг, 0.38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Метанол частично упаривали при пониженном давлении и реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Добавляли этилацетат, слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением 2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этанола в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 7.38-7.30 (m, 5H), 4.67 (d, J = 11.7 Гц, 1H), 4.60 (d, J = 11.7 Гц, 1H), 3.79-3.73 (m, 3H), 3.64-3.51 (m, 4H), 2.00 (s, 1H), 1.23 (d, J = 6.7 Гц, 3H) м.д.

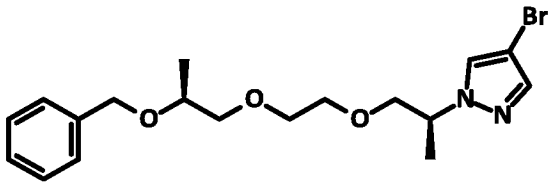
Получение промежуточного соединения 545: 2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этил метансульфонат



К раствору 2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этанола (350 мг, 1.67 ммоль) в дихлорметане (8 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0.46 мл, 3.34 ммоль) и метансульфонилхлорид (0.16 мл, 2.13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1.5 ч. Добавляли воду и дихлорметан, и слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем насыщенным раствором хлорида аммония. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этил метансульфоната в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 289.1$, $t_R = 2.36$ мин

Получение промежуточного соединения 546: 1-[(1S)-2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]-1-метилэтил]-4-бромпиразол

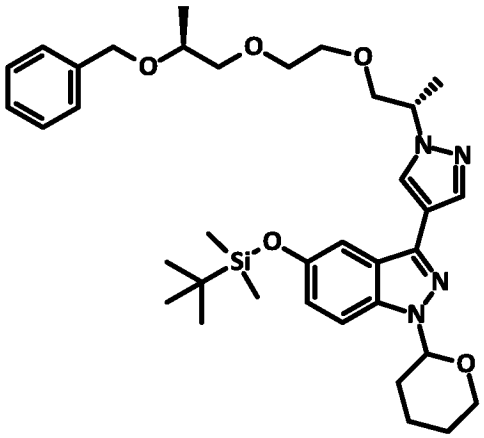


К раствору 2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этил метансульфоната (250 мг, 1.22 ммоль) в сухом ДМФА (3 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (73 мг, 1.83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин и добавляли раствор 2-[(2S)-2-(бензилокси)пропокси]этил метансульфоната (457 мг, 1.59 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (73 мг, 1.83 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и добавляли этилацетат. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои

сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 1-[(1S)-2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]-1-метилэтил]-4-бромпиразола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 397.3-399.3, t_R = 2.87 мин

<u>Получение промежуточного соединения 547</u>: [3-[1-[(1S)-2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]-1-метилэтил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан

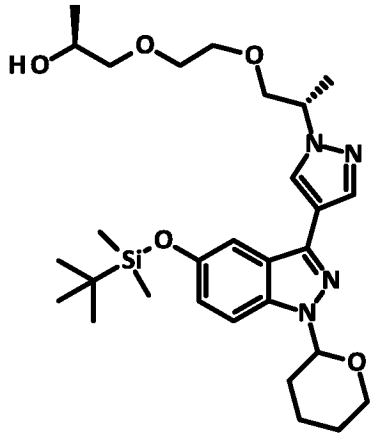


К суспензии 1-[(1S)-2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]-1-метилэтил]-4-бромпиразола (152 мг, 0.38 ммоль) в диоксане (2.3 мл) и воде (0.2 мл) добавляли *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан (228 мг, 0.50 ммоль) и трехзамещенный фосфат калия (242 мг, 1.14 ммоль). Реакционную смесь дегазировали путем продувки аргоном в течение 10 мин, затем добавляли тетракис(трифенилфосфин) палладий(0) (22 мг, 0.02 ммоль) и Xphos (18 мг, 0.04 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли водой и этилацетатом. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением [3-

[1-[(1S)-2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]-1-метилэтил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 649.4, t_R = 3.77 мин

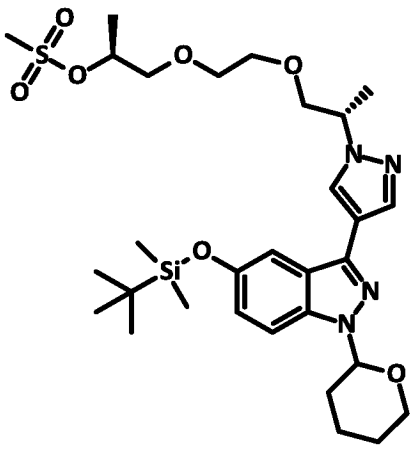
<u>Получение промежуточного соединения 548</u>: (2S)-1-[2-[(2S)-2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]этокси]пропан-2-ол



К суспензии [3-[1-[(1S)-2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]-1-метилэтил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (143 мг, 0.22 ммоль) в этаноле (2 мл) в атмосфере аргона добавляли палладий на древесном угле 10% (2 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 ч. Смесь фильтровали через набивку целита и промывали этанолом и этилацетатом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением (2S)-1-[2-[(2S)-2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]этокси]пропан-2-ола в виде светло-коричневого масла. Этот продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 559.5, t_R = 3.31 мин

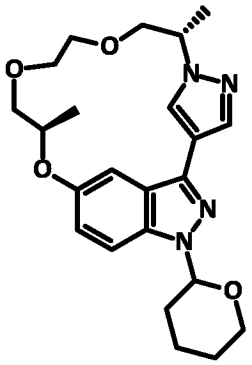
<u>Получение промежуточного соединения 549</u>: [(1S)-2-[2-[(2S)-2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфонат



К раствору (2S)-1-[2-[(2S)-2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]этокси]пропан-2-ола (114 мг, 0.20 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (55 мкл, 0.4 ммоль) и метансульфонилхлорид (20 мкл, 0.26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем нагревали до КТ в течение 12 ч. Добавляли воду и дихлорметан, и слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным раствором хлорида аммония. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1S)-2-[2-[(2S)-2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфоната в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 637.5, t_R = 3.46 мин

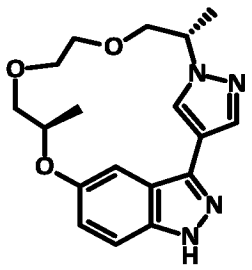
<u>Получение промежуточного соединения 550</u>: (6S,13R)-6,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К раствору карбоната цезия (187 мг, 5.75 ммоль) в сухом ДМФА (15 мл) при 60°C по каплям добавляли раствор [(1S)-2-[2-[(2S)-2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфоната (122 мг, 0.19 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до КТ, фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси диизопропиловый эфир/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением (6S,13R)-6,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 427.5, t_R = 2.68 мин

<u>Получение соединения примера 93</u>: (6S,13R)-6,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К раствору (6S,13R)-6,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-

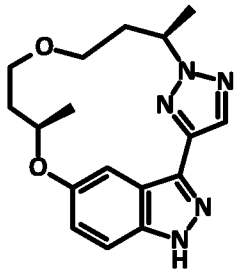
1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена (27 мг, 0.063 ммоль) в метаноле (1.1 мл) и воде (0.2 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (60 мг, 0.317 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 65 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ, элюируя смесью циклогексан/этилацетат 40/60 с получением (6S,13R)-6,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 343.3, t_R = 2.09 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 343.3, t_R = 2.09 мин

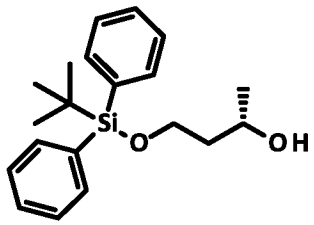
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8.48 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.92 (1H, d, *J* = 2.3 Гц), 7.34 (1H, dd, *J* = 8.8, 0.8 Гц), 7.09 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Гц), 4.72-4.64 (1H, m), 4.54-4.43 (1H, m), 3.92 (1H, dd, *J* = 10.4, 2.4 Гц), 3.88-3.83 (1H, m), 3.95-3.55 (6H, m), 1.65 (3H, d, *J* = 6.6 Гц), 1.45 (3H, d, *J* = 6.6 Гц) м.д.

Пример 94: (6R,12R)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



Соединение примера 94 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

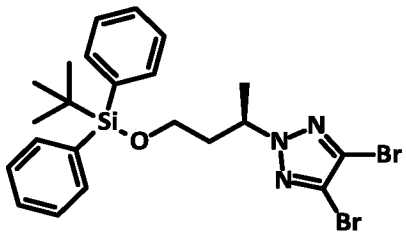
Получение промежуточного соединения 551: (2S)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]оксибутан-2-ол



К раствору (3S)-бутан-1,3-диола (1.80 г, 20 ммоль) и имидазола (2.72 г, 40 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли *трет*-бутил(хлор)дифенилсилан (5.19 мл, 20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Растворители упаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором хлорида аммония. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением (2S)-4-[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксибутан-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 329.2, t_R = 3.33 мин

<u>Получение промежуточного соединения 552</u>: трет-бутил-[(3R)-3-(4,5-дибромтриазол-2-ил)бутокси]-дифенилсилан

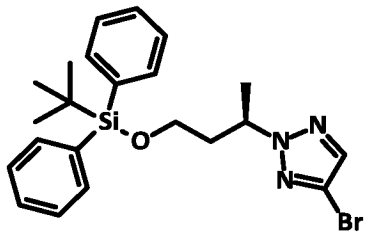


К раствору 4,5-дибром-2H-триазола (3.57 г, 15.73 ммоль), (2S)-4-[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксибутан-2-ола (5.17 г, 15.73 ммоль) и трифенилфосфина (6.19 г, 23.60 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор DIAD (4.63 мл, 23.60 ммоль) в ТГФ (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин и затем при КТ в течение 3 ч. Добавляли этилацетат и воду, и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, затем соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением *трет*-бутил-[(3R)-3-(4,5-дибромтриазол-2-ил)бутокси]-дифенилсилана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод M: $[M+H]^+$= 4.91, t_R = 538.1 мин

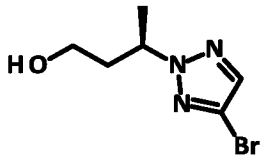
Получение промежуточного соединения 553: [(3R)-3-(4-бромтриазол-2-ил)бутокси]-трет-бутилдифенилсилан



К раствору *трет*-бутил-[(3R)-3-(4,5-дибромтриазол-2-ил)бутокси]-дифенилсилана (7.50 г, 13.95 ммоль) в ТГФ (70 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 M раствор в ТГФ) (12.9 мл, 16.74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и этилацетат, и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(3R)-3-(4-бромтриазол-2-ил)бутокси]-*трет*-бутилдифенилсилана в виде бледно-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод M: $[M-Ph+H]^+$= 380.3-382.2, t_R = 5.16 мин

Получение промежуточного соединения 554: (3R)-3-(4-бромтриазол-2-ил)бутан-1-ол

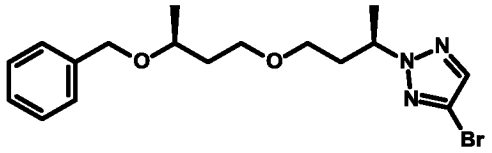


К раствору [(3R)-3-(4-бромтриазол-2-ил)бутокси]-*трет*-бутилдифенилсилана (6.21 г, 13.55 ммоль) в ТГФ (70 мл) при 0°C по каплям добавляли TBAF (1.0 M раствор в ТГФ) (16.3 мл, 16.26 ммоль). Реакционную

смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и этилацетат, и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением (3R)-3-(4-бромтриазол-2-ил)бутан-1-ола в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 220.1-222.1, t_R = 1.63 мин

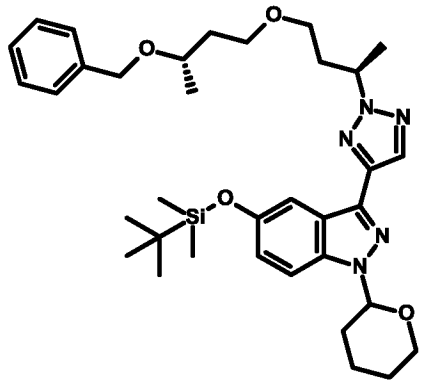
<u>Получение промежуточного соединения 555</u>: 2-[(1R)-3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]-1-метилпропил]-4-бромтриазол



К суспензии гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (527 мг, 13.177 ммоль) в ДМФА (15 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор (3R)-3-(4-бромтриазол-2-ил)бутан-1-ола (1.45 г, 6.589 ммоль) в ДМФА (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем нагревали до КТ в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли раствор [(3S)-3-бензилоксибутил] 4-метилбензолсульфоната (3.30 г, 9.88 ммоль) в ДМФА (25 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем нагревали до 65°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и разбавляли этилацетатом. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 2-[(1R)-3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]-1-метилпропил]-4-бромтриазола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 382.3-384.3, t_R = 3.18 мин

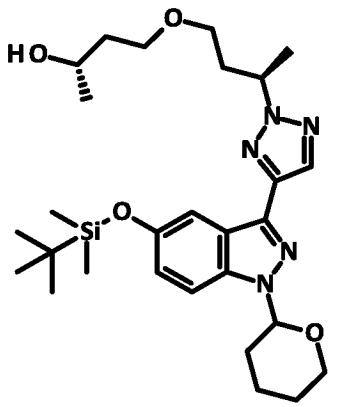
<u>Получение промежуточного соединения 556</u>: [3-[2-[(1R)-3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]-1-метилпропил]триазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К суспензии *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (1.30 г, 2.84 ммоль), 2-[(1R)-3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]-1-метилпропил]-4-бромтриазола (724 мг, 1.89 ммоль), XPhos (90 мг, 0.189 ммоль) и трехзамещенного фосфата калия (1.206 г, 5.68 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (1 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)-палладий(0) (110 мг, 0.095 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением [3-[2-[(1R)-3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]-1-метилпропил]триазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод M: $[M+H]^+$= 634.4, t_R = 5.93 мин

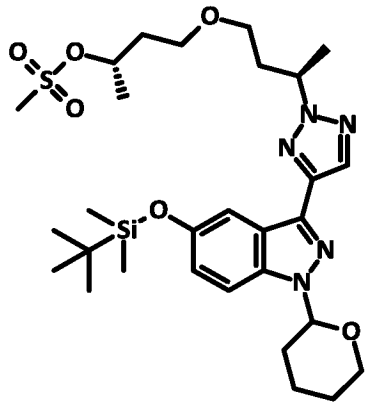
<u>Получение промежуточного соединения 557</u>: (2S)-4-[(3R)-3-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]бутокси]бутан-2-ол



К раствору [3-[2-[(1R)-3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]-1-метилпропил]триазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (577 мг, 0.910 ммоль) в этилацетате (10 мл) в атмосфере аргона добавляли $Pd(OH)_2/C$ (58 мг, 5 мас.%). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 20 ч, затем нагревали до 50°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали через набивку целита, промывали этанолом. Растворители упаривали при пониженном давлении с получением (2S)-4-[(3R)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]бутокси]бутан-2-ола в виде бледно-серого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод M: $[M+H]^+$= 544.3, t_R = 4.33 мин

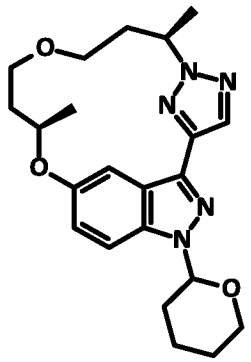
<u>Получение промежуточного соединения 558</u>: [(1S)-3-[(3R)-3-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]бутокси]-1-метилпропил] метансульфонат



К раствору (2S)-4-[(3R)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]бутокси]бутан-2-ола (439 мг, 0.807 ммоль) и триэтиламина (224 мкл, 1.615 ммоль) в дихлорметане (6 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (94 мкл, 1.21 ммоль) в дихлорметане (2.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и дихлорметан, и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1S)-3-[(3R)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]бутокси]-1-метилпропил] метансульфоната в виде бледно-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод M: $[M+H]^+$= 622.5, t_R = 4.80 мин

<u>Получение промежуточного соединения 559</u>: (6R,12R)-6,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен

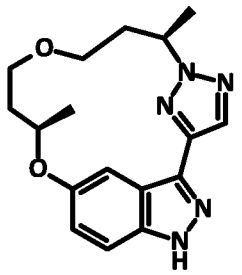


К суспензии карбоната цезия (530 мг, 1.628 ммоль) в ДМФА (300 мл) при 85°C по каплям добавляли [(1S)-3-[(3R)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]бутокси]-1-метилпропил] метансульфонат (549 мг, 0.807 ммоль) в ДМФА (500 мл). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между этилацетатом и водой.

Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/диизопропиловый эфир (3/1)), от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением (6R,12R)-6,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 412.4, t_R = 3.14 мин

<u>Получение соединения примера 94</u>: (6R,12R)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



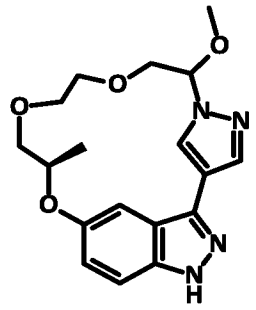
К раствору (6R,12R)-6,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена (65 мг, 0.158 ммоль) в метаноле (6.66 мл) и воде (1.33 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (150 мг, 0.790 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Растворители упаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с диизопропиловым эфиром с получением (6R,12R)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод J: $[M+H]^+$= 328.3, t_R = 3.40 мин

ЖХМС метод N: $[M+H]^+$= 328.3, t_R = 3.35 мин

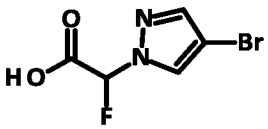
^{1}H ЯМР (400 МГц, d6 ДМСО) δ 13.05 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.44 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 6.97 (dd, J = 2.3, 9.1 Гц, 1H), 4.70-4.61 (m, 2H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.58-3.48 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.63 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 1.39 (d, J = 6.0 Гц, 4H) м.д.

Пример 95: (13R)-6-метокси-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 95 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

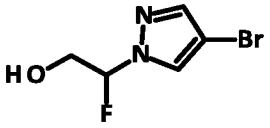
Получение промежуточного соединения 560: 2-(4-бромпиразол-1-ил)-2-фторуксусная кислота



К раствору 4-бром-1H-пиразола (700 мг, 4.79 ммоль) в ДМФА (35 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (421 мг, 10.54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C, затем добавляли этил 2-бром-2-фторацетат (0.62 мл, 5.27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили и pH доводили до pH 1 с помощью 1M раствором хлористоводородной кислоты. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-(4-бромпиразол-1-ил)-2-фторуксусной кислоты в виде кремового твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 223.0-225.0, t_R = 1.60 мин

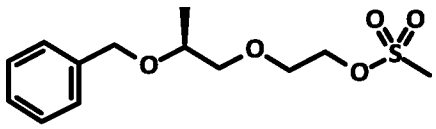
<u>Получение промежуточного соединения 561</u>: 2-(4-бромпиразол-1-ил)-2-фторэтанол



К раствору 2-(4-бромпиразол-1-ил)-2-фторуксусной кислоты (825 мг, 3.7 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли боран-диметилсульфид (1 М раствор в Ме-ТГФ) (7.4 мл, 7.4 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь гасили метанолом при 0°С, затем добавляли воду и этилацетат. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 2-(4-бромпиразол-1-ил)-2-фторэтанола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 209.0-211.0, t_R = 1.55 мин

<u>Получение промежуточного соединения 562</u>: 2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этил метансульфонат

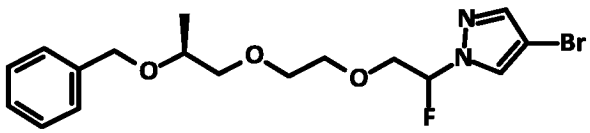


К раствору 2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этанола (460 мг, 2.19 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°С добавляли триэтиламин (0.61 мл, 4.38 ммоль) и метансульфонилхлорид (0.22 мл, 2.85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли воду и дихлорметан, и фазы разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным раствором хлорида аммония. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном

давлении с получением 2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этил метансульфоната в виде желтой жидкости.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 289.2, t_R = 2.30 мин

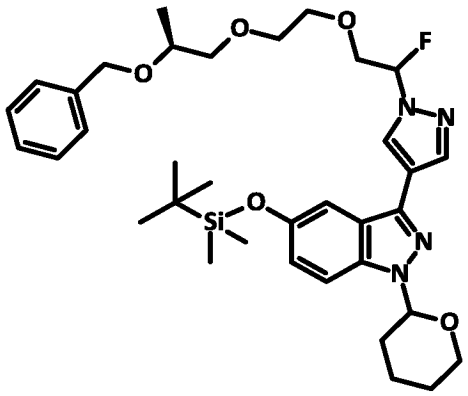
<u>Получение промежуточного соединения 563</u>: 1-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]-1-фторэтил]-4-бромпиразол



К раствору 2-(4-бромпиразол-1-ил)-2-фторэтанола (386 мг, 1.85 ммоль) в сухом ДМФА (4 мл) при 0 °C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (111 мг, 2.78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин, затем добавляли раствор 2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этил метансульфоната (622 мг, 2.16 ммоль) в сухом ДМФА (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 1-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]-1-фторэтил]-4-бромпиразола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+Na]^+$ = 423.2-425.2, t_R = 2.88 мин

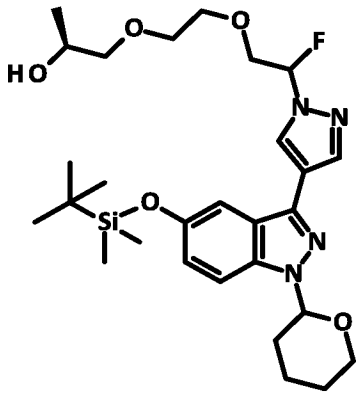
<u>Получение промежуточного соединения 564</u>: [3-[1-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]-1-фторэтил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К суспензии 1-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]-1-фторэтил]-4-бромпиразола (364 мг, 0.91 ммоль) в диоксане (5.25 мл) и воде (0.25 мл) добавляли *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан (583 мг, 1.27 ммоль) и трехзамещенный фосфат калия (579 мг, 2.73 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин и добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (53 мг, 0.046 ммоль) и Xphos (43 мг, 0.091 ммоль). Реакционную смесь нагревали при микроволновом облучении в течение 2 ч. Смесь охлаждали до КТ и фильтровали через набивку целита. Фильтрат разбавляли водой и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением [3-[1-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]-1-фторэтил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 653.4, t_R = 3.76 мин

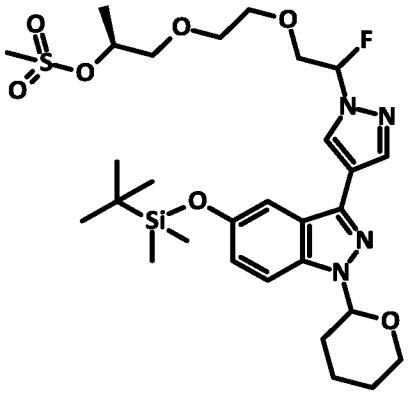
<u>Получение промежуточного соединения 565</u>: (2S)-1-[2-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2-фторэтокси]этокси]пропан-2-ол



К раствору [3-[1-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]-1-фторэтил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (491 мг, 0.75 ммоль) в этилацетате (14 мл) при КТ добавляли 10 мас.% палладий на угле (50 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-1-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2-фторэтокси]этокси]пропан-2-ола в виде бледно-черного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 563.4, t_R = 3.37 мин

<u>Получение промежуточного соединения 566</u>: [(1S)-2-[2-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2-фторэтокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфонат

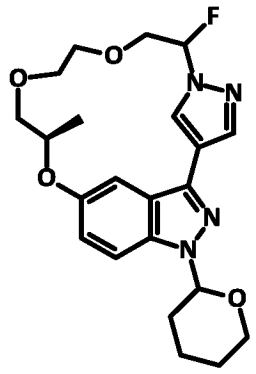


К раствору (2S)-1-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2-фторэтокси]этокси]пропан-2-ола (365 мг, 0.65 ммоль) в дихлорметане (8 мл) добавляли триэтиламин (0.18 мл, 1.3 ммоль) и метансульфонилхлорид (0.06 мл, 0.78 ммоль). Реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч. Добавляли дополнительные количества триэтиламина (0.09 мл, 0.65 моль) и метансульфонилхлорида (0.03 мл, 0.39 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида аммония, затем соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1S)-2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2-фторэтокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфоната в виде коричневого вязкого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 641.5, t_R = 3.52 мин

<u>Получение промежуточного соединения 567</u>: (13R)-6-фтор-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен

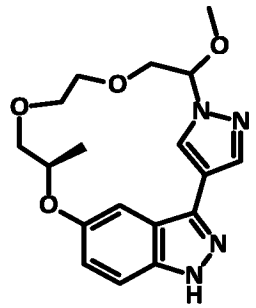


К суспензии карбоната цезия (585 мг, 1.8 ммоль) в ДМФА (200 мл) при 85 °С по каплям добавляли [(1S)-2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2-фторэтокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфонат (385 мг, 0.6 ммоль) в ДМФА (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при 85°С в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный в результате остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси

циклогексан/(этилацетат/этанол (3/1)), от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением (13R)-6-фтор-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде желтого вязкого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 431.4, t_R = 2.75/2.79 мин

<u>Получение соединения примера 95</u>: (13R)-6-метокси-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



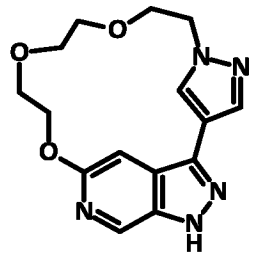
К раствору (13R)-6-фтор-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена (126 мг, 0.29 ммоль) в метаноле (4.9 мл) и воде (0.86 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (278 мг, 1.47 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 65 °C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента. Полученное в результате твердое вещество растирали с диизопропиловым эфиром, отфильтровывали и сушили с получением (13R)-6-метокси-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 359.3, t_R = 2.05 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 359.3, t_R = 2.01 мин

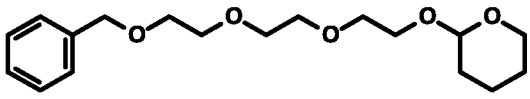
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.92 (0.6H, s), 8.71 (0.4H, s), 8.19 (0.6H, d, J=1.8 Гц), 8.14 (0.6H, s), 8.04 (0.4H, s), 7.79 (0.4H, d, J=2.1 Гц), 7.38 (1H, m), 7.11 (1H, m), 5.52 (0.4H, m), 5.49 (0.6H, m), 4.59 (0.6H, m), 4.33 (0.4H, m), 4.26 (0.6H, dd, J=2.2, 10.9 Гц), 4.07 (0.4H, m), 4.01-3.52 (8H, m), 3.43 (1.7H, s), 3.33 (1.3H, s), 1.47 (1.3H, d, J=6.9 Гц), 1.43 (1.7H, d, J=6.9 Гц) м.д.

Пример 96: 8,11,14-триокса-4,5,16,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 96 получали в соответствии с путем синтеза, описанным ниже.

Получение промежуточного соединения 568: 2-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]тетрагидропиран

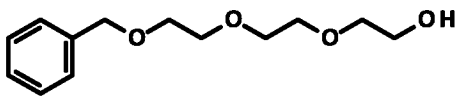


К перемешиваемому раствору 2-(2-бензилоксиэтокси)этанола (5 г, 25.5 ммоль) в ДМФА (50 мл) порциями добавляли гидрид натрия (60 % дисперсия в минеральном масле) (3.06 г, 76.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем добавляли 2-(2-бромэтокси)тетрагидропиран (11.6 мл, 76.5 ммоль) в ДМФА (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли водой и этилацетатом. Органический слой промывали водой, 10 % водным раствором хлорида лития и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением 2-

[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]тетрагидропирана в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 7.38-7.27 (m, 5H), 4.58 (t, J=3.2 Гц, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.77-3.68 (m, 2H), 3.58-3.53 (m, 6H), 3.51-3.39 (m, 3H), 1.73-1.57 (m, 3H), 1.47-1.42 (m, 6H) м.д.

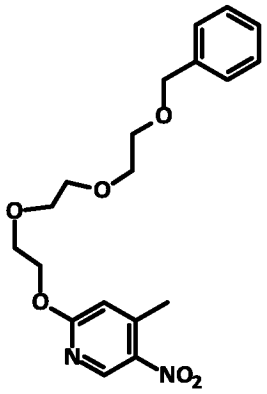
<u>Получение промежуточного соединения 569</u>: 2-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]тетрагидропиран



К раствору 2-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]тетрагидропирана (11 г, 33.9 ммоль) в метаноле (80 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (484 мг, 2.55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Метанол частично упаривали при пониженном давлении. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ до основного значения pH и добавляли этилацетат. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 0/100, в качестве элюента с получением 2-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]тетрагидропирана в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 241.2, t_R = 1.81 мин

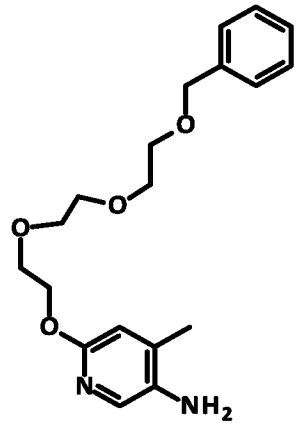
<u>Получение промежуточного соединения 570</u>: 2-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]-4-метил-5-нитропиридин



К смеси 2-хлор-4-метил-5-нитропиридина (1.14 г, 6.61 ммоль) и 2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этанола (1.9 г, 7.93 ммоль) в сухом толуоле (3.3 мл) в атмосфере аргона добавляли карбонат цезия (3.02 г, 9.25 ммоль), $Pd(dba)_2$ (76 мг, 0.13 ммоль) и рац-BINAP (247 мг, 0.40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита, промывали водой и этилацетатом. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смесь циклогексан/этилацетат 50/50 в качестве элюента с получением 2-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]-4-метил-5-нитропиридина в виде красного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 377.3, t_R = 2.83 мин

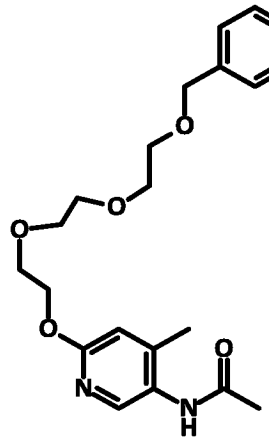
<u>Получение промежуточного соединения 571</u>: 6-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]-4-метилпиридин-3-амин



К раствору 2-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]-4-метил-5-нитропиридина (2.26 г, 6.01 ммоль) в этаноле (48 мл) и воде (12 мл) в атмосфере аргона добавляли хлорид аммония (3.18 г, 60.1 ммоль) и железо (3.36 г, 60.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Добавляли дихлорметан и воду, и смесь фильтровали через гидрофобную колонку. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол 95/5 в качестве элюента с получением 6-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]-4-метилпиридин-3-амина в виде красного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 347.3, t_R = 1.66 мин

<u>Получение промежуточного соединения 572</u>: N-[6-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]-4-метил-3-пиридил]ацетамид

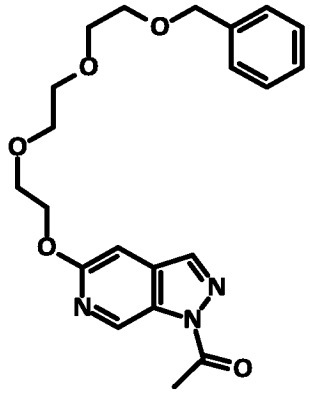


К раствору 6-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]-4-метилпиридин-3-амина (1.31 г, 3.79 ммоль) в дихлорметане (7 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (1.57 мл, 11.37 ммоль) и затем уксусный ангидрид (640 мкл, 6.81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и дихлорметан. Органические фазы разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением N-[6-[2-[2-(2-

бензилоксиэтокси)этокси]этокси]-4-метил-3-пиридил]ацетамида в виде коричневого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 389.3, t_R = 2.14 мин

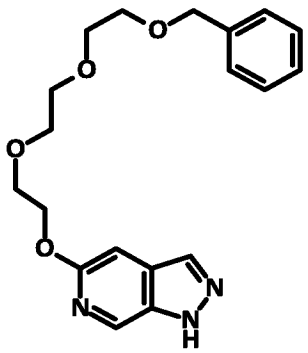
<u>Получение промежуточного соединения 573</u>: 1-[5-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил]этанон



Раствор N-[6-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]-4-метил-3-пиридил]ацетамида (1.64 г, 4.23 ммоль), ацетата калия (623 мг, 6.36 ммоль) и уксусного ангидрида (1.84 мл, 19.5 ммоль) в толуоле (20 мл) при 75 °C перемешивали в течение 10 мин. Добавляли *трет*-бутилнитрит (1.57 мл, 6.36 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и добавляли этилацетат и воду. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 1-[5-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил]этанона в виде коричневого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 400.2, t_R = 2.63 мин

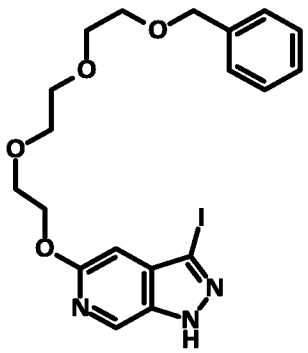
<u>Получение промежуточного соединения 574</u>: 5-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин



К перемешиваемой суспензии 1-[5-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил]этанона (2.34 г, 5.86 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли аммиак (4М раствор в метаноле) (10.3 мл, 41.05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 0/100, в качестве элюента с получением 5-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]-1H-пиразоло[3,4-c]пиридина в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 358.3, t_R = 2.10 мин

<u>Получение промежуточного соединения 575</u>: 5-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]-3-йод-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин

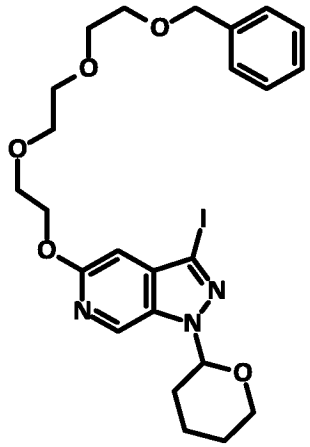


К раствору 5-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]-1H-пиразоло[3,4-c]пиридина (569 мг, 1.59 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли *N*-йодсукцинимид (430 мг, 1.91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении при 100°C в течение 30 мин. Реакционную смесь частично упаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой и этилацетатом. Фазы разделяли. Органический слой промывали насыщенным

раствором тиосульфата натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 5-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]-3-йод-1H-пиразоло[3,4-c]пиридина в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 484.2, t_R = 2.50 мин

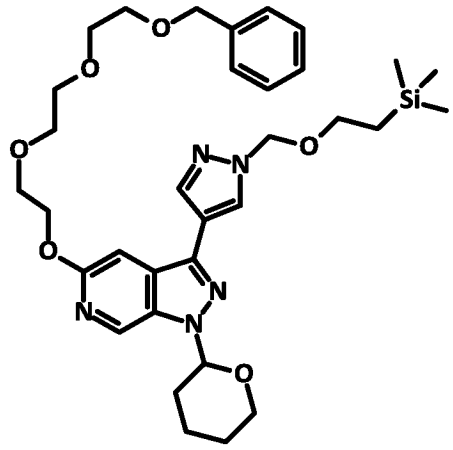
<u>Получение промежуточного соединения 576</u>: 5-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-c]пиридин



К раствору 5-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]-3-йод-1H-пиразоло[3,4-c]пиридина (910 мг, 1.88 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (179 мг, 0.94 ммоль) и затем 3,4-дигидро-2H-пиран (0.31 мл, 3.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем нагревали до 50°C в течение 1 ч. Добавляли метансульфоновую кислоту (0.036 мл, 0.56 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором $NaHCO_3$ и дихлорметаном. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением 5-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-c]пиридина в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 568.2, t_R = 3.11 мин

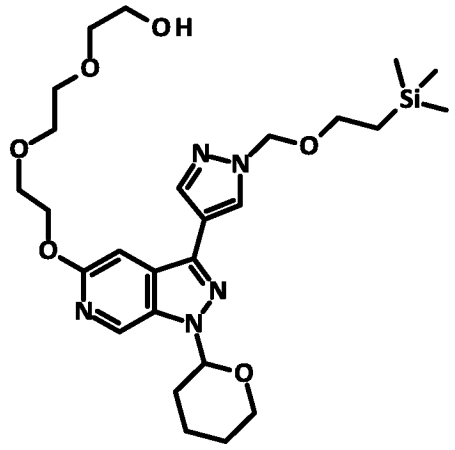
<u>Получение промежуточного соединения 577</u>: 2-[[4-[5-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-с]пиридин-3-ил]пиразол-1-ил]метокси]этилтриметилсилан



К суспензии 5-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-с]пиридина (592 мг, 1.04 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (1 мл) добавляли триметил-[2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]метокси]этил]силан (440 мг, 1.36 ммоль) и трехзамещенный фосфат калия (661 мг, 3.12 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 15 мин, затем добавляли тетракис(трифенилфосфин) палладий(0) (60 мг, 0.05 ммоль) и Xphos (50 мг, 0.10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и затем добавляли этилацетат и воду. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смесь циклогексан/этилацетат 50/50 в качестве элюента с получением 2-[[4-[5-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-с]пиридин-3-ил]пиразол-1-ил]метокси]этилтриметилсилана в виде желтого масла.

ЖХМС метод I: $[M+H]^+$= 638.3, t_R = 2.78 мин

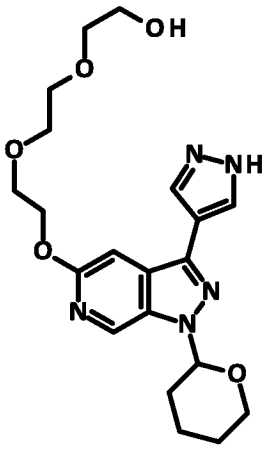
<u>Получение промежуточного соединения 578</u>: 2-[2-[2-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этанол



Раствор 2-[[4-[5-[2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этокси]-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-c]пиридин-3-ил]пиразол-1-ил]метокси]этилтриметилсилана (700 мг, 1.1 ммоль) в EtOAc (10 мл) продували аргоном, затем добавляли гидроксид палладия (13 мг, 0.11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 60°C в течение 24 часов. Перемешивание прекращали и реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат упаривали в вакууме с получением 2-[2-[2-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этанола в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 548.4, t_R = 2.80 мин

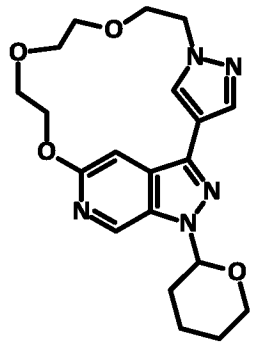
<u>Получение промежуточного соединения 579</u>: 2-[2-[2-[3-(1H-пиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этанол



К раствору 2-[2-[2-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этанола (510 мг, 0.93 ммоль) в ТГФ (4 мл) при КТ добавляли TBAF (1 М раствор в ТГФ) (1.86 мл, 1.86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Добавляли TBAF (1М раствор в ТГФ) (1.86 мл, 1.86 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 48 ч. Добавляли дополнительное количество TBAF (1 М раствор в ТГФ) (0.9 мл, 0.9 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смесь дихлорметан/метанол 90/10 в качестве элюента с получением 2-[2-[2-[3-(1H-пиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этанола в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 418.2, t_R = 1.86 мин

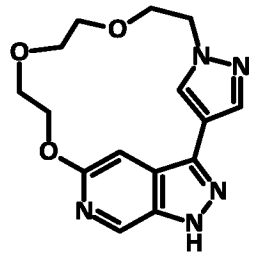
<u>Получение промежуточного соединения 580</u>: 19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,16,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К раствору 2-[2-[2-[3-(1H-пиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этанола (20 мг, 0.048 ммоль) и триэтиламина (27 мкл, 0.192 ммоль) в дихлорметане (1.4 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (11 мкл, 0.144 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ, элюируя смесью диизопропиловый эфир/этилацетат/этанол 6/3/1 с получением 19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,16,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 400.1, t_R = 2.05 мин

<u>Получение соединения примера 96</u>: 8,11,14-триокса-4,5,16,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К раствору 19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,16,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена (8 мг, 0.020 ммоль) в метаноле (350 мкл) и воде (50 мкл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (19 мг, 0.100 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли

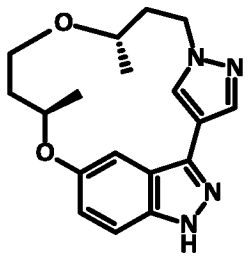
дихлорметаном и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ, используя смесь дихлорметан/метанол 95/5 в качестве элюента с получением 8,11,14-триокса-4,5,16,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 316.3, t_R = 1.44 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 316.3, t_R = 1.48 мин

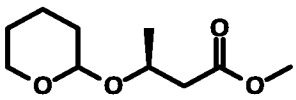
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 10.27 (1H, br. s), 8.65 (1H, d, *J* = 1.2 Гц), 8.61 (1H, d, *J* = 0.5 Гц), 8.04 (1H, d, *J* = 1.2 Гц), 8.03 (1H, d, *J* = 0.5 Гц), 4.58-4.54 (2H, m), 4.51-4.47 (2H, m), 3.98-3.94 (2H, m), 3.89-3.85 (2H, m), 3.77-3.71 (4H, m) м.д.

Пример 97: (8S,12R)-8,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



Соединение примера 97 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме E.

Получение промежуточного соединения 581: метил (3S)-3-тетрагидропиран-2-илоксибутаноат

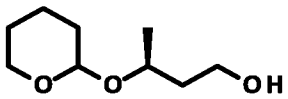


К раствору (S)-метил 3-гидроксибутаноата (4.72 г, 40 ммоль) и DHP (5.47 мл, 60 ммоль) в диэтиловом эфире (40 мл) при 0°C добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (761 мг, 4 ммоль). Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Остаток разбавляли

насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента с получением метил (3S)-3-тетрагидропиран-2-илоксибутаноата в виде бесцветной жидкости.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.76-4.71 (t, *J* = 3.0 Гц, 0H), 4.31-4.17 (m, 1H), 3.96-3.83 (m, 1H), 3.71-3.69 (m, 3H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 2.71-2.60 (dd, *J* = 6.9, 15.1 Гц, 1H), 2.46-2.42 (dd, *J* = 6.0, 15.6 Гц, 1H), 1.90-1.49 (m, 7H), 1.32-1.22 (m, 3H) м.д.

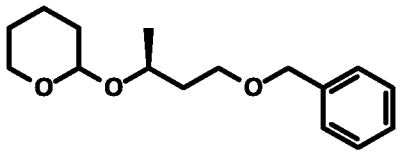
<u>Получение промежуточного соединения 582</u>: (3S)-3-тетрагидропиран-2-илоксибутан-1-ол



К раствору $LiAlH_4$ (1M раствор в ТГФ) (32.84 мл, 32.84 ммоль) при 0°C по каплям добавляли метил (3S)-3-тетрагидропиран-2-илоксибутаноат (6.64 г, 32.84 ммоль) в безводном ТГФ (66 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили при 0°C путем добавления воды (1.24 мл) в 10 мл ТГФ, 15% водного раствора гидроксида натрия (1.24 мл) и воды (3.72 мл). После перемешивания при КТ в течение 30 мин, осадок отфильтровывали на набивке целита и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением (3S)-3-тетрагидропиран-2-илоксибутан-1-ола в виде бесцветной жидкости.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.74-4.59 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 1H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.91-3.80 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 1H), 1.86-1.50 (m, 8H), 1.33-1.19 (m, 3H) м.д.

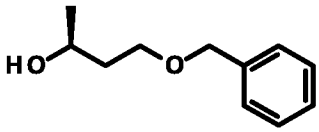
<u>Получение промежуточного соединения 583</u>: 2-[(1S)-3-бензилокси-1-метилпропокси]тетрагидропиран



К суспензии гидрида натрия (60 % дисперсия в минеральном масле) (780 мг, 19.5 ммоль) в безводном ДМФА (5 мл) при 0°C по каплям добавляли (3S)-3-тетрагидропиран-2-илоксибутан-1-ол (2.61 г, 15 ммоль) в безводном ДМФА (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, затем по каплям добавляли бензилбромид (2.68 мл, 22.5 ммоль) в ДМФА (5 мл). Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь гасили путем добавления воды и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением 2-[(1S)-3-бензилокси-1-метилпропокси]тетрагидропирана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+Na]^+$ = 287.2, t_R = 2.89 мин

<u>Получение промежуточного соединения 584</u>: (2S)-4-бензилоксибутан-2-ол

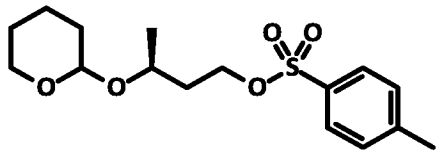


К раствору 2-[(1S)-3-бензилокси-1-метилпропокси]тетрагидропирана (3.86 г, 14.6 ммоль) в метаноле (35 мл) и воде (5 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (13.89 г, 73.02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и затем при 60°C в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Остаток разбавляли этилацетатом. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали

соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением (2S)-4-бензилоксибутан-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 181.2, t_R = 2.00 мин

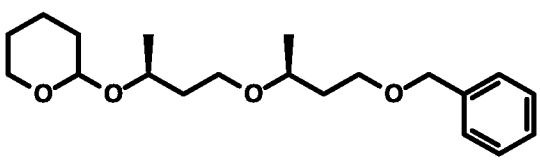
<u>Получение промежуточного соединения 585</u>: [(3S)-3-тетрагидропиран-2-илоксибутил]-4-метил бензолсульфонат



К раствору (3S)-3-тетрагидропиран-2-илоксибутан-1-ола (871 мг, 5.00 ммоль), триэтиламина (1.394 мл, 10 ммоль) и DMAP (31 мг, 0.25 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C порциями добавляли *п*-толуолсульфонилхлорид (1.24 г, 6.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением [(3S)-3-тетрагидропиран-2-илоксибутил] 4-метилбензолсульфоната в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$=не обнаружено, t_R = 2.83 мин

<u>Получение промежуточного соединения 586</u>: 2-[(1S)-3-[(1S)-3-бензилокси-1-метилпропокси]-1-метилпропокси]тетрагидропиран

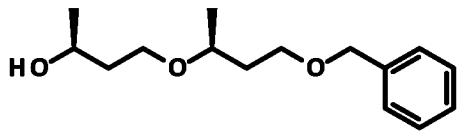


К суспензии гидрида натрия (60 % дисперсия в минеральном масле) (450 мг, 11.25 ммоль) в безводном ДМФА (5 мл) при 0°C по каплям добавляли (2S)-4-

бензилоксибутан-2-ол (1.352 г, 7.5 ммоль) в ДМФА (5 мл). После 30 мин выдерживания при КТ, по каплям добавляли [(3S)-3-тетрагидропиран-2-илоксибутил]-4-метил бензолсульфонат (1.642 г, 5 ммоль) в ДМФА (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщенным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением 2-[(1S)-3-[(1S)-3-бензилокси-1-метилпропокси]-1-метилпропокси]тетрагидропирана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+Na]^+ = 359.2$, $t_R = 3.14$ мин

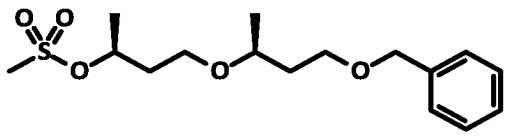
<u>Получение промежуточного соединения 587</u>: (2S)-4-[(1S)-3-бензилокси-1-метилпропокси]бутан-2-ол



К раствору 2-[(1S)-3-[(1S)-3-бензилокси-1-метилпропокси]-1-метилпропокси]тетрагидропирана (880 мг, 2.62 ммоль) в метаноле (35 мл) и воде (5 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (2.487 г, 13.08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и затем при 60°C в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Остаток разбавляли этилацетатом. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением (2S)-4-[(1S)-3-бензилокси-1-метилпропокси]бутан-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+ = 253.2$, $t_R = 2.35$ мин

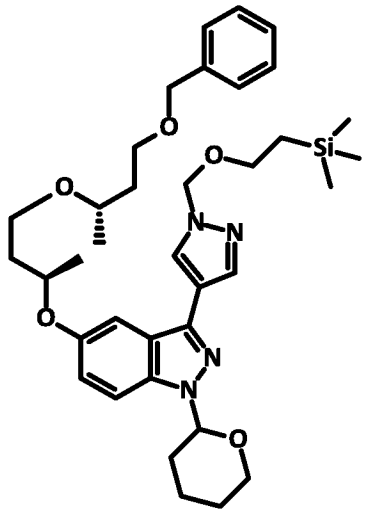
<u>Получение промежуточного соединения 588</u>: [(1S)-3-[(1S)-3-бензилокси-1-метилпропокси]-1-метилпропил] метансульфонат



К раствору (2S)-4-[(1S)-3-бензилокси-1-метилпропокси]бутан-2-ола (635 мг, 2.52 ммоль) и триэтиламина (702 мкл, 5.03 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (292 мкл, 3.78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением [(1S)-3-[(1S)-3-бензилокси-1-метилпропокси]-1-метилпропил] метансульфоната в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 331.2, t_R = 2.70 мин

<u>Получение промежуточного соединения 589</u>: 2-[[4-[5-[(1R)-3-[(1S)-3-бензилокси-1-метилпропокси]-1-метилпропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]метокси]этилтриметилсилан

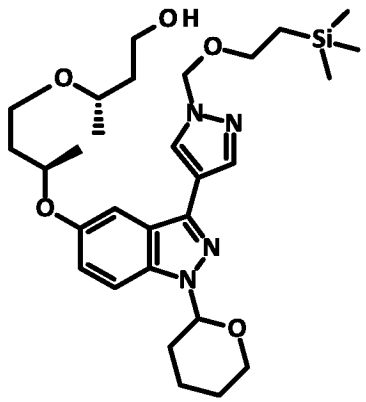


К раствору 1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ола (950 мг, 2.29 ммоль) в

ДМФА (20 мл) добавляли карбонат цезия (1.12 г, 3.44 ммоль) и [(1S)-3-[(1S)-3-бензилокси-1-метилпропокси]-1-метилпропил] метансульфонат (833 мг, 2.52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате и добавляли воду. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением 2-[[4-[5-[(1R)-3-[(1S)-3-бензилокси-1-метилпропокси]-1-метилпропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]метокси]этилтриметилсилана в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 649.4, t_R = 3.76 мин

<u>Получение промежуточного соединения 590</u>: (3S)-3-[(3R)-3-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ил]оксибутокси]бутан-1-ол

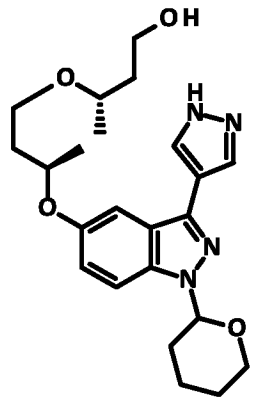


К раствору 2-[[4-[5-[(1R)-3-[(1S)-3-бензилокси-1-метилпропокси]-1-метилпропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]метокси]этилтриметилсилана (1.32 г, 2.03 ммоль) в этаноле (10 мл) при КТ добавляли гидроксид палладия на угле (132 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 50°C в течение 36 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/этилацетат, от 100/0 до 20/80, в качестве элюента

с получением (3S)-3-[(3R)-3-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ил]оксибутокси]бутан-1-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 559.3, t_R = 3.22 мин

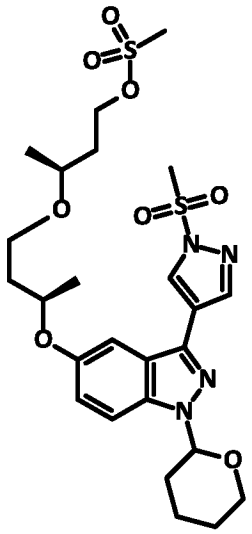
<u>Получение промежуточного соединения 591</u>: (3S)-3-[(3R)-3-[3-(1H-пиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибутокси]бутан-1-ол



К раствору (3S)-3-[(3R)-3-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ил]оксибутокси]бутан-1-ола (970 мг, 1.74 ммоль) в ТГФ (10 мл) при КТ добавляли TBAF (1 М раствор в ТГФ) (3.47 мл, 3.47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением (3S)-3-[(3R)-3-[3-(1H-пиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибутокси]бутан-1-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 429.2, t_R = 2.35 мин

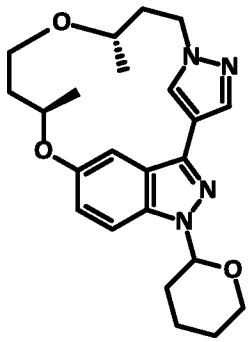
<u>Получение промежуточного соединения 592</u>: [(3S)-3-[(3R)-3-[3-(1-метилсульфонилпиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибутокси]бутил] метансульфонат



К раствору (3S)-3-[(3R)-3-[3-(1H-пиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибутокси]бутан-1-ола (210 мг, 0.49 ммоль) и триэтиламина (273 мкл, 1.96 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (114 мкл, 1.47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли соляным раствором и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(3S)-3-[(3R)-3-[3-(1-метилсульфонилпиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибутокси]бутил] метансульфоната в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 585.2, t_R = 2.88 мин

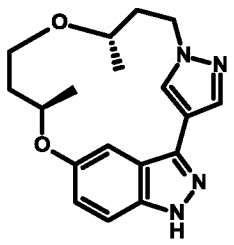
<u>Получение промежуточного соединения 593</u>: (8S,12R)-8,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{1,7,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (797 мг, 2.45 ммоль) в ацетонитриле (125 мл) при 80°C по каплям добавляли [(3S)-3-[(3R)-3-[3-(1-метилсульфонилпиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксибутокси]бутил] метансульфонат (286 мг, 0.49 ммоль) в ацетонитриле (120 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем разбавляли этилацетатом и водой. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол 3/1)), от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением (8S,12R)-8,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 411.2, t_R = 2.84 мин

<u>Получение соединения примера 97</u>: (8S,12R)-8,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



К раствору (8S,12R)-8,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена (190 мг, 0.46 ммоль) в метаноле (7 мл) и воде (1 мл) добавляли

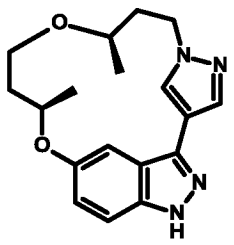
моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (440 мг, 2.31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Остаток разбавляли этилацетатом. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из ацетонитрила, отфильтровывали и сушили с получением (8S,12R)-8,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 327.3, t_R = 2.28 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 327.3, t_R = 2.24 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 12.67 (1H, s), 8.57 (1H, s), 7.66-7.65 (1H, m), 7.39-7.36 (2H, m), 6.92 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 4.49-4.39 (2H, m), 4.32-4.24 (1H, m), 3.75-3.54 (3H, m), 2.51-2.42 (1H, m), 2.22-2.14 (1H, m), 2.04-1.95 (1H, m), 1.42-1.39 (4H, m), 1.22-1.20 (3H, m) м.д.

Пример 98: (8R,12R)-8,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



Соединение примера 98 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме E, следуя таким же методикам синтеза, что и в случае примера 97, исходя из (R)-метил 3-гидроксибутаноата.

К раствору (8R,12R)-8,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена (65 мг, 0.16 ммоль) в метаноле (7 мл) и воде (1 мл) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (151 мг, 0.79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь

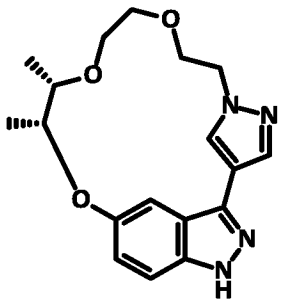
концентрировали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали путем медленного добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Остаток разбавляли этилацетатом. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 94/6, в качестве элюента. Полученное в результате масло кристаллизовали из ацетонитрила, отфильтровывали и сушили с получением (8R,12R)-8,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 327.3, t_R = 2.29 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 327.3, t_R = 2.25 мин

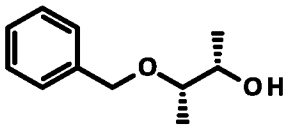
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 12.66-12.64 (1H, m), 8.66 (1H, s), 7.67-7.66 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=2.3 Гц), 7.40-7.37 (1H, m), 6.92 (1H, dd, J=2.5, 8.9 Гц), 4.57-4.41 (2H, m), 4.31-4.24 (1H, m), 3.87-3.83 (2H, m), 3.39-3.28 (1H, m), 2.38-2.21 (3H, m), 1.56-1.48 (1H, m), 1.41 (3H, d, J=6.1 Гц), 1.23-1.21 (3H, m) м.д.

Пример 99: (12S,13R)-12,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 99 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

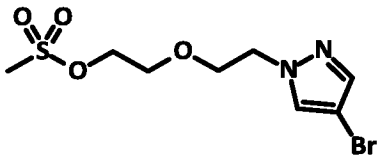
Получение промежуточного соединения 594: (2S,3S)-3-(бензилокси)бутан-2-ол



К раствору (2S,3S)-бутан-2,3-диола (510 мг, 5.66 ммоль) в ДМФА (25 мл) при 0°C порциями добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (226 мг, 5.66 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Затем по каплям добавляли бензилбромид (404 мкл, 3.40 ммоль), и суспензию перемешивали при КТ в течение 16 ч. Добавляли воду, и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смесь циклогексан/этилацетат 75/25 в качестве элюента с получением (2S,3S)-3-(бензилокси)бутан-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = не обнаружено, t_R = 2.01 мин

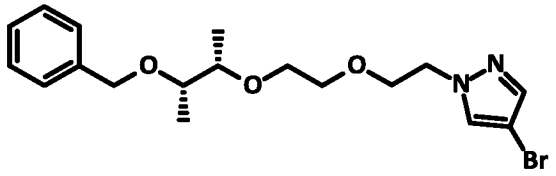
<u>Получение промежуточного соединения 595</u>: 2-[2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)этокси]этил метансульфонат



К суспензии 2-[2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)этокси]этан-1-ола (1.262 г, 5.37 ммоль) в дихлорметане (27 мл) при 0 °C добавляли триэтиламин (1.12 мл, 8.05 ммоль) и метансульфонилхлорид (496 мкл, 6.44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)этокси]этил метансульфоната в виде светло-желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 313.0-315.0, t_R = 1.89 мин

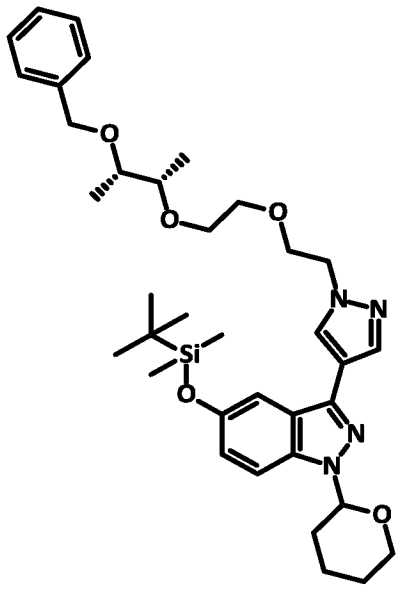
<u>Получение промежуточного соединения 596</u>: 1-[2-[2-[(1S,2S)-2-бензилокси-1-метилпропокси]этокси]этил]-4-бромпиразол



К раствору (2S,3S)-3-(бензилокси)бутан-2-ола (261 мг, 1.45 ммоль) в ДМФА (4.25 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (87 мг, 2.17 ммоль) и 2-[2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)этокси]этил метансульфонат (680 мг, 2.17 ммоль) в ДМФА (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, затем соляным раствором. Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и сушили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем, используя смесь циклогексан/этилацетат 70/30 в качестве элюента с получением 1-[2-[2-[(1S,2S)-2-бензилокси-1-метилпропокси]этокси]этил]-4-бромпиразола в виде светло-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 397.1-399.1, t_R = 2.88 мин

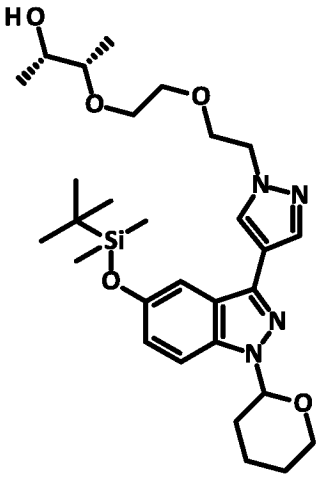
<u>Получение промежуточного соединения 597</u>: [3-[1-[2-[2-[(1S,2S)-2-бензилокси-1-метилпропокси]этокси]этил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К суспензии 1-[2-[2-[(1S,2S)-2-бензилокси-1-метилпропокси]этокси]этил]-4-бромпиразола (428 мг, 1.08 ммоль) в диоксане (4.5 мл) и воде (0.5 мл) добавляли *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан (642 мг, 1.40 ммоль) и трехзамещенный фосфат калия (686 мг, 3.23 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 15 мин, затем добавляли тетракис(трифенилфосфин) палладий(0) (62 мг, 0.05 ммоль) и Xphos (51 мг, 0.11 ммоль). Реакционную смесь нагревали при микроволновом облучении при 90°C в течение 1.5 ч. Реакционную смесь выливали в воду и затем экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем, используя смесь циклогексан/этилацетат 70/30 в качестве элюента с получением [3-[1-[2-[2-[(1S,2S)-2-бензилокси-1-метилпропокси]этокси]этил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде коричневого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 649.4, t_R = 3.77 мин

<u>Получение промежуточного соединения 598</u>: (2S,3S)-3-[2-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]бутан-2-ол

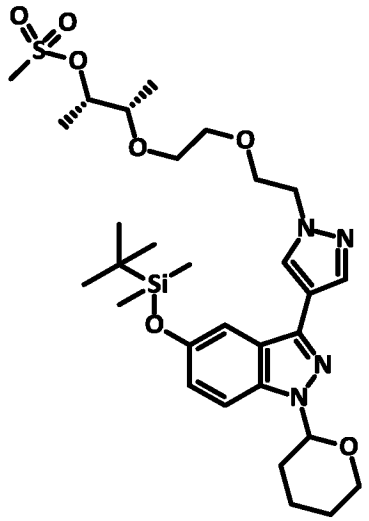


К раствору [3-[1-[2-[2-[(1S,2S)-2-бензилокси-1-метилпропокси]этокси]этил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (430 мг, 0.66 ммоль) в этаноле (5 мл) в

атмосфере аргона добавляли 10 мас.% палладий на угле (43 мг, 0.40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и растворитель упаривали при пониженном давлении с получением (2S,3S)-3-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]бутан-2-ола в виде светло-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 559.5, t_R = 3.32 мин

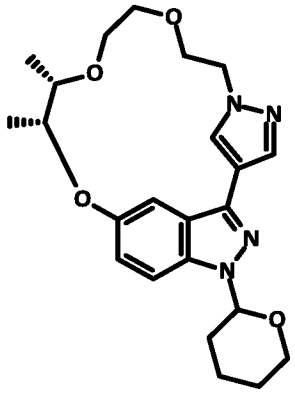
<u>Получение промежуточного соединения 599</u>: [(1S,2S)-2-[2-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]-1-метилпропил] метансульфонат



К суспензии (2S,3S)-3-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]бутан-2-ола (405 мг, 0.72 ммоль) в дихлорметане (4 мл) при 0 °C добавляли триэтиламин (151 мкл, 1.09 ммоль) и метансульфонилхлорид (67 мкл, 0.87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1S,2S)-2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]-1-метилпропил] метансульфоната в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 637.5, t_R = 3.42 мин

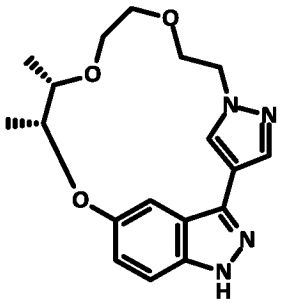
<u>Получение промежуточного соединения 600</u>: (12S,13R)-12,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (737 мг, 2.26 ммоль) в безводном ДМФА (20 мл) при 80°C по каплям добавляли [(1S,2S)-2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]-1-метилпропил] метансульфонат (480 мг, 0.75 ммоль) в ДМФА (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смесь циклогексан/этилацетат 50/50 в качестве элюента с получением (12S,13R)-12,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 427.5, t_R = 2.69 мин

<u>Получение соединения примера 99</u>: (12S,13R)-12,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



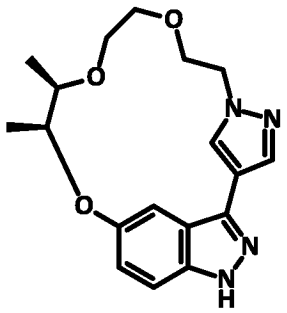
К раствору ((12S,13R)-12,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена (18 мг, 0.04 ммоль) в метаноле (1.3 мл) и воде (0.2 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (40 мг, 0.21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь растворяли в этилацетате и затем добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученное в результате твердое вещество перекристаллизовывали из ацетонитрила, отфильтровывали и сушили с получением (12S,13R)-12,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 343.3, t_R = 2.10 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$ = 343.3, t_R = 2.11 мин

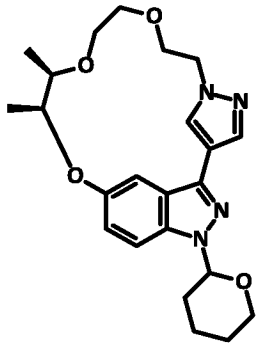
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8.56 (1H, s), 8.11-8.00 (3H, m), 7.32 (1H, d, J=9.0 Гц), 7.12-7.09 (1H, m), 4.73-4.68 (1H, m), 4.61-4.54 (1H, m), 4.50-4.45 (2H, m), 3.99-3.56 (6H, m), 1.36 (3H, d, J=6.6 Гц), 1.28 (3H, d, J=6.7 Гц) м.д.

Пример 100: (12R,13S)-12,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 100 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, следуя таким же методикам, что и в случае примера 99, но исходя из (2R,3R)-3-(бензилокси)бутан-2-ола.

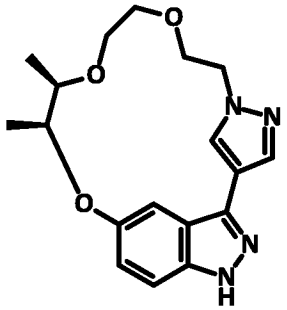
<u>Получение промежуточного соединения 601</u>: (12R,13S)-12,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (579 мг, 1.78 ммоль) в безводном ДМФА (40 мл) при 80°C по каплям добавляли [(1R,2R)-2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]этокси]этокси]-1-метилпропил] метансульфонат (377 мг, 0.59 ммоль) в ДМФА (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смесь циклогексан/этилацетат 50/50 в качестве элюента с получением (12R,13S)-12,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 427.4, t_R = 2.69 мин

<u>Получение соединения примера 100</u>: (12R,13S)-12,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



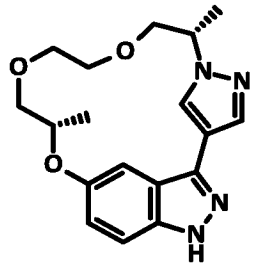
К раствору (12R,13S)-12,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена (10 г, 0.02 ммоль) в метаноле (1.3 мл) и воде (0.2 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (22 мг, 0.12 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь растворяли в этилацетате и добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученное в результате твердое вещество затем перекристаллизовывали из ацетонитрила, отфильтровывали и сушили с получением (12R,13S)-12,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 343.3, t_R = 2.10 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 343.3, t_R = 2.09 мин

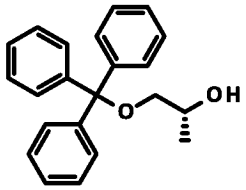
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8.58 (1H, s), 8.12-8.01 (3H, m), 7.32 (1H, d, J=8.7 Гц), 7.11 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 4.71 (1H, m), 4.6 (1H, m), 4.48 (2H, dd, m), 3.78-3.56 (6H, m), 1.39-1.35 (3H, m), 1.30-1.26 (3H, m) м.д.

<u>Пример 101</u>: (6S,13S)-6,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 101 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

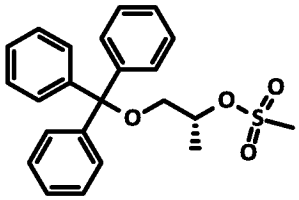
<u>Получение промежуточного соединения 602</u>: (2R)-1-тритилоксипропан-2-ол



К раствору (2R)-пропан-1,2-диола (962 мкл, 13.14 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (2.381 мл, 17.09 ммоль) с последующим добавлением по каплям тритилхлорида (3.664 г, 13.14 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. К суспензии добавляли воду, и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением (2R)-1-тритилоксипропан-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+Na]^+$= 341.2, t_R = 3.01 мин

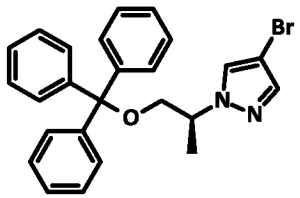
<u>Получение промежуточного соединения 603</u>: [(1R)-1-метил-2-тритилоксиэтил] метансульфонат



К раствору (2R)-1-тритилоксипропан-2-ола (1 г, 3.14 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (869 мкл, 6.28 ммоль) и метансульфонилхлорид (310 мкл, 4.09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1.5 ч. Добавляли воду и дихлорметан, и фазы разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем насыщенным водным раствором хлорида аммония. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1R)-1-метил-2-тритилоксиэтил] метансульфоната в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= не обнаружено, t_R = 3.13 мин

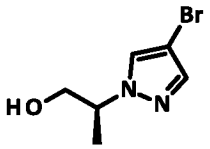
<u>Получение промежуточного соединения 604</u>: 4-бром-1-[(1S)-1-метил-2-тритилоксиэтил]пиразол



К раствору 4-бром-1H-пиразола (438 мг, 2.98 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли карбонат цезия (1.26 г, 3.87 ммоль) и [(1R)-1-метил-2-тритилоксиэтил] метансульфонат (1.42 г, 3.58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и добавляли воду и этилацетат. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 4-бром-1-[(1S)-1-метил-2-тритилоксиэтил]пиразола в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= не обнаружено, t_R = 3.45 мин

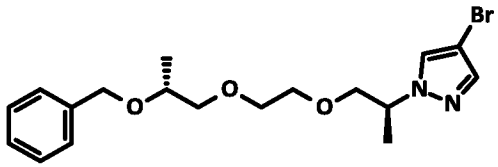
<u>Получение промежуточного соединения 605</u>: (2S)-2-(4-бромпиразол-1-ил)пропан-1-ол



К раствору 4-бром-1-[(1S)-1-метил-2-тритилоксиэтил]пиразола (1.43 г, 3.21 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли *п*-толуолсульфоновую кислоту (61 мг, 0.32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением (2S)-2-(4-бромпиразол-1-ил)пропан-1-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 205.1-207.1, t_R = 1.48 мин

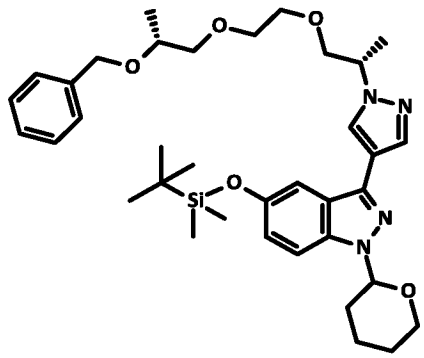
<u>Получение промежуточного соединения 606</u>: 1-[(1S)-2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]-1-метилэтил]-4-бромпиразол



К раствору (2S)-2-(4-бромпиразол-1-ил)пропан-1-ола (115 мг, 0.56 ммоль) в сухом ДМФА (3 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (34 мг, 0.84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин, затем добавляли раствор 2-[(2R)-2-(бензилокси)пропокси]этил метансульфоната (промежуточное соединение 387) (210 мг, 0.73 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водой и добавляли этилацетат. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 1-[(1S)-2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]-1-метилэтил]-4-бромпиразола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод J: $[M+H]^+$= 397.2-399.2, t_R = 4.19 мин

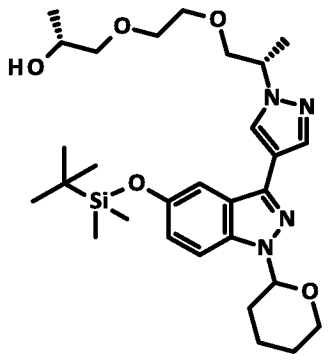
<u>Получение промежуточного соединения 607</u>: [3-[1-[(1S)-2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]-1-метилэтил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К дегазированному раствору 1-[(1S)-2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]-1-метилэтил]-4-бромпиразола (159 мг, 0.40 ммоль), *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (промежуточное соединение 61) (220 мг, 0.48 ммоль) и трехзамещенного фосфата калия (254 мг, 1.20 ммоль) в диоксане (3.5 мл) и воде (0.15 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (23 мг, 0.02 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропилбифенил (19 мг, 0.04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 135°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением [3-[1-[(1S)-2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]-1-метилэтил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод J: $[M+H]^+$= 649.4, t_R = 5.92 мин

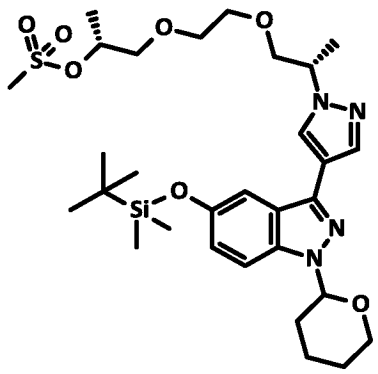
<u>Получение промежуточного соединения 608</u>: (2R)-1-[2-[(2S)-2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]этокси]пропан-2-ол



К раствору [3-[1-[(1S)-2-[2-[(2R)-2-бензилоксипропокси]этокси]-1-метилэтил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (200 мг, 0.31 ммоль) в этаноле (4 мл) при КТ добавляли палладий на угле с нагрузкой 10 мас.% (10 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением (2R)-1-[2-[(2S)-2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]этокси]пропан-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 559.3, t_R = 3.28 мин

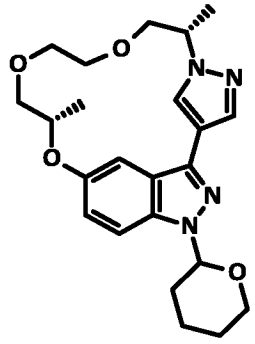
<u>Получение промежуточного соединения 609</u>: [(1R)-2-[2-[(2S)-2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфонат



К раствору (2*R*)-1-[2-[(2*S*)-2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]этокси]пропан-2-ола (67 мг, 0.12 ммоль) в дихлорметане (1 мл) при 0 °С добавляли триэтиламин (33 мкл, 0.24 ммоль) и метансульфонилхлорид (12 мкл, 0.15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 10 мин, затем нагревали до КТ и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония, затем экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1R)-2-[2-[(2S)-2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфоната в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 637.3, t_R = 3.42 мин

<u>Получение промежуточного соединения 610</u>: (6S,13S)-6,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен

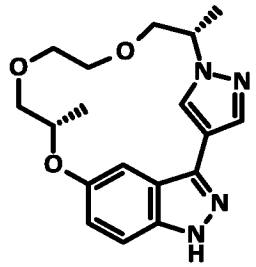


К суспензии карбоната цезия (84 мг, 0.258 ммоль) в безводном ДМФА (4 мл) при 65°С по каплям добавляли [(1R)-2-[2-[(2S)-2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]пропокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфонат (55 мг, 0.086 ммоль) в ДМФА (2 мл). Полученную в результате суспензию перемешивали при 65°С в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ, элюируя смесями

диизопропиловый эфир/этилацетат/этанол 6/3/1, с получением (6S,13S)-6,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 427.2, t_R = 2.74 мин

<u>Получение соединения примера 101</u>: (6S,13S)-6,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



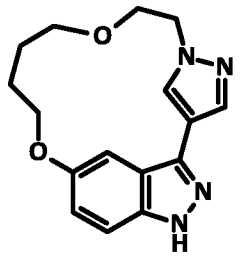
К раствору (6S,13S)-6,13-диметил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена (19 мг, 0.045 ммоль) в метаноле (700 мкл) и воде (100 мкл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (41 мг, 0.22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ, элюируя смесью дихлорметан/метанол 95/5, с получением (6S,13S)-6,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 343.3, t_R = 2.16 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 343.3, t_R = 2.12 мин

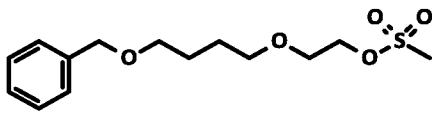
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8.61 (1H, d, *J* = 0.8 Гц), 8.03 (1H, d, *J* = 2.4 Гц), 8.02 (1H, d, *J* = 0.8 Гц), 7.33 (1H, dd, *J* = 8.8, 0.8 Гц), 7.09 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.4 Гц), 4.71-4.63 (1H, m), 4.55-4.47 (1H, m), 3.92-3.55 (8H, m), 1.70 (3H, d, *J* = 7.2 Гц), 1.44 (3H, d, *J* = 6.8 Гц) м.д.

Пример 102: 8,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



Соединение примера 102 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

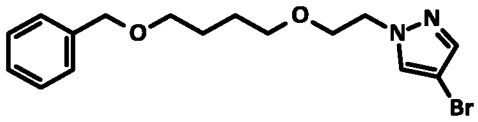
Получение промежуточного соединения 611: 2-[4-(бензилокси)бутокси]этил метансульфонат



К раствору 2-[4-(бензилокси)бутокси]этан-1-ола (970 мг, 4.32 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (1.2 мл, 8.64 ммоль), затем метансульфонилхлорид (0.435 мл, 5.62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Добавляли воду, фазы разделяли и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением 2-[4-(бензилокси)бутокси]этил метансульфоната в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 7.37-7.35 (5H, m), 4.52 (2H, s), 4.39-4.36 (2H, m), 3.72-3.69 (2H, m), 3.54-3.50 (4H, m), 3.06 (3H, s), 1.72-1.69 (4H, m) м.д.

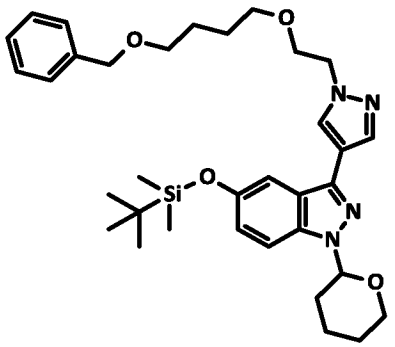
Получение промежуточного соединения 612: 1-{2-[4-(бензилокси)бутокси]этил}-4-бром-1H-пиразол



К раствору 2-[4-(бензилокси)бутокси]этил метансульфоната (1.21 г, 4 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) добавляли 4-бром-1H-пиразол (647 мг, 4.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 ч и затем при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и растворитель упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением 1-{2-[4-(бензилокси)бутокси]этил}-4-бром-1H-пиразола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 353.2-355.2, t_R = 2.86 мин

<u>Получение промежуточного соединения 613</u>: 3-(1-{2-[4-(бензилокси)бутокси]этил}-1H-пиразол-4-ил)-5-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол

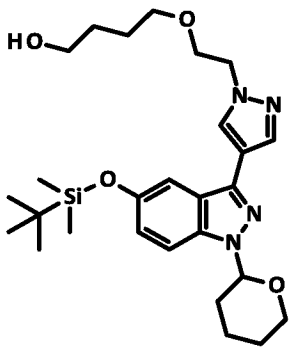


К дегазированному раствору 1-{2-[4-(бензилокси)бутокси]этил}-4-бром-1H-пиразола (780 мг, 2.21 ммоль), *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (промежуточное соединение 61) (1.21 г, 2.65 ммоль) и трехзамещенного фосфата калия (1.40 г, 6.63 ммоль) в диоксане (4 мл) и воде (0.2 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (128 мг, 0.111 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропилбифенил (105 мг, 0.221 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном

давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением 3-(1-{2-[4-(бензилокси)бутокси]этил}-1H-пиразол-4-ил)-5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазола в виде розового масла.

ЖХМС метод M: $[M+H]^+$= 605.5, t_R = 5.09 мин

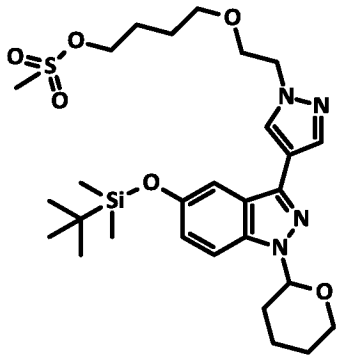
<u>Получение промежуточного соединения 614</u>: 4-[2-(4-{5-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил}-1H-пиразол-1-ил)этокси]бутан-1-ол



К раствору 3-(1-{2-[4-(бензилокси)бутокси]этил}-1H-пиразол-4-ил)-5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазола (1.217 г, 2.012 ммоль) в этаноле (20 мл) в атмосфере аргона добавляли 10% палладий на древесном угле (122 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и промывали этанолом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением 4-[2-(4-{5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил}-1H-пиразол-1-ил)этокси]бутан-1-ола в виде светло-коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод M: $[M+H]^+$= 515.5, t_R = 3.23 мин

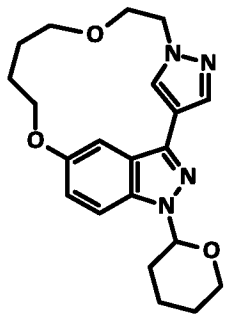
<u>Получение промежуточного соединения 615</u>: 4-[2-(4-{5-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил}-1H-пиразол-1-ил)этокси]бутил метансульфонат



К раствору 4-[2-(4-{5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил}-1H-пиразол-1-ил)этокси]бутан-1-ола (882 мг, 1.71 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (477 мкл, 3.42 ммоль), затем метансульфонилхлорид (172 мкл, 2.22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 4-[2-(4-{5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил}-1H-пиразол-1-ил)этокси]бутил метансульфоната в виде зеленого масла.

ЖХМС метод M: $[M+H]^+$= 593.5, t_R = 3.81 мин

<u>Получение промежуточного соединения 616</u>: 18-(оксан-2-ил)-8,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен

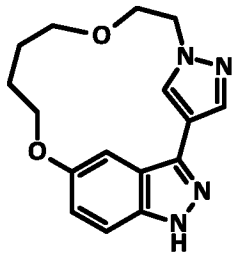


К суспензии карбоната цезия (1.32 г, 4.05 ммоль) в безводном ДМФА (250 мл) при 80°C по каплям добавляли 4-[2-(4-{5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-3-ил}-1H-пиразол-1-ил)этокси]бутил метансульфонат (800 мг, 1.32 ммоль) в ДМФА (250 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 1 ч. Остаток распределяли между этилацетатом и водой.

Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол (3/1)), от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением 18-(оксан-2-ил)-8,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 383.4, t_R = 2.57 мин

<u>Получение соединения примера 102</u>: 8,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



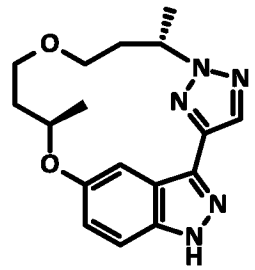
К раствору 18-(оксан-2-ил)-8,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена (193 мг, 0.505 ммоль) в метаноле (7.7 мл) и воде (1.3 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (479 мг, 2.52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента. Полученный в результате продукт растирали с водой, отфильтровывали и сушили с получением 8,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 299.3, t_R = 2.01 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 299.3, t_R = 1.94 мин

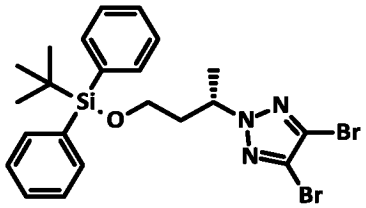
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 12.74 (1H, s), 8.33 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.41-7.37 (1H, m), 7.19 (1H, d, J=2.1 Гц), 6.94 (1H, dd, J=2.5, 8.9 Гц), 4.42 (2H, dd, J=3.5, 5.2 Гц), 4.22-4.15 (2H, m), 3.60 (2H, t, J=5.2 Гц), 3.71(2H, t, J=4.4 Гц), 2.10-2.01 (2H, m), 1.76-1.68 (2H, m) м.д.

Пример 103: (6S,12R)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



Соединение примера 103 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

Получение промежуточного соединения 617: трет-бутил-[(3S)-3-(4,5-дибромтриазол-2-ил)бутокси]-дифенилсилан

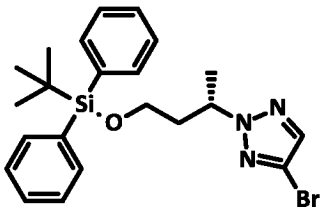


К раствору 4,5-дибром-2H-триазола (4.67 г, 20.58 ммоль), (2R)-4-[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксибутан-2-ола (6.76 г, 20.58 ммоль) и трифенилфосфина (8.1 г, 30.87 ммоль) в ТГФ (200 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор DIAD (6.06 мл, 30.87 ммоль) в ТГФ (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин и затем при КТ в течение 3 ч. Добавляли этилацетат и воду, фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смесь циклогексан/этилацетат 100/0 в

качестве элюента с получением *трет*-бутил-[(3S)-3-(4,5-дибромтриазол-2-ил)бутокси]-дифенилсилана в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод M: $[M+H]^+$= 457.9-460.0-461.9, t_R = 5.57 мин

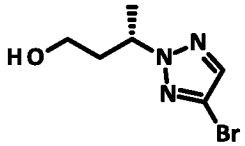
<u>Получение промежуточного соединения 618</u>: [(3S)-3-(4-бромтриазол-2-ил)бутокси]-трет-бутилдифенилсилан



К раствору *трет*-бутил-[(3S)-3-(4,5-дибромтриазол-2-ил)бутокси]-дифенилсилана (3 г, 5.6 ммоль) в диэтиловом эфире (100 мл) при -78°C по каплям добавляли *н*-бутиллитий (2.5 M раствор в гексане) (2.69 мл, 6.73 ммоль). Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и по каплям добавляли дополнительное количество *н*-бутиллития (2.5 M раствор в гексане) (1 мл, 2.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного раствора хлорида аммония. Слои разделяли и органический слой промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(3S)-3-(4-бромтриазол-2-ил)бутокси]-*трет*-бутилдифенилсилана в виде желтого масла.

ЖХМС метод M: $[M-Ph+H]^+$=380.1-382.1, t_R = 5.12 мин

<u>Получение промежуточного соединения 619</u>: (3S)-3-(4-бромтриазол-2-ил)бутан-1-ол

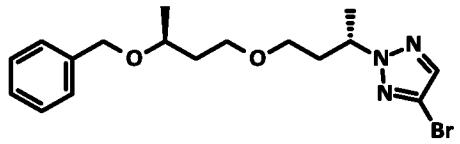


К раствору [(3S)-3-(4-бромтриазол-2-ил)бутокси]-*трет*-бутилдифенилсилана (2.7 г, 5.89 ммоль) в ТГФ (70 мл) при 0°C по каплям добавляли фторид тетрабутиламмония (1.0 M раствор в ТГФ) (7.07 мл, 7.07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли

воду и этилацетат, фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением (3S)-3-(4-бромтриазол-2-ил)бутан-1-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$=220.0-222.0, t_R =1.75 мин

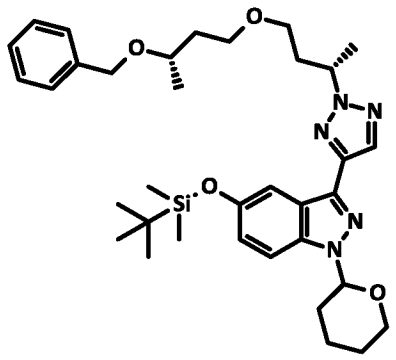
<u>Получение промежуточного соединения 620</u>: 2-[(1S)-3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]-1-метилпропил]-4-бромтриазол



К суспензии гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (146 мг, 3.64 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0°C по каплям добавляли (3S)-3-(4-бромтриазол-2-ил)бутан-1-ол (400 мг, 1.82 ммоль) в ДМФА (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин и затем при КТ в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли раствор [(3S)-3-бензилоксибутил] 4-метилбензолсульфоната (911 мг, 2.74 ммоль) в ДМФА (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин и затем при 65°C в течение ночи. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и водой. Фазы разделяли и органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, 1 н. водным раствором хлористоводородной кислоты, водой и соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением 2-[(1S)-3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]-1-метилпропил]-4-бромтриазола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$=382.1-384.1, t_R =3.19 мин

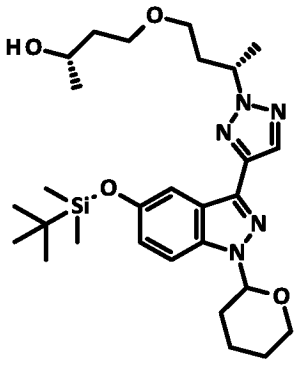
<u>Получение промежуточного соединения 621</u>: [3-[2-[(1S)-3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]-1-метилпропил]триазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К суспензии *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (промежуточное соединение 61) (777 мг, 1.69 ммоль), 2-[(1S)-3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]-1-метилпропил]-4-бромтриазола (590 мг, 1.54 ммоль), XPhos (73 мг, 0.154 ммоль) и трехзамещенного фосфата калия (981 мг, 4.62 ммоль) в диоксане (19.25 мл) и воде (0.75 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (89 мг, 0.077 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением [3-[2-[(1S)-3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]-1-метилпропил]триазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод M: $[M+H]^+$=634.4, t_R =5.86 мин

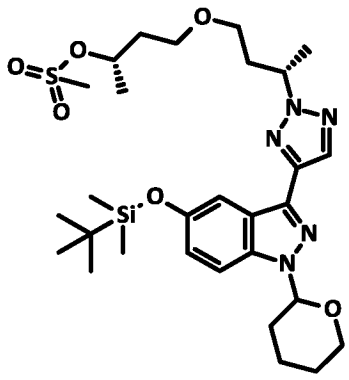
<u>Получение промежуточного соединения 622</u>: (2S)-4-[(3S)-3-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]бутокси]бутан-2-ол



К раствору [3-[2-[(1S)-3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]-1-метилпропил]триазол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (650 мг, 1.026 ммоль) в этаноле (20 мл) при КТ добавляли палладий на угле 10% (65 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением (2S)-4-[(3S)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]бутокси]бутан-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод M: $[M+H]^+$=544.5, t_R =4.62 мин

<u>Получение промежуточного соединения 623</u>: [(1S)-3-[(3S)-3-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]бутокси]-1-метилпропил] метансульфонат

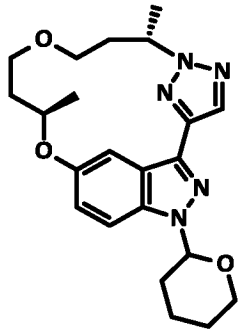


К раствору (2S)-4-[(3S)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]бутокси]бутан-2-ола (450 мг, 0.829 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0 °C добавляли триэтиламин (231 мкл, 1.66 ммоль) и метансульфонилхлорид (76 мкл, 0.994 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, затем соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением [(1S)-3-[(3S)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]бутокси]-1-метилпропил] метансульфоната в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 622.3, t_R =3.68 мин

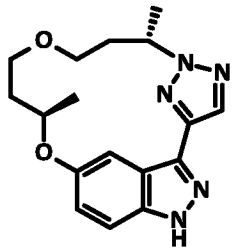
<u>Получение промежуточного соединения 624</u>: (6S,12R)-6,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (771 мг, 2.37 ммоль) в ДМФА (250 мл) при 85°C по каплям добавляли раствор [(1S)-3-[(3S)-3-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]триазол-2-ил]бутокси]-1-метилпропил] метансульфоната (368 мг, 0.592 ммоль) в ДМФА (350 мл). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением (6S,12R)-6,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде белого смолистого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 412.4, t_R =3.16 мин

<u>Получение соединения примера 103</u>: (6S,12R)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



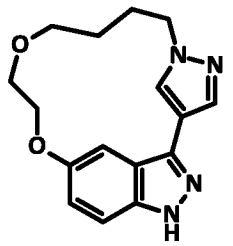
К раствору (6S,12R)-6,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена (85 мг, 0.206 ммоль) в метаноле (6.66 мл) и воде (1.33 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (196 мг, 1.03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Растворители упаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента. Полученный в результате продукт растирали с диизопропиловым эфиром, отфильтровывали и сушили с получением (6S,12R)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 328.1, t_R =2.47 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 328.3, t_R =2.36 мин

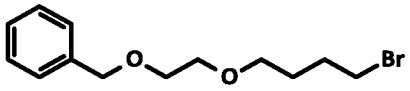
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.04 (1H, s), 8.12-8.07 (2H, m), 7.45-7.42 (1H, m), 6.97 (1H, dd, J=2.5, 8.9 Гц), 5.02-4.96 (1H, m), 4.67-4.61 (1H, m), 4.02-3.96 (1H, m), 3.78-3.73 (1H, m), 3.62-3.52 (1H, m), 3.44 (1H, q, J=7.3 Гц), 2.43-2.36 (2H, m), 2.20-2.11 (1H, m), 1.56 (3H, d, J=7.0 Гц), 1.40-1.37 (4H, m) м.д.

Пример 104: 10,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



Соединение примера 104 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

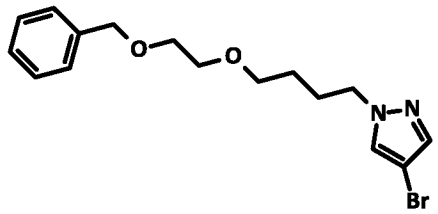
Получение промежуточного соединения 625: 2-(4-бромбутокси)этоксиметилбензол



К раствору 2-бензилоксиэтанола (4.46 г, 29.3 ммоль) в толуоле (35 мл) и воде (35 мл) добавляли гидроксид натрия (9.37 г, 234.4 ммоль), гидросульфат тетрабутиламмония (9.94 г, 29.3 ммоль) и 1,4-дибромбутан (9.48 г, 43.95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли 1 н. водный раствор хлористоводородной кислоты, и раствор экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением 2-(4-бромбутокси)этоксиметилбензола в виде светло-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 287.1-289.1, t_R = 2.88 мин

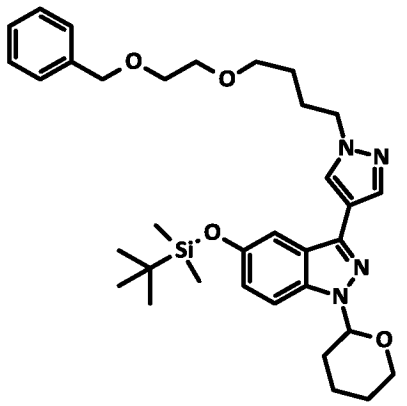
Получение промежуточного соединения 626: 1-[4-(2-бензилоксиэтокси)бутил]-4-бромпиразол



К раствору 4-бром-1H-пиразола (2.21 г, 15.07 ммоль) в ацетонитриле (75 мл) добавляли карбонат цезия (6.38 мг, 19.6 ммоль) и 2-(4-бромбутокси)этоксиметилбензол (4.33 г, 15.07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, добавляли воду и этилацетат, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением 1-[4-(2-бензилоксиэтокси)бутил]-4-бромпиразола в виде бесцветной жидкости.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 353.1-355.1, t_R = 2.78 мин

<u>Получение промежуточного соединения 627</u>: 3-[1-[4-(2-бензилоксиэтокси)бутил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан

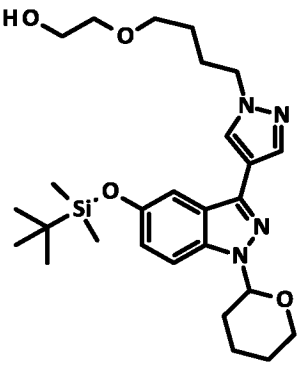


К суспензии 1-[4-(2-бензилоксиэтокси)бутил]-4-бромпиразола (2.97 г, 8.4 ммоль) в диоксане (62 мл) и воде (3 мл) добавляли *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан (промежуточное соединение 61) (5.01 г, 10.92 ммоль) и трехзамещенный фосфат калия (5.35 г, 25.22 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин, затем добавляли

тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (485 мг, 0.42 ммоль) и Xphos (400 мг, 0.84 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли водой и этилацетатом. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением 3-[1-[4-(2-бензилоксиэтокси)бутил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (1.92 мг, 3.17 ммоль) в виде темно-оранжевого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 605.3, t_R = 3.73 мин

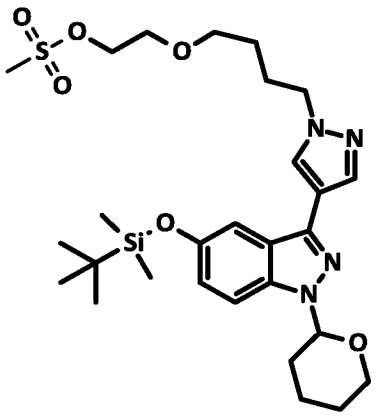
<u>Получение промежуточного соединения 628</u>: 2-[4-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]бутокси]этанол



К суспензии [3-[1-[4-(2-бензилоксиэтокси)бутил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (1.92 г, 3.17 ммоль) в этаноле (40 мл) добавляли палладий на древесном угле 10% (192 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и промывали этанолом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением 2-[4-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]бутокси]этанола (1.32 г, 2.56 ммоль) в виде коричневого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 515.3, t_R = 3.23 мин

<u>Получение промежуточного соединения 629</u>: 2-[4-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]бутокси]этил метансульфонат

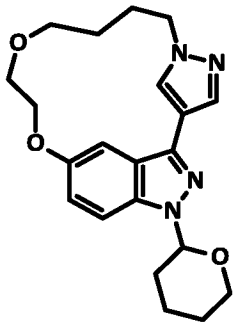


К раствору 2-[4-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]бутокси]этанола (1.32 г, 2.56 ммоль) в дихлорметане (25 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (713 мкл, 5.12 ммоль) и метансульфонилхлорид (257 мкл, 3.33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем при КТ в течение 1 ч. Добавляли воду и дихлорметан, и фазы разделяли.

Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-[4-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]бутокси]этил метансульфоната в виде бесцветного масла, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 593.3, t_R = 3.38 мин

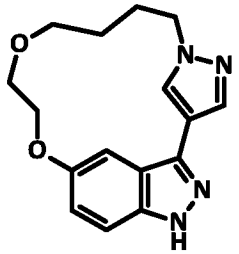
<u>Получение промежуточного соединения 630</u>: 18-(оксан-2-ил)-10,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (2.50 г, 7.68 ммоль) в безводном ДМФА (500 мл) при 80°C по каплям добавляли 2-[4-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]бутокси]этил метансульфонат (1.67 г, 2.56 ммоль) в ДМФА (500 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Остаток распределяли между этилацетатом и водой. Фазы разделяли. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол (3/1)) в качестве элюента с получением 18-(оксан-2-ил)-10,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21), 15,17(20)-гексаена в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 383.2, t_R = 2.60 мин

<u>Получение соединения примера 104</u>: 10,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



К раствору 18-(оксан-2-ил)-10,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена (140 мг, 0.366 ммоль) в метаноле (5.5 мл) и воде (1 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (347 мг, 1.83 ммоль). Реакционную

смесь перемешивали при 65 °C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента. Полученное в результате твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром, отфильтровывали и сушили с получением 10,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде твердого вещества.

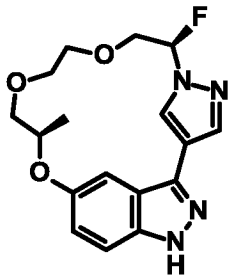
ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 299.3, t_R = 1.98 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 299.3, t_R = 2.02 мин

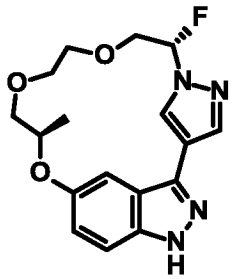
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 12.70 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.13 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.37-7.33 (1H, m), 6.97 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Гц), 4.40-4.36 (2H, m), 4.27-4.22 (2H, m), 3.77-3.74 (2H, m), 3.50 (2H, m), 2.21-2.13 (2H, m), 1.39-1.30 (2H, m) м.д.

Примеры 105 и 106: (6R*,13R)-6-фтор-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен и (6S*,13R)-6-фтор-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен

(S) или (R)



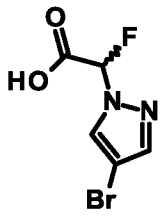
(S) или (R)



Пример 105 **Пример 106**

Соединение примера 105 и примера 106 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D.

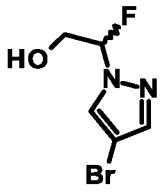
Получение промежуточного соединения 631: 2-(4-бромпиразол-1-ил)-2-фторуксусная кислота



К раствору 4-бром-1H-пиразола (1.02 г, 7 ммоль) в ДМФА (50 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (616 мг, 15.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем добавляли этил 2-бром-2-фторацетат (0.91 мл, 7.7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой и затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали 1 н. водным раствором NaOH. Значение pH объединенных водных слоев доводили до pH 1 с помощью 1 н. водного раствора HCl. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением 2-(4-бромпиразол-1-ил)-2-фторуксусной кислоты в виде бледно-желтого масла, которое кристаллизовалось. Сырой продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 223.0-225.0, t_R = 1.62 мин

Получение промежуточного соединения 632: 2-(4-бромпиразол-1-ил)-2-фторэтанол

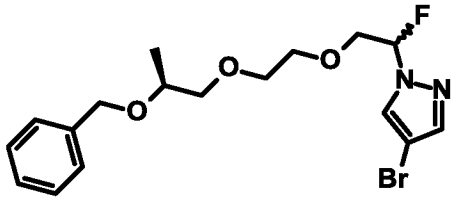


К дегазированному раствору 2-(4-бромпиразол-1-ил)-2-фторуксусной кислоты (1.53 г, 6.86 ммоль) в ТГФ (46 мл) добавляли 1 М раствор комплекса боран-диметилсульфид в Me-ТГФ (8.1 мл, 8.1 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили метанолом при 0°C, затем добавляли воду и этилацетат. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои

промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 2-(4-бромпиразол-1-ил)-2-фторэтанола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 209.1-211.1, t_R = 1.49 мин

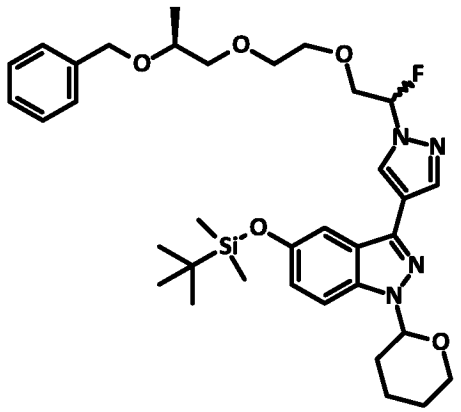
<u>Получение промежуточного соединения 633</u>: 1-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]-1-фторэтил]-4-бромпиразол



К дегазированному раствору 2-(4-бромпиразол-1-ил)-2-фторэтанола (678 мг, 3.24 ммоль) в сухом ДМФА (6 мл) при 0 °C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (151 мг, 3.78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Добавляли раствор 2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этил метансульфоната ((S)-энантиомер промежуточного соединения **387**) (785 мг, 2.52 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 1-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]-1-фторэтил]-4-бромпиразола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: [M+H]+= 401.1-403.1, t_R = 2.89 мин

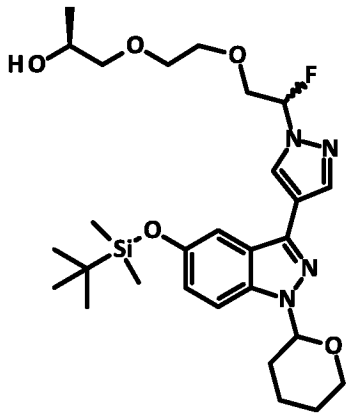
<u>Получение промежуточного соединения 634</u>: [3-[1-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]-1-фторэтил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К суспензии 1-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]-1-фторэтил]-4-бромпиразола (209 мг, 0.52 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (0.14 мл) добавляли *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан - промежуточное соединение **61** (334 мг, 0.73 ммоль) и трехзамещенный фосфат калия (330 мг, 1.56 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 мин, затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (30 мг, 0.026 ммоль) и Xphos (25 мг, 0.052 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90 °C при микроволновом облучении в течение 2 ч. Смесь охлаждали до КТ и фильтровали через набивку целита. Фильтрат разбавляли водой и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением [3-[1-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]-1-фторэтил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде светло-коричневого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 654.1, t_R = 3.94 мин

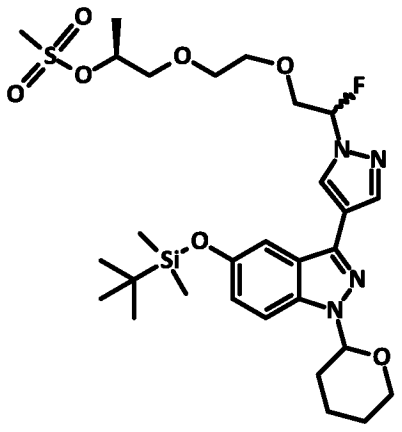
<u>Получение промежуточного соединения 635</u>: (2S)-1-[2-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2-фторэтокси]этокси]пропан-2-ол



К раствору [3-[1-[2-[2-[(2S)-2-бензилоксипропокси]этокси]-1-фторэтил]пиразол-4-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (211 мг, 0.32 ммоль) в этилацетате (6 мл) при КТ добавляли палладий на угле с нагрузкой 10 мас.% (21 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением (2S)-1-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2-фторэтокси]этокси]пропан-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 563.5, t_R = 3.43 мин

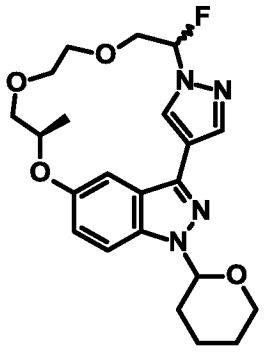
<u>Получение промежуточного соединения 636</u>: [(1S)-2-[2-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2-фторэтокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфонат



К раствору (2S)-1-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2-фторэтокси]этокси]пропан-2-ола (139 мг, 0.25 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли триэтиламин (70 мкл, 0.5 моль) и метансульфонилхлорид (23 мкл, 0.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли дополнительные количества триэтиламина (31 мкл, 0.22 моль) и метансульфонилхлорида (8 мкл, 0.1 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1S)-2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2-фторэтокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфоната в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 641.4, t_R = 3.58 мин

<u>Получение промежуточного соединения 637</u>: (13R)-6-фтор-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



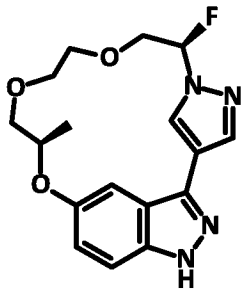
К суспензии карбоната цезия (244 мг, 0.75 ммоль) в ДМФА (85 мл) при 85 °C в течение 2 ч по каплям добавляли [(1S)-2-[2-[2-[4-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]пиразол-1-ил]-2-фторэтокси]этокси]-1-метилэтил] метансульфонат (173 мг, 0.25 ммоль) в ДМФА (85 мл). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 85 °C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный в результате остаток разбавляли водой и экстрагировали

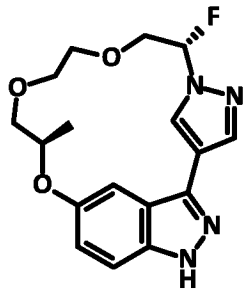
этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол 3/1), от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением (13R)-6-фтор-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде красного/оранжевого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 431.2, t_R = 2.78 мин

<u>Получение примера 105 и примера 106</u>: (6R*,13R)-6-фтор-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен и (6S*,13R)-6-фтор-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен

(S) или (R) **(S) или (R)**





Пример 105 **Пример 106**

К раствору (13R)-6-фтор-13-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена (60 мг, 0.14 ммоль) в диоксане (3.5 мл) добавляли 4М раствор HCl в диоксане (0.35 мл, 1.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 48 ч. Добавляли дополнительное количество 4М раствора HCl в диоксане (0.18 мл, 0.7 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч. Добавляли дополнительное количество 4М раствор HCl в диоксане (0.18 мл, 0.7 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток

очищали с помощью препаративной ТСХ, используя 100 % этилацетат в качестве элюента. Два диастереоизомера разделяли с получением:

- (6R или S,13R)-6-фтор-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена - примера 105 в виде белого твердого вещества (изомер 1)*.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 347.2, t_R = 2.22 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 347.3, t_R = 2.13 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 9.01 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=9 Гц), 7.11 (1H, dd, J=2.2, 9.0 Гц), 6.51-6.39 (1H, m), 4.36 (1H, m), 4.29-4.13 (2H, m), 4.04 - 3.96 (2H, m), 3.92-3.82 (2H, m), 3.75 - 3.72 (1H, m), 3.55 (1H, dd, J=4.0, 9.9 Гц), 1.51 (3H, d, J=7 Гц) м.д. Один подвижный протон не наблюдали.

- (6R или S,13R)-6-фтор-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена - примера 106 в виде белого твердого вещества (изомер 2)*.

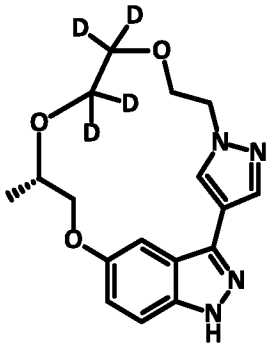
ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 347.3, t_R = 2.18 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 347.3, t_R = 2.10 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 9.11 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=2.3 Гц), 7.38 (1H, d, J=9.1 Гц), 7.13 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 6.49-6.37 (1H, m), 4.57 (1H, m), 4.38 (1H, m), 3.98-3.83 (5H, m), 3.67 (1H, m), 3.59 (1H, dd, J=10.2, 2.1 Гц), 1.46 (3H, d, J= 7 Гц) м.д.

*Абсолютная конфигурация фтор-заместителя в положении 6 неизвестна.

<u>Пример 107</u>: (12S)-12-метил(9,9,10,10-$^2H_4$)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен



Соединение примера 107 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, следуя методикам реакций, описанным для

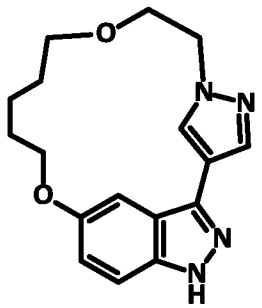
примера **54**, используя 4-бром-1H-пиразол, (2S)-1-бензилоксипропан-2-ол - промежуточное соединение **300,** этилен-d4 гликоль, 2-(2-бромэтокси)тетрагидропиран и *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан - промежуточное соединение **61** в качестве исходных веществ.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 333.1, t_R = 2.03 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 333.2, t_R = 2.01 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8.56 (1H, d, J=0.8 Гц), 8.01 (1H, d, J=0.8 Гц), 7.96 (1H, m), 7.35 (1H, dd, J=0.6, 8.9 Гц), 7.11 (1H, dd, J=2.5, 8.9 Гц), 4.48 (2H, t, J=4.6 Гц), 4.37 (1H, AB сист., J_{AB1}=13.5 Гц, J_{AB2}=3.5 Гц), 4.33 (1H, AB сист., J_{AB1}=13.5 Гц, J_{AB2}=3.5 Гц), 3.86 (3H, m), 1.35 (3H, d, J=6.5 Гц) м.д.

Пример 108: 8,14-диокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



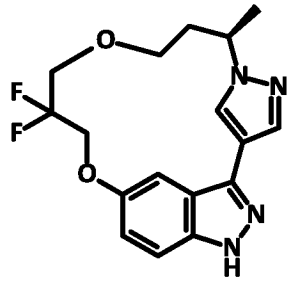
Соединение примера 108 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, следуя методикам реакций, описанным для примера **102,** и используя 5-(бензилокси)пентан-1-ол, 2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)этан-1-ол и *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан - промежуточное соединение **61** в качестве исходных веществ.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 313.1, t_R = 2.25 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 313.2, t_R = 2.17 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 12.77 (1H, s), 8.36 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.43 - 7.40 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=2.3 Гц), 6.97 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 4.39-4.35 (2H, m), 4.19 (2H, t, J=7.4 Гц), 3.83 - 3.79 (2H, m), 3.57 - 3.52 (2H, m), 1.89 - 1.68 (4H, m), 1.62-1.56 (2H, m) м.д.

Пример 109: (6R)-11,11-дифтор-6-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



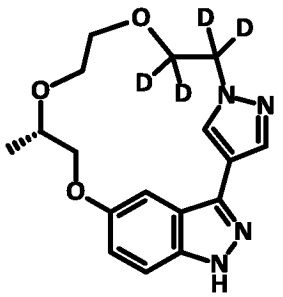
Соединение примера 109 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме E, следуя методикам реакций, описанным для примера **42**, используя (3S)-3-бензилоксибутан-1-ол, 2,2-дифторпропан-1,3-диол и 1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ол - промежуточное соединение **229** в качестве исходных веществ.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 349.3, t_R = 2.14 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 349.3, t_R = 2.13 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 12.79 (1H, s), 8.55 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.43-7.39 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J=2.5, 8.9 Гц), 4.70-4.52 (3H, m), 3.83-3.68 (2H, m), 3.43 (1H, m), 3.34-3.33 (1H, m), 2.35-2.30 (1H, m), 2.21-2.14 (1H, m), 1.55 (3H, d, J=6.6 Гц) м.д.

Пример 110: (12S)-12-метил(6,6,7,7-2H4)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 110 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, следуя методикам реакций, описанным для

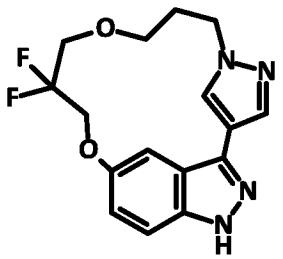
примера 54, используя (2S)-1-бензилоксипропан-2-ол - промежуточное соединение **300,** этилен-d4 гликоль, 2-(2-бромэтокси)тетрагидропиран, 4-бром-1H-пиразол и *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан - промежуточное соединение **61** в качестве исходных веществ.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 333.3, t_R = 1.98 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 333.2, t_R = 2.00 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8.56 (1H, m), 8.01 (1H, d, J = 0.8 Гц), 7.96 (1H, d, J = 2.4 Гц), 7.35 (1H, dd, J = 0.4, 9.2 Гц), 7.12 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 4.49 (1H, t, J = 4.5 Гц), 4.37 (1H, AB сист., J_{AB} = 3.6, 13.2 Гц), 4.32 (1H, AB сист., J_{AB} = 3.6, 13.2 Гц), 3.92-3.84 (2H, m), 3.76-3.59 (2H, m), 1.36 (3H, d, J = 6.3 Гц) м.д.

Пример 111: 11,11-дифтор-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



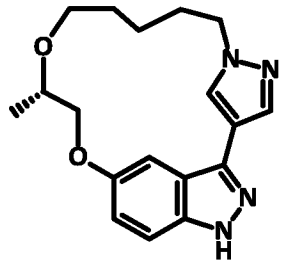
Соединение примера 111 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме E, следуя методикам реакций, описанным для примера **42**, используя 2,2-дифторпропан-1,3-диол, 3-бензилоксипропил 4-метилбензолсульфонат - промежуточное соединение **431** и 1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ол - промежуточное соединение **229** в качестве исходных веществ.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 335.3, t_R = 2.00 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 335.2, t_R = 2.00 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8.24 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.56-7.54 (1H, m), 7.42-7.36 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 4.59-4.51 (2H, t, J = 11.6 Гц), 4.50-4.45 (2H, t, J = 5.4 Гц), 3.82 (2H, t, J = 11.7 Гц), 3.68 (2H, t, J = 5.2 Гц), 2.37-2.30 (2H, m) м.д.

Пример 112: (12S)-12-метил-11,14-диокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



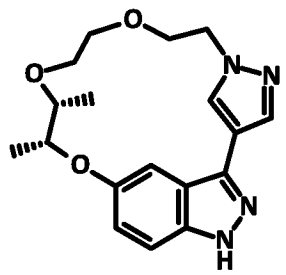
Соединение примера 112 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, следуя методикам реакций, описанным для примера **102**, используя (S)-(+)-1-бензилокси-2-пропанол, метил 5-бромпентаноат, 4-бром-1H-пиразол и *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан - промежуточное соединение **61** в качестве исходных веществ.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 327.1, t_R = 2.30 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 327.2, t_R = 2.26 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 7.99 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.75 (1H, d, J=1.7 Гц), 7.36 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 4.41-4.29 (3H, m), 4.20 (1H, dd, J=2.7, 13.1 Гц), 3.84-3.74 (2H, m), 3.38-3.33 (1H, m), 1.99-1.90 (2H, m), 1.79-1.54 (4H, m), 1.32-1.29 (3H, m) м.д.

Пример 113: (12R,13R)-12,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 113 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме E, используя 2-(2-бензилоксиэтокси)этил

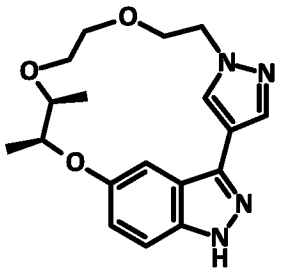
метансульфонат - промежуточное соединение **145**, (2R,3R)-бутан-2,3-диол и 1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ол - промежуточное соединение **229** в качестве исходных веществ.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 343.3, t_R = 2.08 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 343.3, t_R = 2.08 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8.48 (1H, d, J=0.8 Гц), 8.03 (1H, d, J=0.5 Гц), 7.52 (1H, d, J=2.3 Гц), 7.42 (1H, dd, J=8.8, 0.42 Гц), 7.11 (1H, dd, J=2.3, 9.1 Гц), 4.55-4.44 (3H, m), 4.01-3.96 (2H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.79-3.74 (1H, m), 3.64-3.60 (1H, m), 3.59-3.54 (1H, m), 1.39 (3H, d, J=6.4 Гц), 1.23 (3H, d, J=6.2 Гц) м.д.

Пример 114: (12S,13S)-12,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



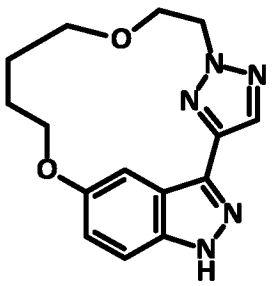
Соединение примера 114 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме E, используя 2-(2-бензилоксиэтокси)этил метансульфонат - промежуточное соединение **145**, (2S,3S)-бутан-2,3-диол и 1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ол - промежуточное соединение **229** в качестве исходных веществ.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 343.3, t_R = 2.08 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 343.3, t_R = 2.07 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8.46 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=2.5 Гц), 7.38 (1H, d, J=8.9 Гц), 7.08 (1H, dd, J=2.3, 8.7 Гц), 4.55-4.44 (3H, m), 4.01-3.96 (2H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.78-3.74 (1H, m), 3.64-3.60 (1H, m), 3.54-3.48 (1H, m), 1.38 (3H, d, J=6.4 Гц), 1.23 (3H, d, J=6.5 Гц) м.д.

Пример 115: 8,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



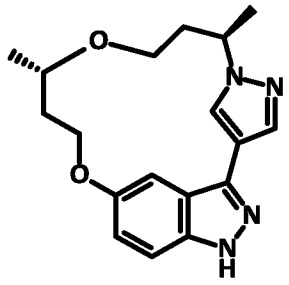
Соединение примера 115 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, используя 4-бензилоксибутан-1-ол, 2-(4-бромтриазол-2-ил)этанол - промежуточное соединение **398** и *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан - промежуточное соединение **61** в качестве исходных веществ.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 300.3, t_R = 2.03 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 300.3, t_R = 2.02 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8.32 (1H, d, J=2.3 Гц), 8.06 (1H, s), 7.38 (1H, dd, J=8.8, 0.6 Гц), 7.08 (1H, dd, J=2.6, 9.0 Гц), 4.78 (2H, m), 4.31 (2H, m), 4.08 (2H, m), 3.76 (2H, t, J=5.5 Гц), 2.25 (2H, m), 1.85 (2H, m) м.д.

Пример 116: (6R,10S)-6,10-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



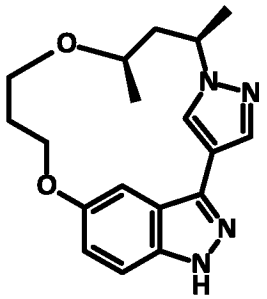
Соединение примера 116 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, используя 4-бром-1H-пиразол, этил (S)-3-гидроксибутаноат и *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан - промежуточное соединение **61** в качестве исходных веществ.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 327.2, t_R = 2.25 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 327.2, t_R = 2.27 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 12.68 (1H, s), 8.55 (1H, s), 7.68-7.67 (1H, s), 7.46 (1H, dd, J=1.0, 2.0 Гц), 7.38 (1H, dd, J=0.6, 8.9 Гц), 6.93 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Гц), 4.64-4.53 (1H, m), 4.36-4.29 (2H, m), 3.66-3.52 (2H, m), 3.42 (1H, d, J=22.4 Гц), 2.19 (1H, d, J=39.3 Гц), 2.13-2.09 (1H, m), 1.96-1.93 (2H, m), 1.56-1.53 (3H, m), 1.17-1.09 (3H, m) м.д.

Пример 117: (6R,8R)-6,8-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



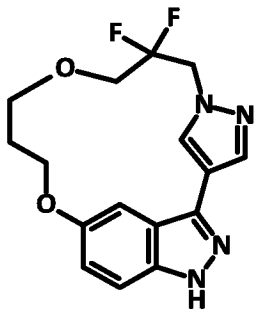
Соединение примера 117 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме E, используя 1,3-пропандиол, (2R,4S)-4-бензилоксипентан-2-ол и 1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ол - промежуточное соединение **229** в качестве исходных веществ.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 327.3, t_R = 2.20 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 327.3, t_R = 2.20 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 12.65 (1H, s), 8.58 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.55 (1H, d, J=2.1 Гц), 7.40-7.36 (1H, m), 6.93 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 4.70-4.63 (1H, m), 4.38-4.21 (2H, m), 3.79-3.73 (1H, m), 3.64-3.58 (1H, m), 3.54-3.43 (1H, m), 2.44-2.36 (1H, m), 2.16-2.09 (2H, m), 1.99-1.92 (1H, m), 1.48 (3H, d, J=6.6 Гц), 1.13 (3H, d, J=6.3 Гц) м.д.

Пример 118: 7,7-дифтор-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



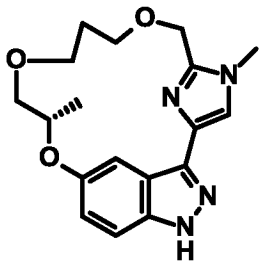
Соединение примера 118 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, используя 4-бром-1H-пиразол, 3-бензилоксипропил 4-метилбензолсульфонат - промежуточное соединение **431**, 2,2-дифторпропан-1,3-диол и *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан - промежуточное соединение **61** в качестве исходных веществ.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 335.1, t_R = 2.07 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 335.1, t_R = 1.93 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 12.79 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.45-7.37 (2H, m), 6.98-6.94 (1H, dd, J=2.3, 8.8 Гц), 4.95-4.88 (2H, t, J=12.0 Гц), 4.31-4.25 (2H, t, J=7.8 Гц), 3.75-3.67 (4H, m), 2.12-2.04 (2H, m) м.д.

Пример 119: (13S)-4,13-диметил-7,11,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен



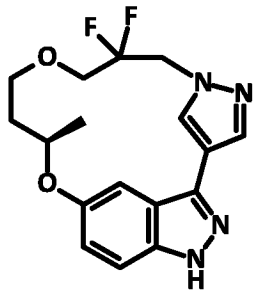
Соединение примера 119 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, используя 3-бромпропокси-*трет*-бутилдиметилсилан, метил (R)-(+)-лактат, метил 4-бром-1-метилимидазол-2-карбоксилат и *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан - промежуточное соединение **61** в качестве исходных веществ.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 343.3, t_R = 1.52 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 343.2, t_R = 1.96 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 9.81-9.48 (1H, m), 8.34 (1H, d, J=2.1 Гц), 7.34 (1H, s), 7.33 (1H, dd, J=0.7, 8.9 Гц), 7.09-7.06 (1H, m), 4.80 (1H, d, J=14.2 Гц), 4.69-4.65 (1H, m), 4.47 (1H, dd, J=4.6, 10.6 Гц), 4.38-4.30 (1H, m), 3.95-3.83 (2H, m), 3.74-3.73 (5H, m), 3.46-3.39 (1H, m), 2.09-2.05 (1H, m), 1.98-1.88 (1H, m), 1.43 (3H, d, J=6.5 Гц) м.д.

Пример 120: (12R)-7,7-дифтор-12-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



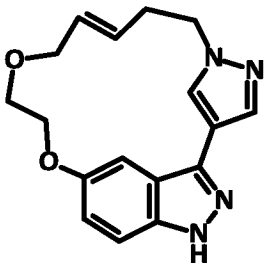
Соединение примера 120 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, используя 4-бром-1H-пиразол, [(3S)-3-бензилоксибутил] 4-метилбензолсульфонат, 2,2-дифторпропан-1,3-диол и *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан - промежуточное соединение **61** в качестве исходных веществ.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 349.3, t_R = 3.05 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 349.3, t_R = 3.03 мин

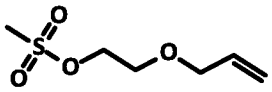
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 12.78 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.94 (dd, *J* = 2.6, 8.9 Гц, 1H), 4.99 (dt, *J* = 6.0, 15.9 Гц, 1H), 4.89 - 4.79 (m, 1H), 3.87 - 3.54 (m, 5H), 2.42 (t, *J* = 13.0 Гц, 1H), 1.41 (d, *J* = 5.2 Гц, 3H), 1.09 (t, *J* = 5.8 Гц, 1H) м.д.

Пример 121: (8E)-11,14-диокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,8,15(22),16,18(21)-гептаен



Соединение примера 121 получали в соответствии с путем синтеза, описанным ниже.

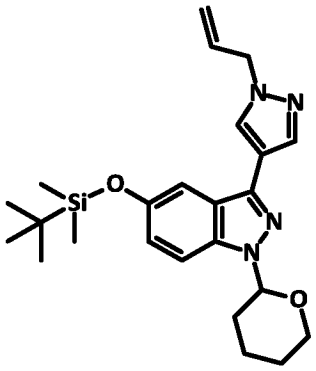
<u>Получение промежуточного соединения 638</u>: 2-аллилоксиэтил метансульфонат



К раствору 2-аллилоксиэтанола (2.09 мл, 19.60 ммоль) в ДХМ (50 мл) при 0 °C добавляли триэтиламин (9.54 мл, 68.60 ммоль) и метансульфонилхлорид (1.96 мл, 25.48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь последовательно промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, насыщенным водным раствором хлорида аммония и соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-аллилоксиэтил метансульфоната **638** в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 5.95-5.85 (1H, m), 5.33-5.20 (2H, m), 4.40-4.38 (2H, m), 4.06-4.04 (2H, m), 3.73-3.71 (2H, m), 3.07-3.07 (3H, m) м.д.

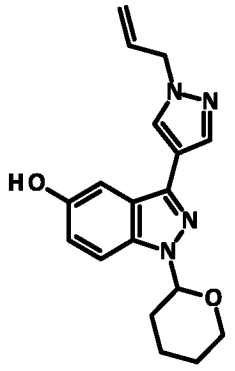
<u>Получение промежуточного соединения 639</u>: [3-(1-аллилпиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К дегазированному раствору 1-аллил-4-бромпиразола (467 мг, 2.5 ммоль), *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилана (1.49 г, 3.25 ммоль) и трехзамещенного фосфата калия (1.59 г, 7.5 ммоль) в диоксане (13.5 мл) и воде (0.7 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (144 мг, 0.125 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропилбифенил (119 мг, 0.25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением [3-(1-аллилпиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде коричневого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 439.2, t_R = 3.52 мин

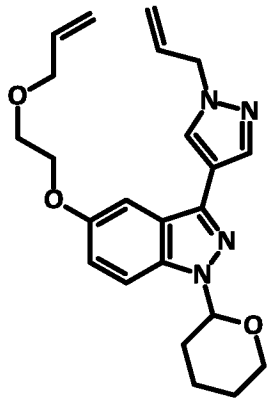
<u>Получение промежуточного соединения 640</u>: 3-(1-аллилпиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ол



К раствору [3-(1-аллилпиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана - промежуточного соединения **639** (240 мг, 0.547 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли TBAF (1М раствор в ТГФ) (711 мкл, 0.711 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением 3-(1-аллилпиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 325.1, t_R = 2.28 мин

<u>Получение промежуточного соединения 641</u>: 5-(2-аллилоксиэтокси)-3-(1-аллилпиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол

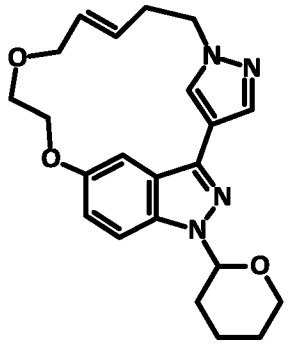


К раствору 3-(1-аллилпиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола (100 мг, 0.308 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли карбонат цезия (150 мг, 0.462 ммоль) и 2-аллилоксиэтил метансульфонат (61 мг, 0.339 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт растворяли в этилацетате и добавляли воду. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в

качестве элюента с получением 5-(2-аллилоксиэтокси)-3-(1-аллилпиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазола в виде коричневого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 409.4, t_R = 2.78 мин

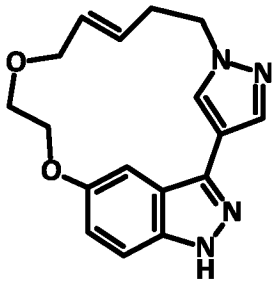
<u>Получение промежуточного соединения 642</u>: (8E)-19-(оксан-2-ил)-11,14-диокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,8,15(22),16,18(21)-гептаен



К раствору 5-(2-аллилоксиэтокси)-3-(1-аллилпиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазола (120 мг, 0.293 ммоль) в сухом DCE (50 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли катализатор Граббса второго поколения (37 мг, 0.044 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85 °C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 40/60, в качестве элюента с получением (8E)-19-(оксан-2-ил)-11,14-диокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,8,15(22),16,18(21)-гептаена в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 395.1, t_R = 2.68 мин

<u>Получение соединения примера 121</u>: (8E)-11,14-диокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,8,15(22),16,18(21)-гептаен



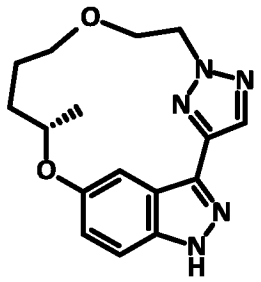
К раствору (8E)-19-(оксан-2-ил)-11,14-диокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,8,15(22),16,18(21)-гептаена (50 мг, 0.126 ммоль) в метаноле (1.85 мл) и воде (0.35 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (120 мг, 0.663 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65 °C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. После разделения, водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента. Подходящие фракции упаривали при пониженном давлении и полученный в результате продукт растирали с циклогексаном, отфильтровывали и сушили с получением (8E)-11,14-диокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,8,15(22),16,18(21)-гептаена в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 311.1, t_R = 2.10 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 311.2, t_R = 1.89 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 12.74 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.97 (1H, d, J=1.9 Гц), 7.73 (1H, s), 7.38-7.34 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 6.01-5.93 (1H, m), 5.71-5.63 (1H, m), 4.38-4.33 (2H, m), 4.32-4.29 (2H, m), 3.95 (2H, d, J=6.3 Гц), 3.77-3.73 (2H, m), 2.49-2.46 (2H, m) м.д.

<u>Пример 122</u>: (12S)-12-метил-8,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



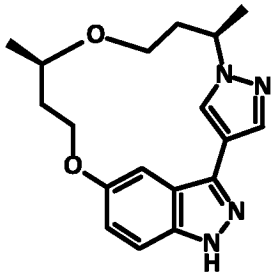
Соединение примера 122 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, используя (2S)-5-оксотетрагидрофуран-2-карбоновую кислоту, 2-(4-бромтриазол-2-ил)этанол - промежуточное соединение **398** и *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан - промежуточное соединение **61** в качестве исходных веществ.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 314.3, t_R = 2.20 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 314.3, t_R = 2.18 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8.26 (1H, d, J=2.5 Гц), 8.05 (1H, s), 7.37 (1H, d, J=8.8 Гц), 7.08 (1H, dd, J=2.5, 8.9 Гц), 4.80-4.76 (2H, m), 4.58-4.49 (1H, m), 4.17-4.11 (1H, m), 4.02-3.97 (1H, m), 3.92-3.86 (1H, m), 3.63-3.58 (1H, m), 2.82-2.74 (1H, m), 2.12-2.03 (1H, m), 1.77-1.67 (1H, m), 1.49-1.43 (1H, m), 1.46 (3H, d, J= 6.1 Гц) м.д.

Пример 123: (6R,10R)-6,10-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



Соединение примера 123 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме E, используя 1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ол - промежуточное соединение **229**, (2R)-4-тритилоксибутан-2-ол - промежуточное соединение **126**

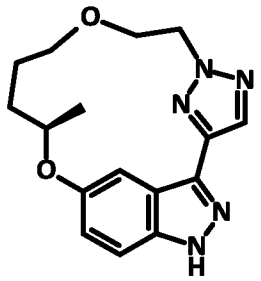
и [(3S)-3-бензилоксибутил] 4-метилбензолсульфонат в качестве исходных веществ.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 327.3, t_R = 2.20 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 327.3, t_R = 2.20 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 12.69 (1H, s), 8.63 (1H, s), 7.66-7.65 (1H, m), 7.42-7.37 (2H, m), 6.93 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Гц), 4.52-4.36 (2H, m), 4.32-4.23 (1H, m), 3.81-3.74 (1H, m), 3.62-3.51 (1H, m), 3.34-3.33 (1H, m), 2.34-2.21 (2H, m), 2.06-1.97 (1H, m), 1.89-1.80 (1H, m), 1.53-1.49 (3H, m), 1.19-1.16 (3H, m) м.д.

Пример 124: (12R)-12-метил-8,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



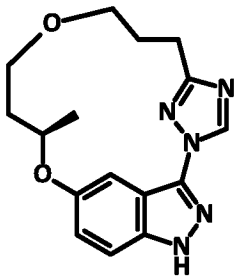
Соединение примера 124 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, используя (2R)-5-оксотетрагидрофуран-2-карбоновую кислоту, 2-(4-бромтриазол-2-ил)этанол - промежуточное соединение **398** и *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан - промежуточное соединение **61** в качестве исходных веществ.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 314.2, t_R = 2.24 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 314.3, t_R = 2.25 мин

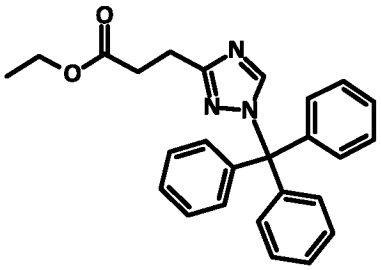
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8.26 (1H, d, J = 2.5 Гц), 8.09 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 8.9 Гц), 7.09 (1H, dd, J = 2.5, 8.9 Гц), 4.80-4.76 (2H, m), 4.58-4.49 (1H, m), 4.17-4.11 (1H, m), 4.03-3.97 (1H, m), 3.92-3.86 (1H, m), 3.63-3.58 (1H, m), 2.82-2.73 (1H, m), 2.10-2.03 (1H, m), 1.77-1.66 (1H, m), 1.50-1.41 (4H, m) м.д.

Пример 125: (12R)-12-метил-9,13-диокса-2,4,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),3,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен



Соединение примера 125 получали в соответствии с путем синтеза, описанным ниже.

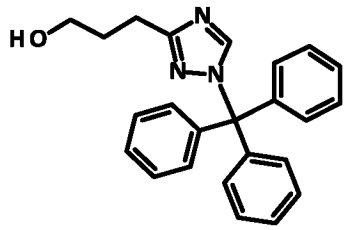
<u>Получение промежуточного соединения 643</u>: этил 3-(1-тритил-1,2,4-триазол-3-ил)пропаноат



К раствору гидрохлорида этил 3-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пропаноата (1.5 г, 7.32 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли DIPEA (2.54 мл, 14.64 ммоль), затем тритилхлорид (2.03 г, 7.32 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением смеси двух региоизомеров - этил 3-(1-тритил-1,2,4-триазол-3-ил)пропаноата или этил 3-(4-тритил-1,2,4-триазол-3-ил)пропаноата или этил 3-(2-тритил-1,2,4-триазол-3-ил)пропаноата в виде желтого вязкого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 412.1, t_R = 2.98 и 3.06 мин

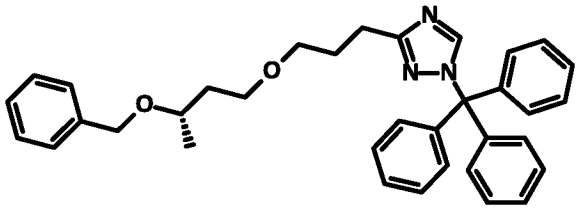
<u>Получение промежуточного соединения 644</u>: 3-(1-тритил-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-1-ол



К смеси двух региоизомеров - этил 3-(1-тритил-1,2,4-триазол-3-ил)пропаноата или этил 3-(4-тритил-1,2,4-триазол-3-ил)пропаноата или этил 3-(2-тритил-1,2,4-триазол-3-ил)пропаноата (2.82 г, 6.86 ммоль) в ТГФ (40 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли алюмогидрид лития (1 М в ТГФ) (8.9 мл, 8.9 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь медленно гасили при 0 °C водой, 15% водным раствором NaOH и водой. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 0/100, в качестве элюента. Извлекали только один региоизомер, и растворитель упаривали с получением 3-(1-тритил-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-1-ола в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод J: $[M+H]^+$= 370.1, t_R = 3.84 мин

<u>Получение промежуточного соединения 645</u>: 3-[3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]пропил]-1-тритил-1,2,4-триазол

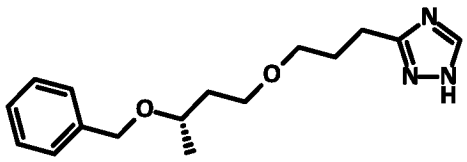


К раствору 3-(1-тритил-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-1-ола (811 мг, 2.2 ммоль) в сухом ДМФА (8 мл) при 0 °C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (132 мг, 3.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин и добавляли раствор [(3S)-3-бензилоксибутил] 4-метилбензолсульфоната - промежуточного соединения **129** (883 мг, 2.64 ммоль) в сухом ДМФА (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 48 ч. Реакционную смесь нагревали при 70 °C в течение 3 ч, затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали

соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 3-[3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]пропил]-1-тритил-1,2,4-триазола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 532.2, t_R = 3.55 мин

<u>Получение промежуточного соединения 646</u>: 3-[3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]пропил]-1H-1,2,4-триазол

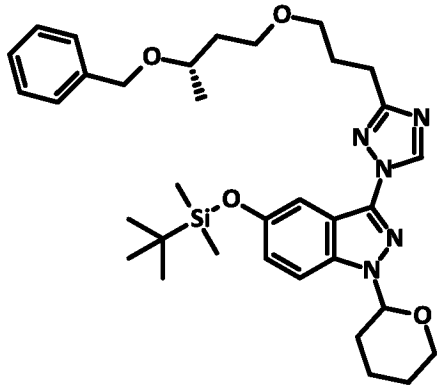


К раствору 3-[3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]пропил]-1-тритил-1,2,4-триазола (933 мг, 1.76 ммоль) в метаноле (9 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (34 мг, 0.18 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь нагревали при 40 °C в течение 30 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением сырой смеси 3-[3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]пропил]-1H-1,2,4-триазола и 3-[3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]пропил]-1-тритил-1,2,4-триазола в виде бесцветного масла. Сырой продукт повторно подвергали реакции в подобных условиях. К смеси 3-[3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]пропил]-1H-1,2,4-триазола и 3-[3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]пропил]-1-тритил-1,2,4-триазола (853 мг, 1.76 ммоль) в метаноле (8 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (30 мг, 0.16 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 40 °C в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 96/4, в качестве

элюента с получением 3-[3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]пропил]-1H-1,2,4-триазола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 290.2, t_R = 2.09 мин

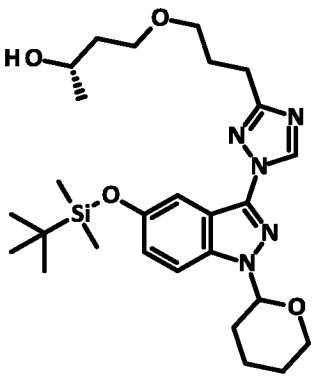
<u>Получение промежуточного соединения 647</u>: [3-[3-[3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]пропил]-1,2,4-триазол-1-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-трет-бутилдиметилсилан



К раствору 3-[3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]пропил]-1H-1,2,4-триазола (282 мг, 0.98 ммоль) в дихлорметане (3.7 мл) добавляли *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан - промежуточное соединение **61** (718 мг, 1.57 ммоль), триэтиламин (0.41 мл, 2.94 ммоль) и $Cu(OAc)_2$ (71 мг, 0.39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере кислорода при 35 °C в течение 144 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением [3-[3-[3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]пропил]-1,2,4-триазол-1-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 620.3, t_R = 3.95 мин

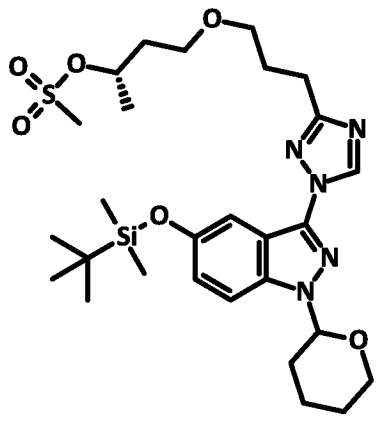
<u>Получение промежуточного соединения 648</u>: (2S)-4-[3-[1-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1,2,4-триазол-3-ил]пропокси]бутан-2-ол



К раствору [3-[3-[3-[(3S)-3-бензилоксибутокси]пропил]-1,2,4-триазол-1-ил]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]окси-*трет*-бутилдиметилсилана (220 мг,0.36 ммоль) в этилацетате (8 мл) при КТ добавляли палладий на угле с нагрузкой 10 мас.% (22 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение ночи. Реакционную смесь нагревали при 50 °C в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением (2S)-4-[3-[1-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1,2,4-триазол-3-ил] пропокси]бутан-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 530.3, t_R = 3.40 мин

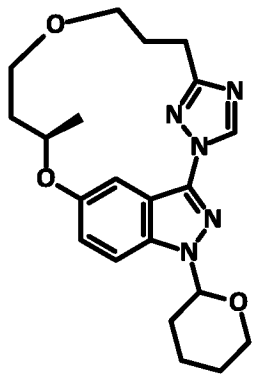
<u>Получение промежуточного соединения 649</u>: [(1S)-3-[3-[1-[5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1,2,4-триазол-3-ил]пропокси]-1-метилпропил] метансульфонат



К раствору (2S)-4-[3-[1-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1,2,4-триазол-3-ил]пропокси]бутан-2-ола (74 мг, 0.14 ммоль) в дихлорметане (1.6 мл) добавляли триэтиламин (39 мкл, 0.28 ммоль) и метансульфонилхлорид (12 мкл, 0.15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 6 ч. Добавляли дополнительные количества триэтиламина (20 мкл, 0.14 ммоль) и метансульфонилхлорида (6 мкл, 0.75 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением [(1S)-3-[3-[1-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1,2,4-триазол-3-ил]пропокси]-1-метилпропил] метансульфоната в виде желтого вязкого масла. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 608.2, t_R = 3.52 мин

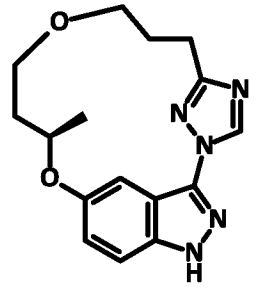
<u>Получение промежуточного соединения 650</u>: (12R)-12-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-2,4,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),3,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (137 мг, 0.42 ммоль) в безводном ДМФА (50 мл) при 85 °С в течение 1 ч по каплям добавляли [(1S)-3-[3-[1-[5-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]-1,2,4-триазол-3-ил]пропокси]-1-метилпропил] метансульфонат (86 мг, 0.14 ммоль) в ДМФА (50 мл). После завершения добавления полученную в результате реакционную смесь перемешивали при 85 °С в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем добавляли воду и этилацетат. После разделения, водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ, используя смесь дихлорметан/метанол 95/5 в качестве элюента с получением (12R)-12-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-2,4,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),3,5(22),14(21),15,17(20)-гексаена в виде светло-оранжевого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 398.1, t_R = 2.85 мин

<u>Получение соединения примера 125</u>: (12R)-12-метил-9,13-диокса-2,4,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),3,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен



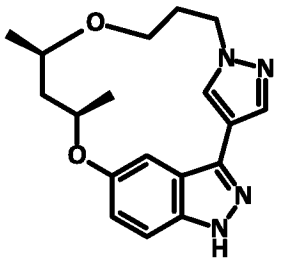
К раствору (12R)-12-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-2,4,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),3,5(22),14(21),15,17(20)-гексаена (27 мг, 0.068 ммоль) в метаноле (1.1 мл) и воде (0.2 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (65 мг, 0.34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65 °C в течение ночи. Добавляли дополнительное количество моногидрата *п*-толуолсульфоновой кислоты (65 мг, 0.34 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 65 °C в течение 22 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. После разделения, водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ, используя смесь дихлорметан/(метанол/аммиак 95/5) 90/10 в качестве элюента с получением смеси двух региоизомеров. Смесь растирали с диизопропиловым эфиром, отфильтровывали и промывали диизопропиловым эфиром с получением только правого изомера - (12R)-12-метил-9,13-диокса-2,4,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),3,5(22),14(21),15,17(20)-гексаена в виде кремового твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 314.3, t_R = 2.13 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 314.3, t_R = 2.12 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 9.61 (1H, d, J=0.8 Гц), 8.76 (1H, s), 8.17 (1H, d, J=2.3 Гц), 7.35 (1H, dd, J=9, 0.5 Гц), 7.13 (1H, dd, J=2.5, 9.1 Гц), 4.86-4.78 (1H, m), 4.23-4.17 (1H, m), 3.83-3.76 (1H, m), 3.67-3.63 (1H, m), 3.59-3.53 (1H, m), 3.18-3.10 (1H, m), 2.85-2.76 (1H, m), 2.65-2.56 (1H, m), 2.50-2.40 (1H, m), 2.35-2.26 (1H, m), 1.51-1.43 (1H, m), 1.48 (3H, d, J=6 Гц) м.д.

Пример 126: (10R,12R)-10,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



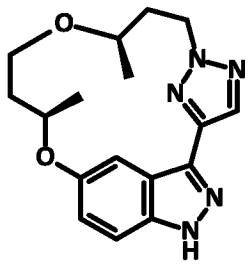
Соединение примера 126 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме E, используя (2S,4S)-пентан-2,4-диол, 1,3-пропандиол и 1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ол - промежуточное соединение **229** в качестве исходных веществ.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 327.3, t_R = 2.21 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 327.3, t_R = 2.20 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 12.71 (1H, s), 8.58 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.38-7.35 (1H, m), 7.29 (1H, d, J=1.9 Гц), 6.92 (1H, dd, J=2.5, 8.9 Гц), 4.69 (1H, q, J=5.9 Гц), 4.42-4.35 (1H, m), 4.22-4.14 (1H, m), 3.82-3.76 (1H, m), 3.68-3.60 (1H, m), 2.96-2.90 (1H, m), 2.32-2.27 (2H, m), 2.15-2.09 (1H, m), 1.65-1.58 (1H, m), 1.38-1.35 (3H, m), 1.18-1.15 (3H, m) м.д.

Пример 127: (8R,12R)-8,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



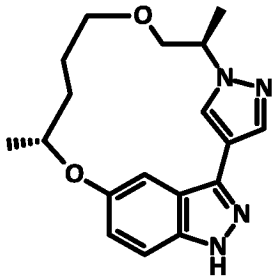
Соединение примера 127 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме E, используя метил (3S)-3-гидроксибутаноат, (3R)-3-тетрагидропиран-2-илоксибутан-1-ол - промежуточное соединение **236**, 4,5-дибром-2H-триазол и *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан - промежуточное соединение **61** в качестве исходных веществ.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 328.3, t_R = 2.36 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 328.3, t_R = 2.33 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 12.98 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=2.5 Гц), 8.05-8.04 (1H, m), 7.43-7.40 (1H, m), 6.95 (1H, dd, J=2.5, 8.9 Гц), 4.70-4.47 (3H, m), 4.03-3.97 (1H, m), 3.85-3.80 (1H, m), 3.34-3.27 (1H, m), 2.49-2.38 (1H, m), 2.33-2.23 (2H, m), 1.60-1.52 (1H, m), 1.40-1.37 (3H, m), 1.18-1.15 (3H, m) м.д.

Пример 128: (6R,12R)-6,12-диметил-8,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



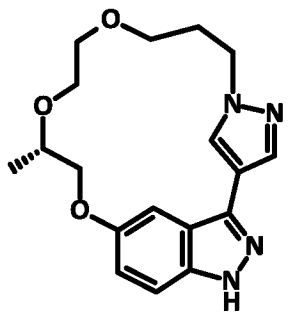
Соединение примера 128 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме E, используя (2S)-2-бензилоксипропан-1-ол - промежуточное соединение **66**, (2R)-5-оксотетрагидрофуран-2-карбоновую кислоту и 1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ол - промежуточное соединение **229** в качестве исходных веществ.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 327.3, t_R = 2.28 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 327.3, t_R = 2.27 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8.37 (1H, d, J=0.6 Гц), 7.89 (1H, d, J=0.8 Гц), 7.40 (1H, d, J=9.5 Гц), 7.27 (1H, d, J=2.4 Гц), 7.08 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Гц), 4.70 - 4.65 (1H, m), 4.38 - 4.32 (1H, m), 3.77 - 3.68 (2H, m), 3.57 - 3.46 (2H, m), 2.69 - 2.64 (1H, m), 2.09 - 2.02 (1H, m), 1.75 (3H, d, J=6.9 Гц), 1.72 - 1.65 (1H, m), 1.53 - 1.45 (1H, m), 1.43 (3H, d, J=6 Гц) м.д.

Пример 129: (13S)-13-метил-9,12,15-триокса-4,5,20,21-тетраазатетрацикло[14.5.2.1^{2,5}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),3,16(23),17,19(22)-гексаен



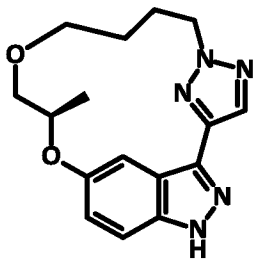
Соединение примера 129 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме E, используя этиленгликоль, 3-бромпропоксиметилбензол, (2S)-1-тритилоксипропан-2-ол - промежуточное соединение **102** и 1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ол - промежуточное соединение **229** в качестве исходных веществ.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 343.3, t_R = 2.01 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 343.3, t_R = 2.00 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 10.88 - 10.05 (1H, brs), 8.33 - 8.31 (1H, m), 8.16 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=2.1 Гц), 7.32 (1H, d, J=8.9 Гц), 7.08 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 4.54 - 4.41 (2H, m), 4.31 - 4.28 (2H, m), 4.00 - 3.90 (2H, m), 3.59 - 3.51 (3H, m), 3.31 - 3.24 (1H, m), 3.04 - 2.96 (1H, m), 2.17 - 2.09 (2H, m), 1.33 - 1.30 (3H, m) м.д.

<u>Пример 130</u>: (12R)-12-метил-10,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



Соединение примера 130 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме D, используя (2S)-2-(бензилокси)пропан-1-ол - промежуточное соединение **66**, 4,5-дибром-2H-триазол, 2-(4-бромбутокси)оксан и *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

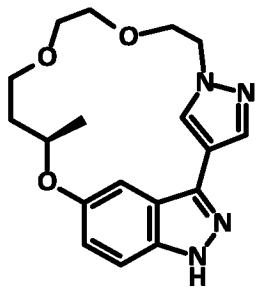
диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан - промежуточное соединение **61** в качестве исходных веществ.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 314.3, t_R = 2.31 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 314.3, t_R = 2.29 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.02 (1H, s), 8.49 (1H, d, J=2.3 Гц), 8.10 - 8.09 (1H, m), 7.43 - 7.39 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J=2.5, 8.9 Гц), 4.63 (1H, ddd, J=2.7, 5.4, 14.1 Гц), 4.49 - 4.39 (2H, m), 3.83 (1H, dd, J=5.2, 10.3 Гц), 3.72 - 3.64 (1H, m), 3.56 - 3.42 (2H, m), 2.71 - 2.61 (1H, m), 1.99 - 1.83 (2H, m), 1.66 - 1.57 (1H, m), 1.39 - 1.35 (3H, m) м.д.

Пример 131: (14R)-14-метил-8,11,15-триокса-4,5,20,21-тетраазатетрацикло[14.5.2.1^{2,5}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),3,16(23),17,19(22)-гексаен



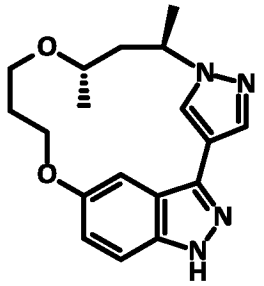
Соединение примера 131 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме E, используя 2-(2-бензилоксиэтокси)этанол, метил (3S)-3-гидроксибутаноат и 1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ол - промежуточное соединение **229** в качестве исходных веществ.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 343.3, t_R = 2.11 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 343.3, t_R = 2.10 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 11.09-10.32 (1H, brs), 8.38 - 8.36 (1H, m), 8.10 - 8.08 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=2.1 Гц), 7.34 - 7.30 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J=2.1, 8.9 Гц), 4.84 - 4.76 (1H, m), 4.52 - 4.47 (2H, m), 3.96 - 3.59 (7H, m), 3.56 - 3.48 (1H, m), 2.46 - 2.36 (1H, m), 1.69-1.52 (1H, m), 1.42 (3H, d, J=6.1 Гц) м.д.

Пример 132: (6R,8S)-6,8-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



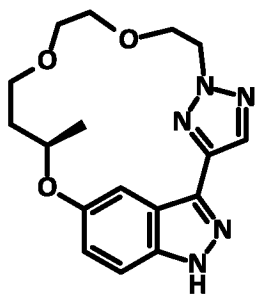
Соединение примера 132 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме E, используя (2S,4S)-пентан-2,4-диол, 1,3-пропандиол и 1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]индазол-5-ол - промежуточное соединение **229** в качестве исходных веществ.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 327.3, t_R = 2.12 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 327.3, t_R = 2.10 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 12.72 (1H, s), 8.54 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.40-7.37 (1H, m), 7.18 (1H, d, J=2.1 Гц), 6.94 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Гц), 4.44 (2H, s), 4.24 (1H, dd, J=1.4, 6.4 Гц), 3.64-3.58 (1H, m), 3.41-3.35 (1H, m), 3.18-3.09 (1H, m), 2.48-2.35 (1H, m), 2.20-2.08 (1H, m), 1.91-1.84 (1H, m), 1.82-1.71 (1H, m), 1.53 (3H, d, J=6.8 Гц), 1.15-1.03 (3H, m) м.д.

Пример 133: (14R)-14-метил-8,11,15-триокса-4,5,20,21,24-пентаазатетрацикло[14.5.2.1^{2,5}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),3,16(23),17,19(22)-гексаен



Соединение примера 133 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме E, используя 2-(2-бензилоксиэтокси)этанол, метил

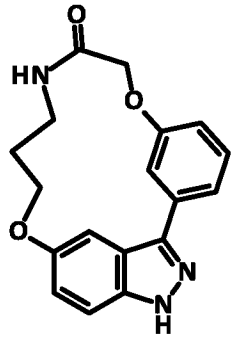
(3S)-3-гидроксибутаноат, 4,5-дибром-2H-триазол, 2-(4-бромбутокси)оксан и *трет*-бутилдиметил-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-5-ил]оксисилан - промежуточное соединение **61** в качестве исходных веществ.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 344.3, t_R = 2.10 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 344.3, t_R = 2.08 мин

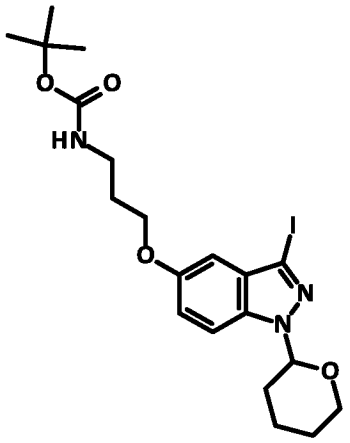
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 10.5-9.5 (1H, brs), 8.11 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=2.3 Гц), 7.39-7.36 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Гц), 4.98-4.88 (2H, m), 4.70-4.64 (1H, m), 4.15-4.01 (3H, m), 3.75-3.65 (2H, m), 3.63-3.51 (3H, m), 2.29-2.20 (1H, m), 1.71-1.58 (1H, m), 1.41 (3H, d, J=6.3 Гц) м.д.

Пример 134: 7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Соединение примера 134 получали в соответствии с путем синтеза, описанным на общей Схеме I.

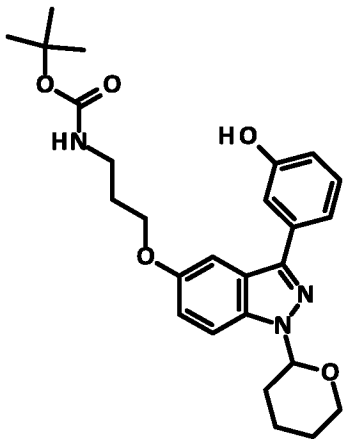
***Получение промежуточного соединения 651*: трет-бутил N-[3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропил]карбамат**



Раствор 3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ола - промежуточного соединения **16** (970 мг, 2.82 ммоль), карбоната цезия (1.83 г, 5.55 ммоль) и *трет*-бутил N-(3-бромпропил)карбамата (2.01 г, 8.45 ммоль) в ДМФА (11.6 мл) нагревали при 50°C в течение 10 ч. Добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол 3/1), от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением *трет*-бутил N-[3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропил]карбамата в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 502.1, t_R = 3.20 мин

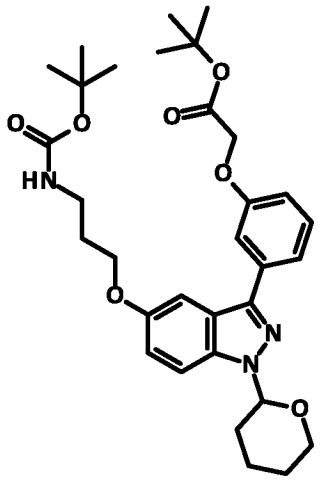
<u>Получение промежуточного соединения 652</u>: трет-бутил N-[3-[3-(3-гидроксифенил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамат



К дегазированному раствору *трет*-бутил N-[3-(3-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил)оксипропил]карбамата (1.01 г, 2.02 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (667 мг, 3.03 ммоль), трикалийфосфата (1.28 г, 6.06 ммоль) и XPhos (95 мг, 0.20 ммоль) в диоксане (13 мл) и воде (5.5 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (116 мг, 0.10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении при 100 °C в течение 3 ч. Добавляли дополнительные количества 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (222 мг, 1.01 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (46 мг, 0.04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении при 100 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и промывали этилацетатом. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смесь дихлорметан/(этилацетат/этанол 3/1) 70/30 в качестве элюента с получением *трет*-бутил N-[3-[3-(3-гидроксифенил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 468.3, t_R = 3.05 мин

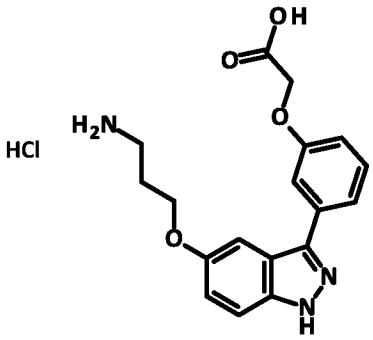
<u>Получение промежуточного соединения 653</u>: трет-бутил 2-[3-[5-[3-(трет-бутоксикарбониламино)пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]фенокси]ацетат



К раствору *трет*-бутил N-[3-[3-(3-гидроксифенил)-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-5-ил]оксипропил]карбамата (943 мг, 2.02 ммоль) в ацетонитриле (150 мл) при КТ добавляли карбонат цезия (1.31 г, 4.04 ммоль) и *трет*-бутил 2-бромацетат (0.33 мл, 2.22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество *трет*-бутил 2-бромацетата (0.15 мл, 1.01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол 3/1), от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением *трет*-бутил 2-[3-[5-[3-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]фенокси]ацетата в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 582.4, t_R = 3.45 мин

<u>Получение промежуточного соединения 654</u>: гидрохлорид 2-[3-[5-(3-аминопропокси)-1H-индазол-3-ил]фенокси]уксусной кислоты



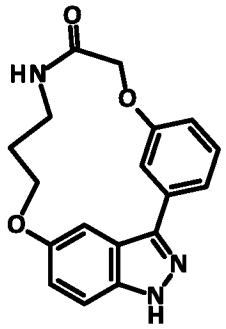
К раствору *трет*-бутил 2-[3-[5-[3-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-3-ил]фенокси]ацетата (1.11 г, 1.92 ммоль) в диоксане (23 мл) добавляли 4М раствор HCl в диоксане (9.6 мл, 38.4 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали досуха при пониженном давлении и полученное в результате твердое вещество растирали с пентаном, отфильтровывали и сушили с получением гидрохлорида 2-[3-[5-(3-

аминопропокси)-1H-индазол-3-ил]фенокси]уксусной кислоты в виде кремового твердого вещества.

Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 342.2, t_R = 1.43 мин

<u>Получение соединения примера 134</u>: 7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



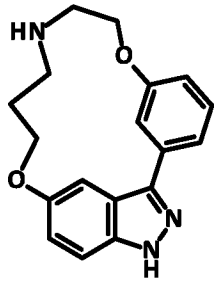
Раствор гидрохлорида 2-[3-[5-(3-аминопропокси)-1H-индазол-3-ил]фенокси]уксусной кислоты (803 мг, 2.35 ммоль) и DIPEA (3 мл) в ДМФА (400 мл) при КТ в течение 1 ч по каплям добавляли к смеси PyBOP (1.83 г, 3.53 ммоль) в ДМФА (150 мл) и DIPEA (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 98/2 до 92/8, в качестве элюента. Полученное в результате твердое вещество солюбилизировали в этилацетате и добавляли 1 н. водный раствор HCl. Органический слой промывали 1 н. водным раствором HCl и затем насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, водой и соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она в виде белого порошка.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 324.2, t_R = 1.79 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 324.2, t_R = 1.76 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) 7.64-7.62 (1H, m), 7.48-7.45 (3H, m), 7.42 (1H, t), 7.07-7.02 (2H, m), 4.78 (2H, s), 4.39 (2H, t), 3.41 (2H, t), 2.19-2.11 (2H, m), 1.31 (1H, s) м.д.

Пример 135: 7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен



Раствор 7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она - примера **134** (41 мг, 0.127 ммоль) перемешивали с 2М раствором комплекса боран-диметилсульфид в ТГФ (4 мл) при КТ в течение 16 ч. Смесь осторожно гасили путем добавления метанола и перемешивали при КТ в течение 4 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Добавляли 4 н. раствор HCl в диоксане, и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали дихлорэтаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси дихлорметан/метанол, от 100/0 до 95/5, в качестве элюента. Полученное в результате масло растирали с диизопропиловым эфиром и концентрировали при пониженном давлении с получением 7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена в виде белого твердого вещества.

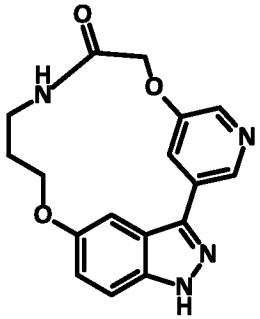
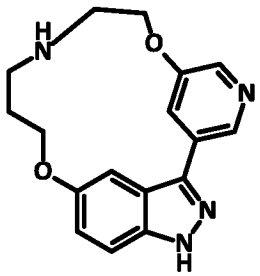
ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 310.3, t_R = 1.29 мин

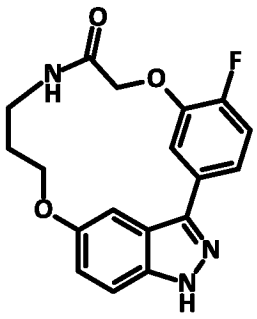
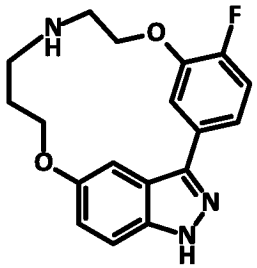
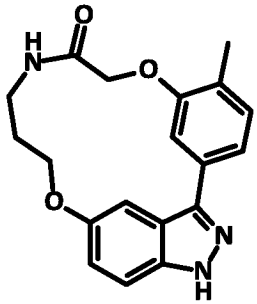
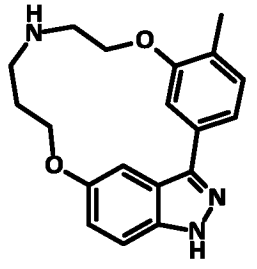
ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 310.2, t_R = 2.46 мин

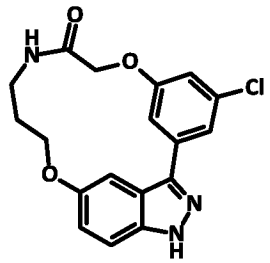
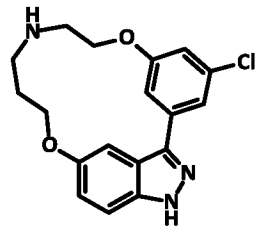
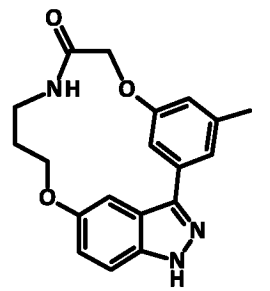
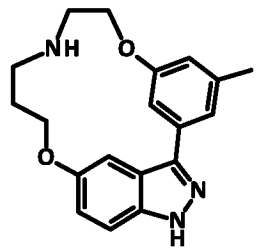
^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) 8.01 (2H, m), 7.56 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.37 (1H, t), 7.07-7.04 (1H, m), 6.94-6.91 (1H, m), 4.47-4.42 (4H, m), 3.10 (2H, t), 2.83 (2H, t), 2.08-2.03 (2H, m), 1.31 (1H, s) м.д.

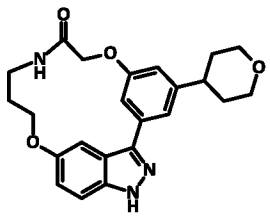
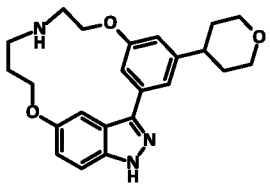
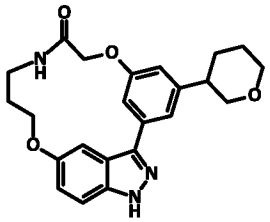
Соединения – примеры, приведенные в Таблице 1A, получали исходя из подходящих субстратов с использованием пути синтеза, подобного указанному для примеров 134 и 135, или в соответствии с общей Схемой, как показано в Таблице 1.

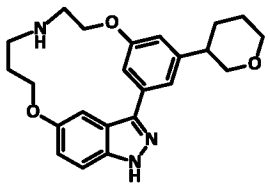
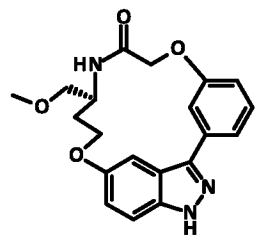
Таблица 1A

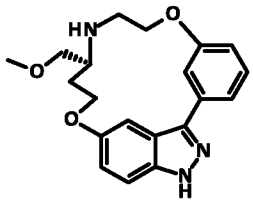
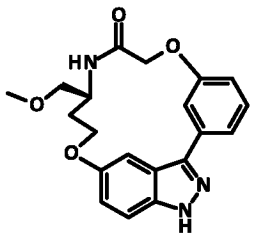
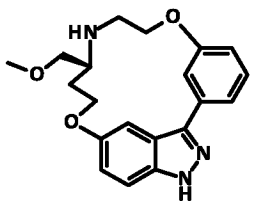
Номер примера	Название по номенклатуре IUPAC	
	Структура	ЖХМС и ЯМР анализ
Пример 136	**7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 325.1, t_R = 1.60 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 325.1, t_R = 2.67 мин ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) 13.30 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.01 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.36 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 1.99 (m, 2H) м.д.
Пример 137	**7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 311.1, t_R = 1.18 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 311.0, t_R = 0.87 мин ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) 13.21 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.00 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 4.39 (m, 4H), 2.97 (s, 2H), 2.63 (m, 2H), 1.93 (m, 2H) м.д.
Пример 138	**5-фтор-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**	

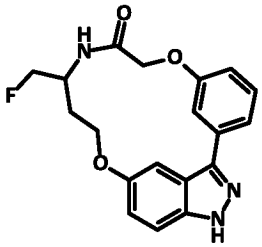
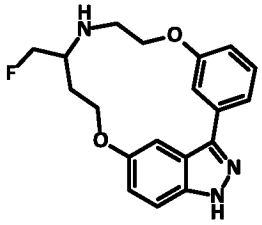
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 342.1, t_R = 2.32 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 342.0, t_R = 2.63 мин ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) 13.12 (s, 1H), 8.58 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.48 (d, J=9.16 Гц, 1H), 7.46 (d, J=9.09 Гц, 1H), 7.35 (dd, J=8.5 Гц, J=11.38 Гц, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.35 (t, J= 8.30 Гц, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.06-1.94 (m, 2H) м.д.
Пример 139	**5-фтор-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 328.1, t_R = 1.71 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 328.1, t_R = 3.55 мин ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) 13.04 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.45 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.29 (dd, J = 11.3, 8.6 Гц, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 4.43 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 4.38 (t, J = 7.78 Гц, 2H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.71-2.62 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 2H) м.д.
Пример 140	**5-метил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 338.1, t_R = 2.44 мин ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) 13.04 (s, 1H), 8.57 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 6.97 (dd, J = 9.1, 1.1 Гц, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.38-4.33 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.07-1.90 (brs, 2H) м.д.
Пример 141	**5-метил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 324.1, t_R = 1.80 мин ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) 12.98 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.44 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 6.97 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 4.46-4.30 (m, 4H), 3.07-2.91 (m, 2H), 2.75-2.61 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.01-1.82 (m, 2H) м.д.

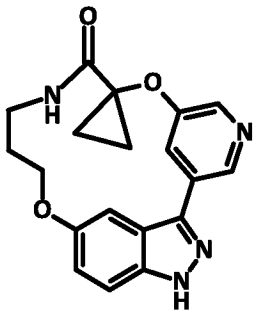
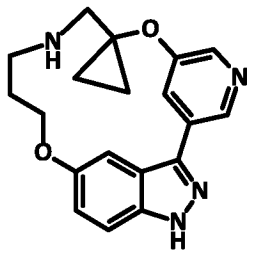
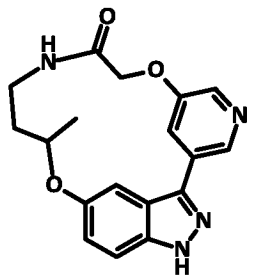
Пример 142	**4-хлор-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод B: $[M+H]^+$= 358.1, t_R = 2.66 мин ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) 13.28 (s, 1H), 8.55 (t, J = 5.7 Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.30 (d, J = 5.4 Гц, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.00 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.35 (t, J = 9.1 Гц, 2H),3.28-3.18 (m, 2H), 2.16-1.76 (m, 2H) м.д.
Пример 143	**4-хлор-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 344.1, t_R = 1.99 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.20 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.56 (dd, J = 1.7, 1.3 Гц, 1H), 7.47 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 6.99 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 6.92 (dd, J = 1.05, 2.1 Гц, 1H), 4.46-4.32 (m, 4H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.72-2.59 (m, 2H), 1.98-1.84 (m, 2H) м.д.
Пример 144	**4-метил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод B: $[M+H]^+$= 338.1, t_R = 2.79 мин ЖХМС метод C: $[M+H]^+$= 338.1, t_R = 2.53 мин ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) 13.10 (s, 1H), 8.55 (t, J= 5.40 Гц, 1H), 7.47 (d, J = 9.6 Гц, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.98 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.34 (t, J=7.91 Гц, 2H), 3.27-3.17 (t, J=5.41 Гц, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.03-1.89 (m, J= 5.81 Гц,2H) м.д.
Пример 145	**4-метил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен**	
		ЖХМС метод C: $[M+H]^+$= 324.2, t_R = 1.92 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 324.2, t_R = 3.47 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.02 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.44 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.38 (t, 2H), 4.33 (t, J = 5.9 Гц, 2H), 2.96 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 2.67 (t, J = 3.5 Гц,

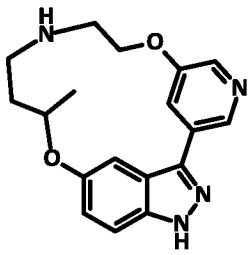
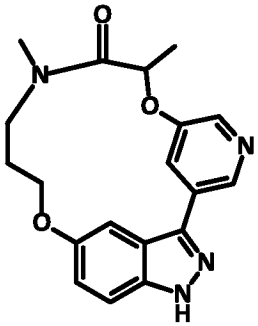
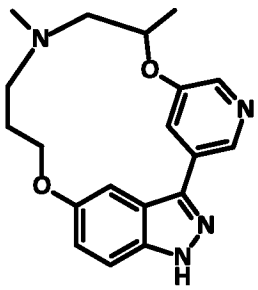
		2H), 2.32 (s, 3H), 2.20 (s, 1H), 1.97-1.85 (m, 2H) м.д.
Пример 146	**4-(оксан-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 408.2, t_R = 2.41 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 408.2, t_R = 2.95 мин ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) 13.10 (s, 1H), 8.56 (t, J = 5.4 Гц, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.98 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.34 (t, J = 7.31Hz , 2H), 4.02-3.92 (m, 2H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.30-3.18 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.05-1.91 (m, 2H), 1.81-1.63 (m, 4H) м.д.
Пример 147	**4-(оксан-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 394.2, t_R = 1.83 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 394.2, t_R = 3.87 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.03 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.05 Гц, 1H), 6.97 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 6.74 (t, J = 1.7 Гц, 1H), 4.42-4.37 (m, 2H), 4.37-4.32 (m, 2H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.44 (td, J = 11.3, 2.8 Гц, 2H), 3.02-2.91 (m, 2H), 2.79 (tt, J = 9.1, 4.4 Гц, 1H), 2.71-2.62 (m, 2H), 2.23 (br s, J = 25.9 Гц, 1H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 4H) м.д.
Пример 148	**4-(оксан-3-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 408.1, t_R = 2.51 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.11 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.0 Гц, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.35 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.20 (brs, 1H), 6.99 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 6.85 (t, J = 1.9 Гц, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.40-4.28 (m, 2H), 3.93-3.82 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.88-

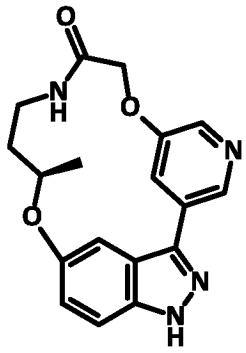
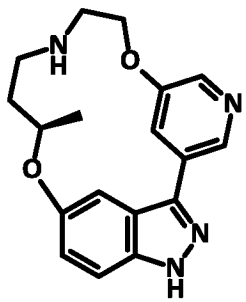
		2.78 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 3H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 2H) м.д.
Пример 149	**4-(оксан-3-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 394.1, t_R = 1.88 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 394.2, t_R = 3.87 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.03 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.87 (t, J = 1.9 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 3.4 Гц, 1H), 7.44 (d, J = 5.5 Гц, 1H), 6.97 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 6.76 (t, J = 1.9 Гц, 1H), 4.39 (dd, J = 14.1, 6.6 Гц, 2H), 4.34 (t, J = 5.9 Гц, 2H), 3.91 – 3.82 (m, 2H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 2.96 (t, J = 5.8 Гц, 2H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.66 (dd, J = 6.2, 3.7 Гц, 2H), 2.26 (brs, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 2H) м.д.
Пример 150	**(11S) или (11R)-11-(метоксиметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он**	
		Абсолютная стереохимия неизвестна ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 368.2, t_R = 2.37 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 368.0, t_R = 2.80 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.12 (s, 1H), 8.46 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.57 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.38 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 2.9 Гц, 2H), 7.00 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 6.93 (dd, J = 8.1, 1.7 Гц, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.35 (t, J = 7.9 Гц, 2H), 4.21-4.08 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.90 (m, 1H) м.д.
Пример 151	**(11S) или (11R)-11-(метоксиметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен**	

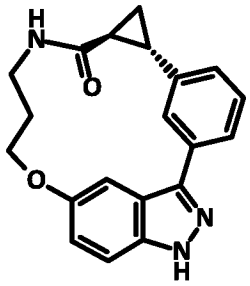
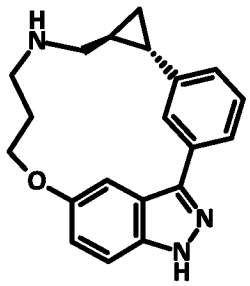
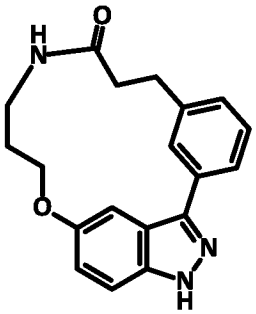
		Абсолютная стереохимия неизвестна ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 354.1, t_R = 1.94 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 354.1, t_R = 3.50 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.04 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 6.97 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 6.85 (dd, J = 8.1, 1.6 Гц, 1H), 4.52-4.37 (m, 3H), 4.36-4.26 (m, 1H), 3.36 (d, J = 5.5 Гц, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 2H) м.д.
Пример 152	**(11R) или (11S)-11-(метоксиметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он**	
		Абсолютная стереохимия неизвестна ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 368.1, t_R = 2.37 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.14 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.58 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.50 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.38 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 6.93 (dd, J = 8.2, 1.6 Гц, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.35 (t, J = 7.9 Гц, 2H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.19-2.06 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 1H) м.д.
Пример 153	**(11R) или (11S)-11-(метоксиметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен**	
		Абсолютная стереохимия неизвестна ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 354.1, t_R = 1.93 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 354.1, t_R = 3.50 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.04 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 6.97 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 6.85 (dd, J = 8.2, 1.6 Гц, 1H), 4.55-4.37 (m, 3H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.36 (dd, J = 5.4, 1.2 Гц, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.89-

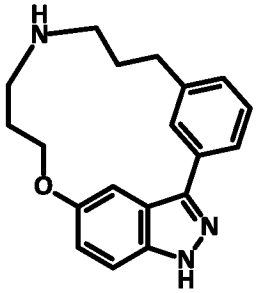
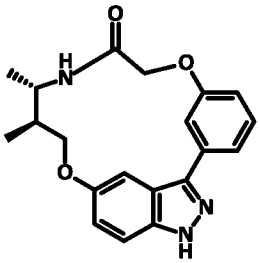
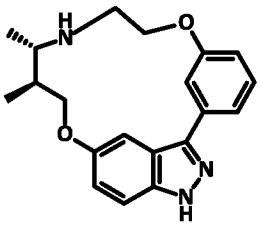
		2.79 (m, 1H), 2.75 (dd, J = 7.7, 5.5 Гц, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.91-1.71 (m, 2H) м.д.
Пример 154	**11-(фторметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 356.1, t_R = 2.40 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.13 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.57 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.39 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.02 (dd, J = 9.0, 2.2 Гц, 1H), 6.95 (ddd, J = 8.2, 2.5, 0.9 Гц, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.37 (t, J = 7.7 Гц, 2H), 4.32-4.20 (m, 1H), 2.20-2.06 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 1H) м.д.
Пример 155	**11-(фторметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 342.1, t_R = 1.82 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 342.1, t_R = 3.56 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.05 (s, 1H), 8.03 (d, J = 14.9 Гц, 1H), 7.56 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 6.85 (dd, J = 8.1, 1.6 Гц, 1H), 4.55-4.36 (m, 6H), 4.31 (ddd, J = 12.5, 5.7, 3.7 Гц, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H), 2.93-2.77 (m, 2H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.95-1.76 (m, 2H) м.д.
Пример 156	**7',14'-диокса-4',10',19',20'-тетраазаспиро[циклопропан-1,8'-тетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикозан]-1'(20'),2'(23'),3',5',15',17',21'-гептаен-9'-он**	

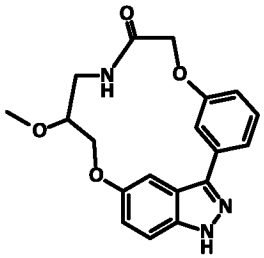
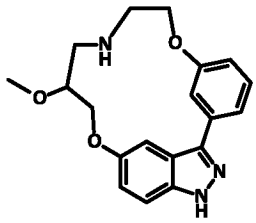
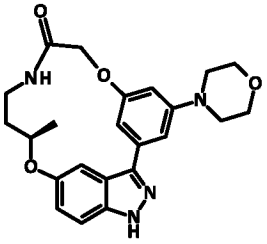
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 351.1, t_R = 2.00 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 351.1, t_R = 2.80 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.27 (s, 1H), 8.69 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 8.27 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 8.23 (d, J = 2.7 Гц, 1H), 7.85 (dd, J = 2.6, 1.8 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.31 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 2.2 Гц, 1H), 4.27 (t, J = 8.7 Гц, 2H), 3.24-3.13 (m, 2H), 2.05-1.93 (m, J = 8.5, 5.4 Гц, 2H), 1.57 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 1.28-1.22 (m, 2H) м.д.
Пример 157	**7',14'-диокса-4',10',19',20'-тетраазаспиро[циклопропан-1,8'-тетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикозан]-1'(20'),2'(23'),3',5',15',17',21'-гептаен**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 337.1, t_R = 1.39 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 337.1, t_R = 3.46 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.21 (s, 1H), 8.74 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 8.71-8.66 (m, 1H), 8.21 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 8.08 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.01 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 4.37 (t, J = 7.5 Гц, 2H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.33 (brs, J = 1.8 Гц, 1H), 1.97-1.86 (m, J = 5.0 Гц, 2H), 1.06 (q, J = 5.6 Гц, 2H), 0.89 (q, J = 5.4 Гц, 2H) м.д.
Пример 158	**13-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод C: $[M+H]^+$= 339.1, t_R = 1.97 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 339.0, t_R = 2.95 мин ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) 13.29 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.60 (t, J = 5.9 Гц, 1H), 8.28 (d, J = 2.7 Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.64-4.52 (m, J = 10.2, 6.4 Гц, 1H), 3.79-3.63 (m, 1H), 3.00-2.83 (m, J = 13.5 Гц, 1H), 2.28 (t, J = 13.1 Гц, 1H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.43 (d, J = 5.9 Гц, 3H) м.д.
Пример 159	**13-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-**	

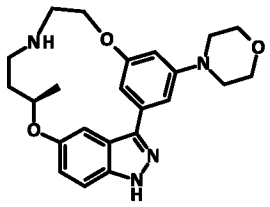
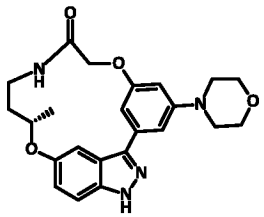
	гептаен	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 325.2, t_R = 1.43 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 325.2, t_R = 3.55 мин ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) 13.18 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 1.9 Гц, 1H), 4.69-4.56 (m, J = 13.5, 6.5 Гц, 1H), 4.50-4.32 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.91-2.79 (m, J = 11.4, 4.8 Гц, 2H), 2.15 (t, J = 12.1 Гц, 1H), 1.50 (m, J = 13.3, 9.3, 4.4 Гц, 1H), 1.37 (d, J = 6.0 Гц, 3H) м.д.
Пример 160	**8,10-диметил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 353.2, t_R = 1.96 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 353.2, t_R = 3.90 мин ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) 13.25 (s, J = 36.1 Гц, 1H), 8.62 (s, J = 27.7 Гц, 1H), 8.25 (d, J = 2.7 Гц, 1H), 7.57 (t, J = 2.2 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.01 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 5.38 (q, J = 6.5 Гц, 1H), 4.44 (td, J = 11.8, 5.9 Гц, 1H), 4.27 (td, J = 12.1, 3.9 Гц, 1H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.76-2.67 (m, J = 8.5, 4.5 Гц, 2H), 1.86-1.72 (m, J = 15.5, 8.8 Гц, 1H), 1.56 (d, J = 6.6 Гц, 3H) м.д.
Пример 161	**8,10-диметил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен**	
		ЖХМС метод C: $[M+H]^+$= 339.1, t_R = 1.56 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 339.2, t_R = 3.91 мин ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) 13.25 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.52 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.02 (d, J = 9.0, 2.0 Гц, 1H), 4.83 (q, J = 6.4, 3.2 Гц, 1H), 4.45-4.20 (m, 2H), 2.85 (dd, J = 13.8, 7.1 Гц, 1H), 2.65 (dd, J = 13.8, 3.0 Гц, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.91-1.79 (m,

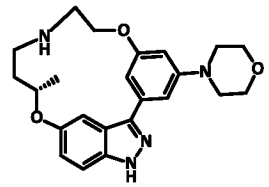
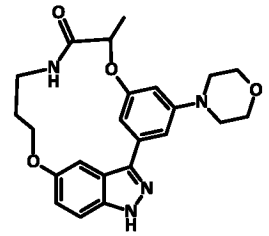
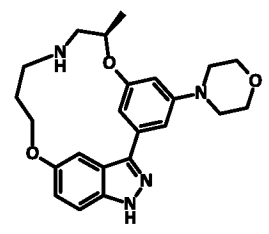
		J = 7.5, 4.4 Гц, 2H), 1.33 (d, J = 6.2 Гц, 3H) м.д.
Пример 162	**(13R)-13-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 339.1, t_R = 1.81 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 339.1, t_R = 2.63 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.29 (s, 1H), 8.76 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 8.61 (dd, J = 7.3, 4.8 Гц, 1H), 8.28 (t, J = 2.9 Гц, 1H), 7.69 (t, J = 2.2 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.28 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.00 (dt, J = 5.8, 2.9 Гц, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.65-4.53 (m, 1H), 3.78-3.67 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.54-1.46 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.0 Гц, 3H) м.д.
Пример 163	**(13R)-13-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 325.1, t_R = 1.38 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 325.1, t_R = 3.32 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.18 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.58-8.56 (m, 1H), 8.18 (d, J = 2.7 Гц, 1H), 8.14 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 4.71-4.58 (m, 1H), 4.49-4.35 (m, 3H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.92-2.79 (m, 2H), 2.15 (t, J = 12.1 Гц, 1H), 1.49 (ddd, J = 13.3, 9.3, 4.4 Гц, 1H), 1.37 (d, J = 6.0 Гц, 3H) м.д.
Пример 164	**(7S,9S)-15-окса-11,20,21-триазапентацикло[14.5.2.1^{2,6}.0^{7,9}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен-10-он**	

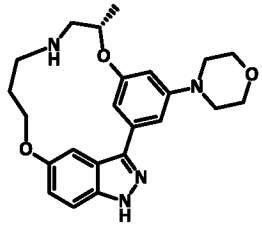
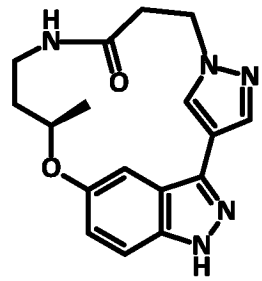
		ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 334.1, t_R = 2.04 мин ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 334.1, t_R = 1.96 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.18 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.58-8.56 (m, 1H), 8.18 (d, J = 2.7 Гц, 1H), 8.14 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 4.71-4.58 (m, 1H), 4.49-4.35 (m, 3H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.92-2.79 (m, 2H), 2.15 (t, J = 12.1 Гц, 1H), 1.49 (ddd, J = 13.3, 9.3, 4.4 Гц, 1H), 1.37 (d, J = 6.0 Гц, 3H) м.д.
Пример 165		
		ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 320.1, t_R = 1.46 мин ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 320.2, t_R = 2.34 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.01 (1H, s), 8.31 (1H, s), 7.66-7.63 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Гц), 7.36 (1H, t, J = 7.7 Гц), 7.05 (1H, d, J = 7.6 Гц), 6.98 (1H, dd, J = 2.4, 7.6 Гц), 4.36-4.27 (2H, m), 3.08 (1H, dd, J = 3.9, 11.7 Гц), 2.76-2.67 (3H, m), 2.15-1.97 (4H, m), 1.03-0.95 (2H, m) м.д.
Пример 166	**14-окса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 322.1, t_R = 1.93 мин ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 322.1, t_R = 1.98 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.06 (1H, s), 8.33 (1H, t, J=5.3 Гц), 7.72-7.70 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.49-7.46 (1H, m), 7.40-7.35 (1H, m), 7.25-7.17 (2H, m), 6.98 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 4.32-4.26 (2H, m), 3.22 - 3.19 (2H, m), 3.06-3.02 (2H, m), 2.61-2.57 (2H, m), 2.01-1.94 (2H, m) м.д.
Пример 167	**14-окса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен**	

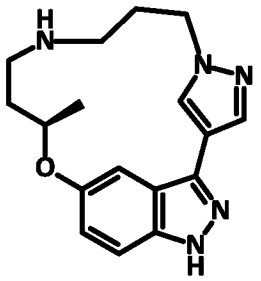
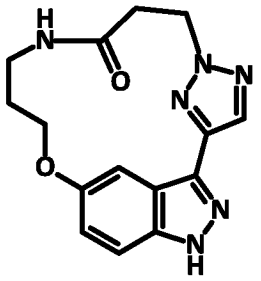
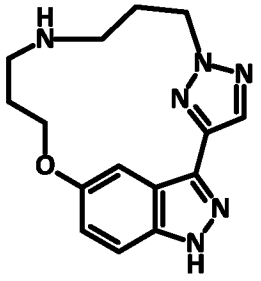
		ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 308.2, t_R = 1.33 мин ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 308.2, t_R = 2.37 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.02-13.00 (1H, m), 8.09 (1H, s), 7.76-7.70 (2H, m), 7.48-7.38 (2H, m), 7.20-7.16 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J=1.9, 9.1 Гц), 4.39 (2H, t, J=7.0 Гц), 2.86-2.81 (2H, m), 2.74-2.65 (4H, m), 1.95-1.89 (4H, m) м.д.
Пример 168	**(11S,12S)-11,12-диметил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 352.1, t_R = 2.72 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 352.1, t_R = 3.04 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.08 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 7.48 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 8.9, 1.5 Гц, 1H), 6.93 (dd, J = 8.0, 1.3 Гц, 1H), 4.69 (q, J = 16.2 Гц, 2H), 4.32 (dd, J = 12.0, 3.6 Гц, 1H), 3.88 (dd, J = 11.9, 7.6 Гц, 1H), 3.76-3.61 (m, 1H), 2.21-2.05 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.7 Гц, 3H), 0.97 (d, J = 6.8 Гц, 3H) м.д.
Пример 169	**(11S,12S)-11,12-диметил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 338.2, t_R = 1.84 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 338.1, t_R = 3.78 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.00 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.44 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.32 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 6.83 (dd, J = 8.1, 1.6 Гц, 1H), 4.76 (d, J = 11.8 Гц, 1H), 4.60-4.48 (m, 1H), 4.34-4.24 (m, 1H), 3.86-3.75 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H), 2.73-2.59 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.05 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 0.91 (d, J = 6.6 Гц, 3H) м.д.

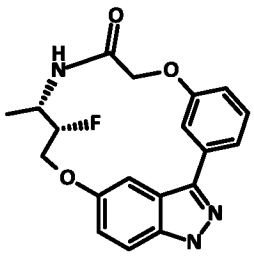
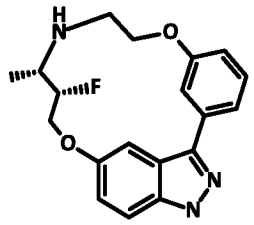
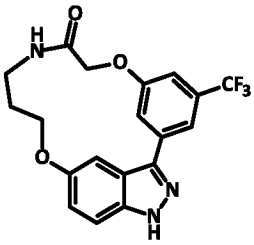
Пример 170	**12-метокси-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод C: $[M+H]^+$= 354.1, t_R = 2.33 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 354.1, t_R = 2.62 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.15 (s, 1H), 8.60 (t, J = 6.1 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.39 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.29 (brt, 2H), 7.05 (dd, J = 9.0, 1.9 Гц, 1H), 6.95 (dd, J = 8.2, 1.6 Гц, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.55 (d, J = 13.5 Гц, 1H), 4.13 (dd, J = 13.5, 8.8 Гц, 1H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.76 (td, J = 13.4, 5.4 Гц, 1H) м.д.
Пример 171	**12-метокси-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 340.1, t_R = 1.67 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 340.1, t_R = 3.32 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.05 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.56 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.47 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.02 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 6.86 (dt, J = 8.0, 4.0 Гц, 1H), 4.66 (d, J = 13.2 Гц, 1H), 4.40 (ddd, J = 11.9, 7.5, 4.1 Гц, 1H), 4.32 (dt, J = 12.7, 4.6 Гц, 1H), 4.10 (dd, J = 13.3, 7.3 Гц, 1H), 3.82 (ddd, J = 10.2, 7.2, 2.9 Гц, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.23-3.13 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.40 (dd, J = 19.8, 10.8 Гц, 1H) м.д.
Пример 172	**(13R)-13-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод C: $[M+H]^+$= 423.1, t_R = 2.51 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 423.2, t_R = 2.93 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.03 (s, 1H), 8.58-8.47 (m, 1H), 7.45 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 8.9, 1.5 Гц, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.50 (s, 1H),

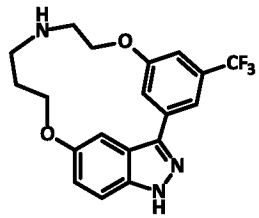
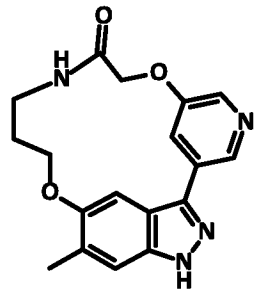
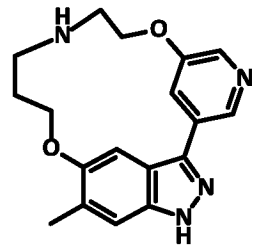
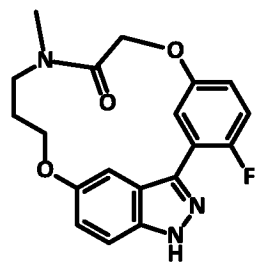
		4.68 (s, 2H), 4.55 (dd, J = 13.4, 6.6 Гц, 1H), 3.79-3.67 (m, 5H), 3.19-3.12 (m, 4H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.23 (t, J = 13.1 Гц, 1H), 1.49 (t, J = 14.1 Гц, 1H), 1.41 (d, J = 5.9 Гц, 3H) м.д.
Пример 173	**(13R)-13-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен**	
		ЖХМС метод C: $[M+H]^+$= 409.1, t_R = 1.95 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 409.2, t_R = 3.44 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) d 12.95 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.14 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 6.94 (dd, J = 9.0, 2.0 Гц, 1H), 6.44 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 4.69-4.60 (m, 1H), 4.38-4.26 (m, 2H), 3.78-3.68 (m, 4H), 3.18-3.10 (m, 4H), 3.09-3.03 (m, J = 10.6, 6.0 Гц, 1H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.63-2.55 (m, J = 14.3, 6.8 Гц, 1H), 2.24-2.08 (m, J = 24.3, 12.7 Гц, 2H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.1 Гц, 3H) м.д.
Пример 174	**(13S)-13-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 423.1, t_R = 2.39 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 423.1, t_R = 2.91 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.04 (s, 1H), 8.62-8.47 (m, 1H), 7.46 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.32 (brs, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 8.9, 2.0 Гц, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.50 (t, J = 2.1 Гц, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.60-4.49 (m, 1H), 3.79-3.72 (m, 4H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 4H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.23 (t, J = 12.8 Гц, 1H), 1.48 (td, J = 11.7, 1.9 Гц, 1H), 1.41 (d, J = 6.0 Гц, 3H) м.д.
Пример 175	**(13S)-13-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен**	

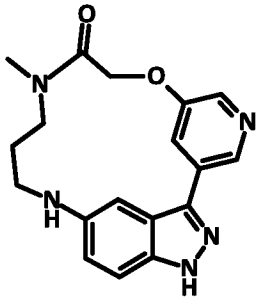
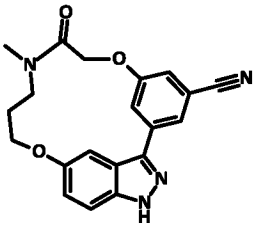
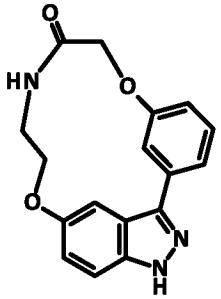
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 409.1, t_R = 1.78 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 409.2, t_R = 3.52 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 12.95 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 8.9, 2.1 Гц, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.70-4.57 (m, 1H), 4.37-4.23 (m, 2H), 3.78-3.64 (m, 4H), 3.18-3.00 (m, 4H), 2.81 (brt, 2H), 2.58 (dd, J = 14.2, 7.9 Гц, 1H), 2.27-2.09 (m, J = 22.9, 11.0 Гц, 2H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.37 (d, J = 21.9 Гц, 3H) м.д.
Пример 176	**8-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод C: $[M+H]^+$= 423.1, t_R = 2.41 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 423.1, t_R = 2.80 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.03 (s, 1H), 8.71 – 8.45 (m, J = 6.6, 4.2 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 9.0, 2.0 Гц, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.79 (q, J = 6.6 Гц, 1H), 4.34 (t, J = 8.1 Гц, 2H), 3.83 – 3.65 (m, 5H), 3.19-3.10 (m, 4H), 2.77 (t, J = 13.0 Гц, 1H), 2.19-2.04 (m, 1H), 1.88-1.72 (m, 1H), 1.50 (d, J = 6.6 Гц, 3H) м.д.
Пример 177	**(8R) или (8S)-8-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен**	
		Абсолютная стереохимия неизвестна ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 409.2, t_R = 1.76 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 409.2, t_R = 3.49 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 12.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 9.0, 1.9 Гц, 1H), 6.42 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 4.56-4.42 (m, 2H), 4.37-4.20 (m, J = 12.1, 8.8, 6.3 Гц, 1H), 3.79-3.66 (m, 4H), 3.23-3.16 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 4H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, J = 13.6, 8.0, 3.5 Гц, 2H), 1.83-1.66

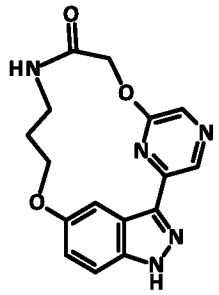
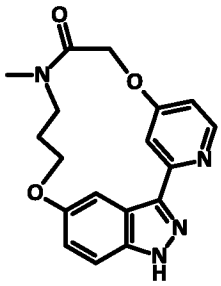
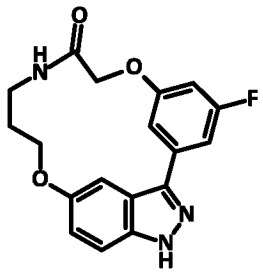
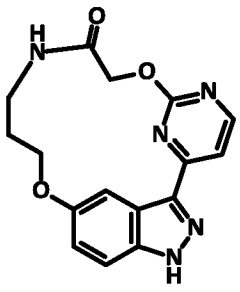
		(m, J = 10.6, 4.6 Гц, 1H), 1.43-1.36 (m, J = 6.2 Гц, 3H) м.д.
Пример 178	**(8R) или (8S)-8-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен**	
		Абсолютная стереохимия неизвестна ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 409.2, t_R = 1.75 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 409.2, t_R = 3.47 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 12.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 8.9, 1.9 Гц, 1H), 6.42 (t, J = 1.8 Гц, 1H), 4.57-4.41 (m, 2H), 4.37-4.22 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 4H), 3.21-3.17 (m, J = 2.5 Гц, 1H), 3.16-3.09 (m, 4H), 2.82-2.70 (m, J = 8.4, 6.5 Гц, 1H), 2.17-2.04 (m, J = 15.5, 6.7 Гц, 2H), 1.81-1.67 (m, J = 13.7, 6.4 Гц, 1H), 1.40 (d, J = 6.2 Гц, 3H) м.д.
Пример 179	**(12R)-12-метил-13-окса-4,5,9,18,19-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он**	
		ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 326.3, t_R = 1.61 мин ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 326.3, t_R = 1.61 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 12.77 (1H, s), 8.56-8.53 (1H, m), 7.97 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.41-7.38 (1H, d), 7.01 (1H, m), 6.93-6.91 (1H, dd), 4.70-4.63 (1H, m), 4.53-4.49 (1H, m), 4.39-4.33 (1H, m), 3.90-3.84 (1H, m), 2.87-2.78 (1H, m), 2.74–2.70 (2H, m), 2.30-2.25 (1H, m), 1.46-1.38 (1H, m), 1.41 (3H, d) м.д.
Пример 180	**(12R)-12-метил-13-окса-4,5,9,18,19-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен**	

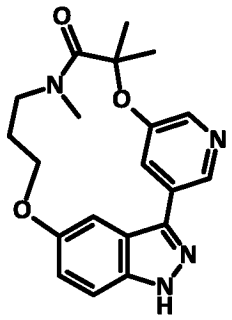
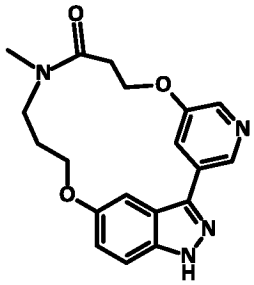
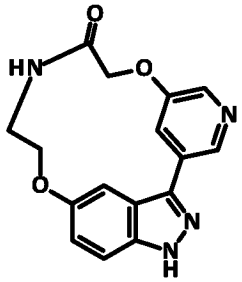
		ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 312.3, t_R = 1.00 мин ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 312.3, t_R = 1.93 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) 12.77 (1H, s), 8.72 (1H, s), 7.77 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.40-7.38 (1H, d), 7.02-7.00 (1H, dd), 4.62-4.55 (1H, m), 4.52-4.46 (1H, m), 4.40-4.34 (1H, m), 2.85-2.77 (3H, m), 2.70-2.64 (1H, m), 2.35-2.28 (1H, m), 2.17-2.10 (2H, m), 1.56-1.48 (1H, m), 1.43 (3H, d) м.д.
Пример 181	**13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он**	
		ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 313.3, t_R = 1.48 мин ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 313.3, t_R = 1.49 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.06 (1H, s), 8.55-8.50 (1H, m), 8.13 (1H, s), 7.84 (1H, m), 7.46-7.42 (1H, d, J=9.0 Гц), 6.99-6.95 (1H, dd, J=2.5, 9.0 Гц), 4.76-4.71 (2H, m), 4.36-4.29 (2H, m), 3.29-3.18 (2H, m), 2.93-2.87 (2H, m), 2.01-1.91 (2H, m) м.д.
Пример 182	**13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен**	
		ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 299.3, t_R = 1.07 мин ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 299.3, t_R = 1.74 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.04 (1H, s), 8.12-8.05 (2H, m), 7.49-7.41 (1H, d, J=9.1 Гц), 7.02-6.95 (1H, d, J=9.1 Гц), 4.62-4.54 (2H, m), 4.43-4.35 (2H, m), 3.01-2.91 (2H, m), 2.79-2.70 (2H, m), 2.22-2.12 (2H, m), 1.97-1.88 (2H, m) м.д.
Пример 183	**(11S,12S)-12-фтор-11-метил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**	

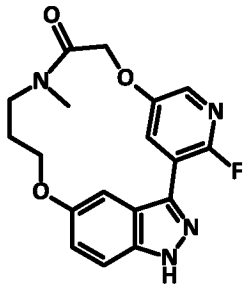
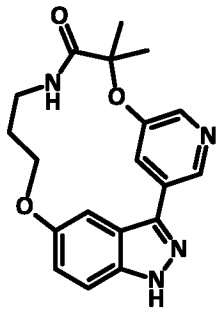
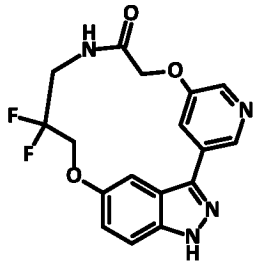
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 356.1, t_R = 2.63 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 356.1, t_R = 2.97 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.12 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 2.7, 1.4 Гц, 1H), 7.24 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.07 (dd, J = 9.0, 2.2 Гц, 1H), 6.96 (ddd, J = 8.0, 2.5, 1.2 Гц, 1H), 4.86-4.49 (m, 4H), 4.45-4.30 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 13.8, 7.6 Гц, 1H), 1.25 (dd, J = 6.8, 4.2 Гц, 3H) м.д.
Пример 184	**(11S,12S)-12-фтор-11-метил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 342.1, t_R = 1.90 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 342.1, t_R = 3.75 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.05 (s, 1H), 8.14-.11 (m, 2H), 7.57 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.32 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.05 (dd, J = 9.0, 2.2 Гц, 1H), 6.87-6.82 (m, 1H), 4.94-4.62 (m, 2H), 4.57-4.45 (m, 1H), 4.41-4.23 (m, 2H), 3.46-3.34 (m, 1H), 2.85-2.73 (m, 1H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.17 (td, J = 10.7, 5.0 Гц, 1H), 1.16 (dd, J = 6.3, 3.3 Гц, 3H) м.д.
Пример 185	**4-(трифторметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 392.1, t_R = 2.90 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.35 (s, 1H), 8.57 (t, J = 5.9 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.36 (t, J = 8.2 Гц,, 2H), 3.31-3.17 (m, 2H), 2.11-1.90 (m, 2H) м.д.
Пример 186	**4-(трифторметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен**	

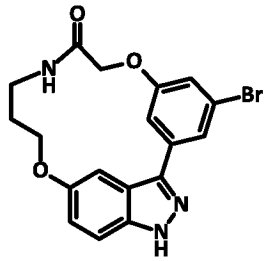
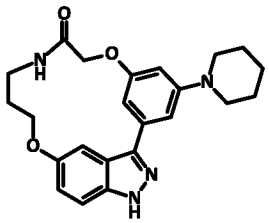
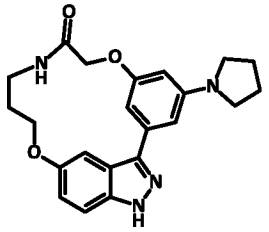
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 378.1, t_R = 2.06 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.26 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 4.45 (t, J = 5.4 Гц, 2H), 4.40 (t, J = 7.27 Гц, 2H) 3.05-2.92 (m, 2H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.03-1.79 (m, 2H) м.д.
Пример 187	**16-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 339.1, tR = 1.87 мин ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) 13.15 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.40 (t, J = 7.4 Гц, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.00 (s, 2H) м.д.
Пример 188	**16-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 325.0, t_R = 2.42 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 325.0, t_R = 3.64 мин ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) 13.06 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.42 (t, J = 4.9 Гц, 4H), 2.97 (brs, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.64 (brs, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.94 (brs, 2H) м.д.
Пример 189	**10-метил-7,14-диокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 356.0, t_R = 2.42 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 356.0, t_R = 3.09 мин ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) 13.16 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.32 (dd, J = 5.1, 3.0 Гц, 1H), 7.28-7.15 (m, 2H), 7.04-6.88 (m, 2H), 5.15 (d, J = 16.6 Гц, 1H), 4.97 (d, J = 16.1 Гц, 1H), 4.48-4.30 (m, 1H), 4.30-4.13 (m, 1H), 4.10-

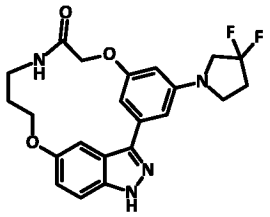
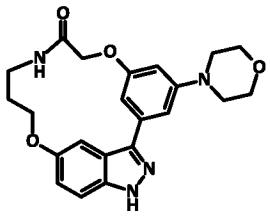
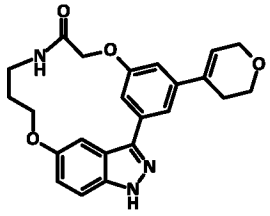
		3.93 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.74 (t, J = 12.0 Гц, 1H), 2.39 (brt, 1H), 1.71 (brt, J = 14.2 Гц, 2H) м.д.
Пример 190	**10-метил-7-окса-4,10,14,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 338.1, t_R = 1.34 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 338.1, t_R = 2.50 мин ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) 12.92 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 6.80 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.84 (t, 1H), 5.27 (d, J = 16.5 Гц, 1H), 5.06 (d, J = 16.6 Гц, 1H), 3.99 (d, J = 13.4 Гц, 1H), 3.24-3.14 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.70 (t, J = 12.1 Гц, 1H), 2.39-2.24 (m, 1H), 1.42 (dd, J = 16.3, 9.6 Гц, 2H) м.д.
Пример 191	**10-метил-9-оксо-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-4-карбонитрил**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 363.1, t_R = 1.68 мин ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) 7.76 (d, J = 10.6 Гц, 2H), 7.50 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 5.33 (d, J = 16.5 Гц, 1H), 5.10 (d, J = 16.6 Гц, 1H), 4.45-4.20 (m, 2H), 4.02 (d, J = 13.1 Гц, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.72 (brs, 2H) м.д.
Пример 192	**7,13-диокса-10,18,19-триазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,5,14(21),15,17(20)-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 310.1, t_R = 1.74 мин ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 310.2, t_R = 1.71 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) 7.52-7.40 (4H, m), 7.33 (1H, m), 7.10-7.05 (2H, m), 4.70-4.69 (2H, s), 3.67-3.62 (2H, m), 1.33-1.30 (3H, m) м.д.
Пример 193	**7,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он**	

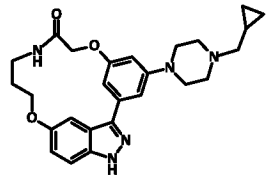
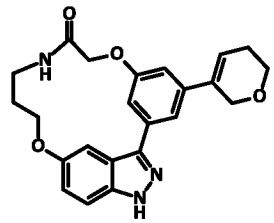
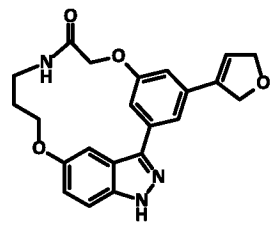
		ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 326.1, t_R = 1.70 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.47 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.50 (1H, t, J=6.0 Гц), 8.29 (1H, s), 7.67 (1H, d, J=1.9 Гц), 7.54-7.50 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J=2.2, 9.0 Гц), 4.97-4.95 (2H, m), 4.32 (2H, t, J=7.8 Гц), 3.24-3.17 (2H, m), 1.97-1.94 (2H, m) м.д.
Пример 194	**10-метил-7,14-диокса-3,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод C: $[M+H]^+$= 339.1, t_R = 1.61 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 339.1, t_R = 3.10 мин ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) 13.88 (s, 1H), 8.53 (d, J = 6.2 Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.29 (s, J = 6.2 Гц, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 5.60-5.30 (m, 2H), 4.50-4.25 (m, 2H), 4.00 (d, J = 14.0 Гц, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.93-2.66 (m, 2H), 1.82-1.60 (m, J = 15.8 Гц, 1H) м.д.
Пример 195	**4-фтор-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 342.1, t_R = 1.99 мин ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 342.2, t_R = 1.77 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) 7.48 (1H, d), 7.43 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7.28 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Гц), 6.79-6.75 (1H, m), 4.82 (2H, s), 4.39 (2H, m), 3.41 (2H, m), 2.19-2.12 (2H, m) м.д.
Пример 196	**7,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 326.1, t_R = 1.65 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.68-13.65 (1H, m), 8.61 (1H, d, J=5.1 Гц), 8.46 (1H, t, J=5.9 Гц), 7.79 (1H, d, J=5.1 Гц), 7.69 (1H, d, J=2.1 Гц), 7.55-7.52 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Гц), 4.96-4.94 (2H, m), 4.32 (2H, t, J=8.0 Гц), 3.23-3.16 (2H, m), 1.91 (2H, s) м.д.

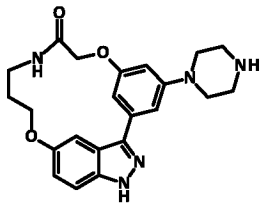
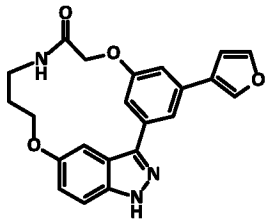
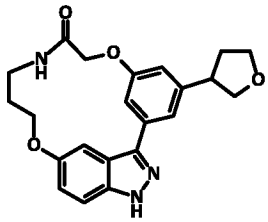
Пример 197	**8,8,10-триметил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 367.2, t_R = 2.46 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 367.2, t_R = 4.18 мин ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) 13.32 (s, 1H), 8.74 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 8.29 (d, J = 2.7 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 4.53-4.28 (m, 2H), 4.05-3.90 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.86-2.68 (m, 1H), 2.28-2.11 (m, 1H), 2.03-1.88 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.41 (s, 3H) м.д.
Пример 198	**11-метил-7,15-диокса-4,11,20,21-тетраазатетрацикло[14.5.2.1^{2,6}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2,4,6(24),16,18,22-гептаен-10-он**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 353.2, t_R = 1.96 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 353.1, t_R = 4.09 мин ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО, 100°C) 12.96 (s, 1H), 8.62 (brs, 1H), 8.26 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 7.76 (brs, 1H), 7.51 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.28 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.03 (dd, J = 9.0, 2.3 Гц, 1H), 4.66-4.52 (m, 3H), 4.21-4.17 (m, 3H), 3.46 (dd, J = 13.0, 6.1 Гц, 2H), 2.83 (m, 3H), 2.10 (brs, 2H) м.д.
Пример 199	**7,13-диокса-4,10,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,5,14(21),15,17(20)-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 311.2, t_R = 1.22 мин ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 311.2, t_R = 1.29 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) 8.59 (1H, d, J=1.5 Гц), 8.39 (1H, d, J=2.8 Гц), 7.77 (1H, dd, J=1.5, 2.8 Гц), 7.49-7.46 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=2.5 Гц), 7.11 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Гц), 4.80 (2H, s), 3.68-3.66 (2H, m), 1.34-1.30 (2H, m) м.д.
Пример 200	**3-фтор-10-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен-9-он**	

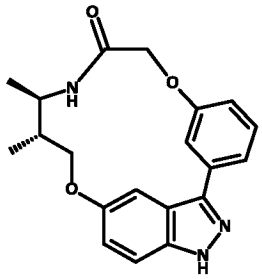
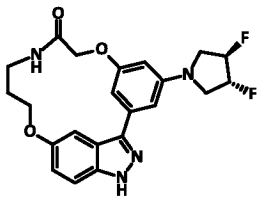
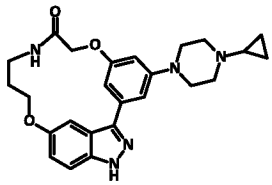
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 357.1, t_R = 2.21 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 357.1, t_R = 2.98 мин ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) 13.04 (s, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.20 (d, J =1.4 Гц, 1H), 7.01 (dd, J = 9.0, 2.2 Гц, 1H), 5.29-5.08 (m, 2H), 4.37-4.24 (m, 2H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 1H), 1.74 (m, 1H) м.д.
Пример 201	**8,8-диметил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 353.2, t_R = 1.88 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 353.2, t_R = 3.13 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.31 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.37 (t, J = 5.4 Гц, 1H), 8.21 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.01 (dd, J = 9.0, 1.9 Гц, 1H), 4.32 (t, J= 8.5 Гц, 2H), 3.22 (q, J = 6.2 Гц, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.61 (s, 6H) м.д.
Пример 202	**12,12-дифтор-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод C: $[M+H]^+$= 361.2, t_R = 1.99 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 361.1, t_R = 2.61 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.09 (s, 1H), 8.55-8.52 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.35-4.29 (m, 2H), 3.21 (brs, 2H) м.д.
Пример 203	**4-бром-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он**	

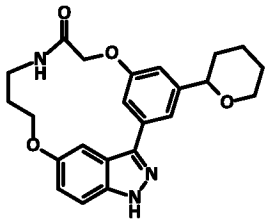
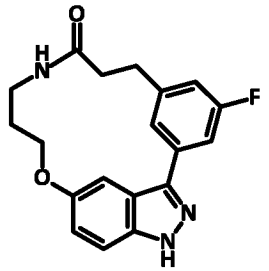
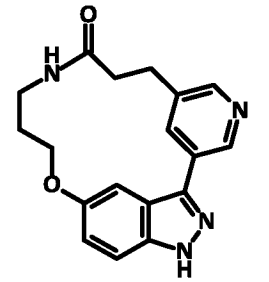
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 402.0-404.0, t_R = 2.65 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 402.0-404.0, t_R = 3.49 мин ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) 13.30 (s, 1H), 8.56 (t, J = 5.8 Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.35 (t, J = 8.0 Гц, 2H), 3.29-3.19 (m, 2H), 2.06-1.89 (m, J = 5.3 Гц, 2H) м.д.
Пример 204	**4-(пиперидин-1-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 407.2, t_R = 1.80 мин ЖХМС метод O: $[M+H]^+$= 407.2, t_R = 4.30 мин ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) 13.02 (s, 1H), 8.54 (t, J = 5.8 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.40-4.26 (m, 2H), 3.27-3.15 (m, 6H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.71-1.51 (m, 6H) м.д.
Пример 205	**4-(пирролидин-1-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 393.2, t_R = 2.62 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 393.2, t_R = 3.12 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 12.98 (s, 1H), 8.53 (t, J = 5.9 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 9.0, 2.0 Гц, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.41-4.28 (m, 2H), 3.27 (dd, J = 10.0, 4.7 Гц, 4H), 3.22 (t, J = 5.3 Гц, 2H), 2.02-1.93 (m, 6H) м.д.
Пример 206	**4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он**	

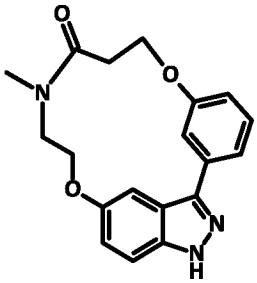
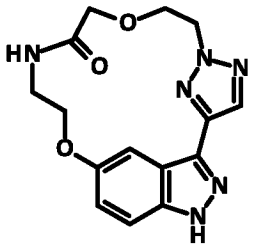
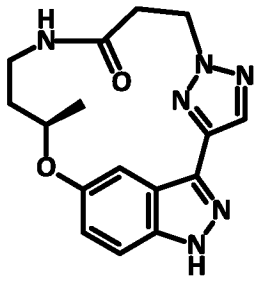
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 429.2, t_R = 2.79 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 429.1, t_R = 3.09 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.06 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.0 Гц, 1H), 7.47 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 6.88 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.21 (t, J = 2.1 Гц, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.34 (dd, J (H-F) = 13.6, 5.4 Гц, 2H), 3.74 (t, J (H-F) = 13.4 Гц, 2H), 3.53 (t, J = 7.1 Гц, 2H), 3.24 (dt, J = 10.5, 4.1 Гц, 2H), 2.63-2.52 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H) м.д.
Пример 207	**4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 409.1, t_R = 2.17 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 409.2, t_R = 2.59 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.06 (s, 1H), 8.55 (t, J = 5.9 Гц, 1H), 7.47 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 9.0, 2.0 Гц, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.34 (t, J = 7.7 Гц, 2H), 3.76 (t, J = 5.3 Гц, 4H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.16 (t, J = 4.8 Гц, 4H), 2.05-1.90 (m, 2H) м.д.
Пример 208	**4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 406.2, t_R = 2.45 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 406.1, t_R = 2.84 мин ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) 13.13 (s, 1H), 8.56 (t, J = 5.8 Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.39-4.30 (t, J = 7.86 Гц, 2H), 4.28-4.20 (m, 2H), 3.85 (t, J = 5.3 Гц, 2H), 3.27-3.19 (m, 2H), 2.05-1.91 (m, 2H) м.д.
Пример 209	**4-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил]-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-**	

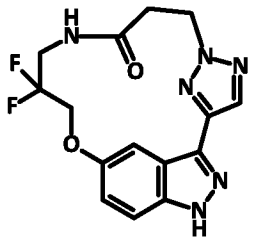
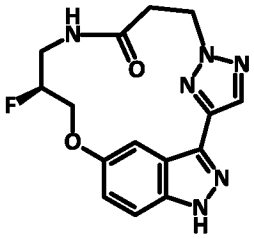
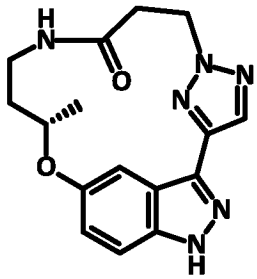
	гептаен-9-он	
		ЖХМС метод C: $[M+H]^+$= 462.3, t_R = 1.83 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 462.2, t_R = 2.72 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.04 (s, 1H), 8.54 (t, J = 6.0 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.38-4.24 (m, 2H), 3.21 (brs, 7H), 2.59 (brs, 4H), 2.24 (brs, 2H), 1.97 (brs, 2H), 0.49 (d, J = 7.0 Гц, 2H), 0.11 (s, 2H) м.д.
Пример 210	**4-(5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 406.2, t_R = 2.51 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 406.1, t_R = 2.89 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.13 (s, 1H), 8.54 (t, J = 6.0 Гц, 1H), 7.58 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.47 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 6.90 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 6.37-6.31 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.44 (q, J = 2.3 Гц, 2H), 4.38-4.29 (m, 2H), 3.75 (t, J = 5.5 Гц, 2H), 3.26-3.18 (m, 2H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 2H) м.д.
Пример 211	**4-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод C: $[M+H]^+$= 392.1, t_R = 2.52 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 392.2, t_R = 2.93 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.15 (s, 1H), 8.55 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 6.58 (t, J= 2 Гц ,1H), 4.94 (brs, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.75 (d, 2H), 4.35 (t, 2H), 3.23 (brs, 2H), 1.99 (brs, 2H) м.д.
Пример 212	**4-(пиперазин-1-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-**	

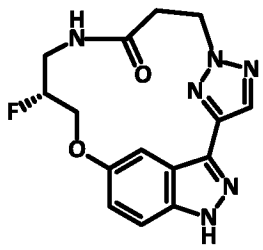
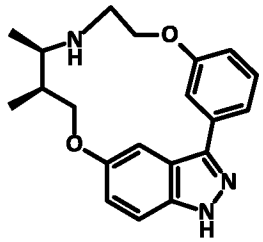
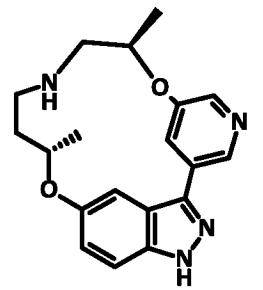
	гептаен-9-он	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 408.1, t_R = 1.51 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.06 (s, 1H), 8.55 (t, J = 6.0 Гц, 1H), 7.47 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.35 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 6.97 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.47 (t, J = 2.1 Гц, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.34 (t, J = 7.37 Гц, 2H), 3.28-3.17 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 4H), 2.89-2.80 (m, 4H), 2.06-1.88 (m, 2H) м.д.
Пример 213	**4-(фуран-3-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод C: $[M+H]^+$= 390.1, t_R = 2.84 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.15 (s, 1H), 8.56 (t, J = 5.9 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 (t, J = 1.5 Гц, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.98 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.35 (t, 2H), 3.24 (brs, 2H), 1.98 (brs, 2H) м.д.
Пример 214	**4-(оксолан-3-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод C: $[M+H]^+$= 394.2, t_R = 2.44 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 394.1, t_R = 2.78 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.11 (s, 1H), 8.55 (t, J = 6.0 Гц, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 6.85 (t, J = 1.8 Гц, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.39-4.30 (m, 2H), 4.06 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 3.97 (td, J = 8.3, 4.5 Гц, 1H), 3.81 (q, J = 15.6, 7.7 Гц, 1H), 3.61 (t, 1H), 3.48-3.38 (m, J = 15.4, 7.7 Гц, 2H), 3.23 (brs, 2H), 2.41-2.28 (m, 1H), 2.04-1.90 (m, J = 12.2, 7.9 Гц, 2H) м.д.
Пример 215	**(11R,12R)-11,12-диметил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен-9-он**	

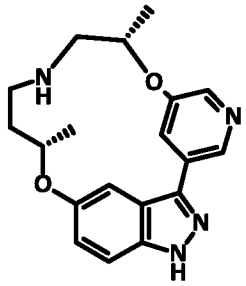
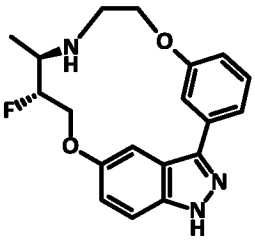
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 352.0, t_R = 2.59 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 352.1, t_R = 2.93 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.12 (s, J = 876.1 Гц, 1H), 8.49 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.65 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 9.0, 2.0 Гц, 1H), 6.92 (dd, J = 8.2, 1.6 Гц, 1H), 4.76 (q, J = 16.0 Гц, 2H), 4.57 (d, J = 11.4 Гц, 1H), 4.06-3.89 (m, 2H), 2.61-2.51 (m, 2H), 1.06 (d, J = 7.3 Гц, 3H), 1.01 (d, J = 6.8 Гц, 3H) м.д.
Пример 216	**4-[(3R,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 429.1, t_R = 2.61 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 429.1, t_R = 2.98 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.04 (s, 1H), 8.53 (t, J = 6.0 Гц, 1H), 7.47 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.36 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 6.97 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 6.88 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.21 (t, J = 2.1 Гц, 1H), 5.58-5.51 (m, 1H), 5.46-5.39 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.33 (t, J = 7.9 Гц, 2H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.58 (dd, J = 23.3, 11.0 Гц, 1H), 3.27-3.18 (m, 2H), 1.97 (q, J = 10.1 Гц, 2H) м.д.
Пример 217	**4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 448.2, t_R = 1.60 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 448.3, t_R = 2.94 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 11.66 (s, 1H), 8.55 (t, J = 5.7 Гц, 1H), 7.47 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.34 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 6.96 (dd, J = 9.0, 2.2 Гц, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.47 (t, J = 2.1 Гц, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.33 (t, J = 8.36 Гц, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.18-3.10 (m, 4H), 2.74-2.64 (m, 4H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 1H), 0.48-0.41 (m, 2H), 0.38-0.31 (m, 2H) м.д.

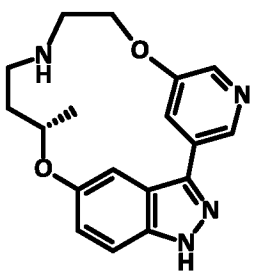
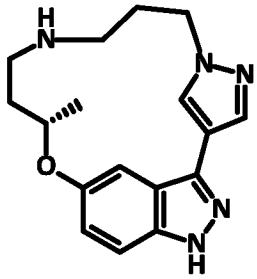
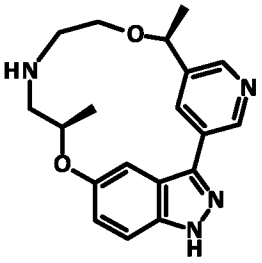
Пример 218	**4-(оксан-2-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 408.1, t_R = 2.68 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 408.1, t_R = 3.06 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 8.57 (t, J = 5.8 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.35 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 9.0, 2.2 Гц, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.41-4.30 (m, 3H), 4.06 (d, J = 11.0 Гц, 1H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.73-1.53 (m, 3H), 1.51-1.38 (m, 1H) м.д.
Пример 219	**4-фтор-14-окса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 340.2, t_R = 2.05 мин ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 340.2, t_R = 2.06 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.20 (1H, s), 8.35 (1H, t, J=5.5 Гц), 7.51-7.43 (3H, m), 7.23 (1H, d, J=1.9 Гц), 7.09-6.98 (2H, m), 4.33-4.28 (2H, m), 3.21-3.19 (2H, m), 3.08-3.03 (2H, m), 2.63-2.59 (2H, m), 2.01-1.97 (2H, m) м.д.
Пример 220	**14-окса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он**	
		ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 323.2, t_R = 1.25 мин ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 323.2, t_R = 1.66 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.26 (1H, s), 8.91 (1H, d, J=2.3 Гц), 8.44-8.36 (2H, m), 7.95-7.93 (1H, m), 7.54-7.51 (1H, m), 7.18 (1H, d, J=1.9 Гц), 7.01 (1H, dd, J=2.2, 9.0 Гц), 4.30 (2H, dd, J=7.7, 8.8 Гц), 3.20 (2H, s), 3.07-3.04 (2H, m), 2.68-2.60 (2H, m), 2.00-1.91 (2H, m) м.д.
Пример 221	**11-метил-7,14-диокса-11,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-10-он**	

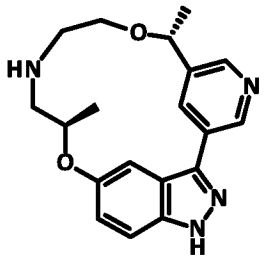
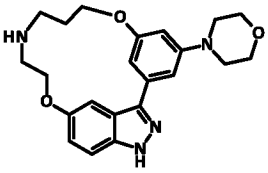
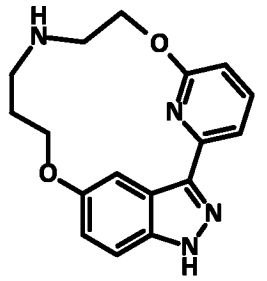
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 338.1, t_R = 2.66 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 338.1, t_R = 3.08 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО, 100°C) 12.82 (s, 1H), 7.62-7.44 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 31.7, 23.9 Гц, 3H), 7.06 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 6.94-6.85 (m, 1H), 4.60 (t, J = 6.7 Гц, 2H), 4.37 (t, J = 5.3 Гц, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.09 (s, 2H) м.д.
Пример 222	**8,14-диокса-4,5,11,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-10-он**	
		ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 329.2, t_R = 1.52 мин ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 329.2, t_R = 1.49 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.15 (1H, s), 8.35-8.31 (1H, m), 8.12 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 2.3 Гц), 7.48-7.45 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Гц), 4.81-4.77 (2H, m), 4.30 (2H, dd, J = 3.5, 4.8 Гц), 4.03 (2H, s), 4.01-3.98 (2H, m), 3.46 (2H, dd, J = 5.6, 8.8 Гц) м.д.
Пример 223	**(12R)-12-метил-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он**	
		ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 327.3, t_R = 1.65 мин ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 327.3, t_R = 1.65 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.05 (1H, s), 8.53-8.47 (1H, m), 8.12 (1H, s), 7.82-7.79 (1H, m), 7.45-7.41 (1H, d, J=9.0 Гц), 6.97-6.93 (1H, dd, J=2.5, 9.0 Гц), 4.86-4.77 (1H, m), 4.67-4.55 (2H, m), 3.89-3.80 (1H, m), 3.09-2.99 (1H, m), 2.86-2.71 (2H, m), 2.37-2.27 (1H, m), 1.45-1.41 (3H, d, J=6.12 Гц), 1.41-1.34 (1H, m) м.д.
Пример 224	**(12R)-12-метил-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он**	

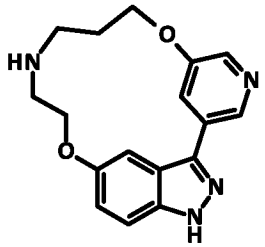
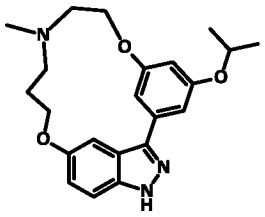
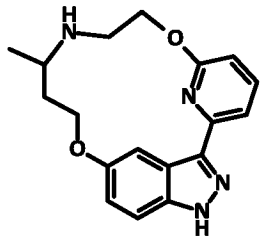
		ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 349.1, t_R = 1.78 мин ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 349.3, t_R = 1.63 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.05 (1H, s), 8.53-8.47 (1H, m), 8.12 (1H, s), 7.82-7.79 (1H, m), 7.45-7.41 (1H, d, J=9.0 Гц), 6.97-6.93 (1H, dd, J=2.5, 9.0 Гц), 4.86-4.77 (1H, m), 4.67-4.55 (2H, m), 3.89-3.80 (1H, m), 3.09-2.99 (1H, m), 2.86-2.71 (2H, m), 2.37-2.27 (1H, m), 1.45-1.41 (3H, d, J=6.12 Гц), 1.41-1.34 (1H, m) м.д.
Пример 225	**(11S)-11-фтор-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он**	
		ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 331.2, t_R = 1.59 мин ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 331.3, t_R = 1.59 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.15 (1H, s), 8.60 (1H, t, J=6.0 Гц), 8.14 (1H, s), 7.68 (1H, d, J= 2.3 Гц), 7.51 (1H, d, J=9 Гц), 7.07 (1H, dd, J=2.5, 9.1 Гц), 5.2-5.02 (1H, m), 4.81 (1H, m), 4.70-4.63 (2H, m), 4.37 (1H, m), 3.89 (1H, m), 3.06-2.98 (2H, m), 2.83 (1H, m) м.д.
Пример 226	**(12S)-12-метил-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он**	
		ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 327.3, t_R = 1.65 мин ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 327.3, t_R = 1.65 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.04 (1H, s), 8.53-8.47 (1H, m), 8.12 (1H, s), 7.82-7.79 (1H, m), 7.45-7.41 (1H, d, J=9.0 Гц), 6.98-6.93 (1H, dd, J=2.4, 8.9 Гц), 4.86-4.77 (1H, m), 4.67-4.55 (2H, m), 3.90-3.79 (1H, m), 3.09-2.99 (1H, m), 2.87-2.71 (2H, m), 2.37-2.27 (1H, m), 1.46-1.41 (3H, d), 1.40-1.33 (1H, m) м.д.
Пример 227	**(11R)-11-фтор-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он**	

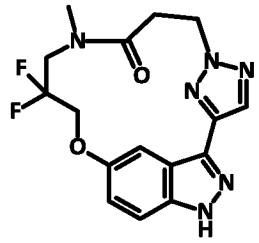
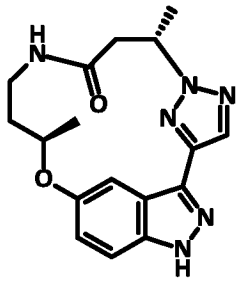
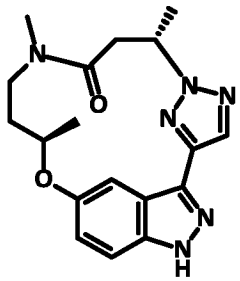
		ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 331.2, t_R = 1.59 мин ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 331.3, t_R = 1.59 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.15 (1H, s), 8.59 (1H, t, J=6.4 Гц), 8.14 (1H, s), 7.67 (1H, d, J=2.1 Гц), 7.51 (1H, d, J=8.9 Гц), 7.07 (1H, dd, J=2.6, 9.0 Гц), 5.19-5.02 (1H, m), 4.85 4.78 (1H, m), 4.69-4.54 (2H, m), 4.43-4.31 (1H, m), 3.90 (1H, m), 3.06-2.98 (2H, m), 2.86-2.81 (1H, m) м.д.
Пример 228	**(11R,12S)-11,12-диметил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 338.1, t_R = 1.81 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 338.1, t_R = 3.75 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.04 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.81 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 2.2 Гц, 1H), 6.88-6.80 (m, 1H), 4.69 (d, J = 12.0 Гц, 1H), 4.43-4.25 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 1H), 1.02-0.91 (m, 6H) м.д.
Пример 229	**(8R или 8S,13S)-8,13-диметил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен**	
		Абсолютная стереохимия неизвестна ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 339.1, t_R = 1.50 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 339.1, t_R = 3.56 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 10.37 (s, 1H), 8.89 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 8.48-8.39 (m, 1H), 8.30 (d, J = 2.7 Гц, 1H), 8.15 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.40 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.07 (dd, J = 9.0, 2.2 Гц, 1H), 4.70 (ddd, J = 13.5, 8.2, 5.0 Гц, 2H), 3.26 (dd, J = 12.5, 7.2 Гц, 1H), 3.13 (ddd, J = 12.3, 5.4, 2.3 Гц, 1H), 2.72 (dd, J = 12.5, 3.6 Гц, 1H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.21 (ddt, J = 14.0, 11.2, 2.7 Гц, 1H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.45 (s, 3H) м.д.

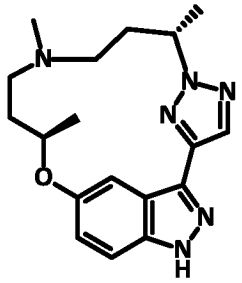
Пример 230	**(8S или 8R,13S)-8,13-диметил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен**	
		Абсолютная стереохимия неизвестна ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 339.1, t_R = 1.45 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 339.1, t_R = 3.11 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 10.20 (s, 1H), 8.80 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 8.59-8.53 (m, 1H), 8.32 (d, J = 2.7 Гц, 1H), 7.80 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.41 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.06 (dd, J = 9.0, 2.3 Гц, 1H), 4.46 (dq, J = 12.2, 6.1 Гц, 1H), 4.36 (pd, J = 6.6, 2.5 Гц, 1H), 3.19 (dd, J = 13.2, 7.6 Гц, 1H), 2.93-2.78 (m, 2H), 2.73 (ddd, J = 12.4, 9.9, 2.2 Гц, 1H), 2.27-2.14 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.42 (s, 3H) м.д.
Пример 231	**(11R,12R)-12-фтор-11-метил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен**	
		ЖХМС метод C: $[M+H]^+$= 342.2, t_R = 1.98 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.05 (s, 1H), 8.13 (d, J = 11.2 Гц, 2H), 7.57 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.32 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.05 (dd, J = 9.0, 2.0 Гц, 1H), 6.85 (dd, J = 8.1, 1.7 Гц, 1H), 4.85-4.76 (m, 2H), 4.58-4.47 (m, 1H), 4.42-4.24 (m, 2H), 3.40 (t, J = 10.8 Гц, 1H), 2.87-2.72 (m, 1H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.25-2.02 (m, 1H), 1.16 (dd, J = 6.2, 3.3 Гц, 3H) м.д.
Пример 232	**(13S)-13-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен**	

		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 325.1, t_R = 1.39 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 325.1, t_R = 3.26 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.18 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.18-8.14 (m, 2H), 7.48 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 4.68-4.58 (m, 1H), 4.50-4.34 (m, 2H), 3.12-3.02 (m, J = 15.4, 6.6 Гц, 1H), 2.91-2.80 (m, 2H), 2.45 (m 1H), 2.15 (t, 1H), 1.57-1.44 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.1 Гц, 3H) м.д.
Пример 233	**(12S)-12-метил-13-окса-4,5,9,18,19-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен**	
		ЖХМС метод J: $[M+H]^+$= 312.3, t_R = 1.89 мин ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 312.3, t_R = 1.93 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 12.64 (1H, s), 8.88 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.61 (1H, m), 7.37-7.35 (1H, d), 6.92-6.90 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Гц), 4.63-4.56 (1H, m), 4.43-4.36 (1H, m), 4.30-4.23 (1H, m), 2.74-2.60 (3H, m), 2.22-2.06 (2H, m), 2.05-1.96 (2H, m), 1.46-1.39 (1H, m), 1.36 (3H, d) м.д.
Пример 234	**(7S или 7R,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-4,11,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен**	
		Абсолютная стереохимия неизвестна ЖХМС метод H: $[M+H]^+$= 339.3, t_R = 1.40 мин ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 339.3, t_R = 2.03 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD): 8.99 (1H, s), 8.64 (1H, t, J=1.8 Гц), 8.52 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.57 (1H, d, J=9 Гц), 7.18 (1H, dd, J=9 Гц, J=2.2 Гц), 4.55 (1H, m), 4.03 (1H, m), 3.92 (1H, m), 3.73 (1H, m), 3.58 (1H, m), 3.17 (1H, m), 1.67 (d, J=6.5 Гц, 3H), 1.56 (d, J=5.9 Гц, 3H) м.д.
Пример 235	**(7R или 7S,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-4,11,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен**	

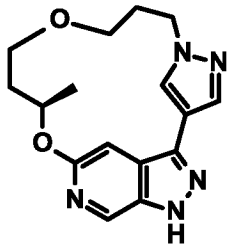
		Абсолютная стереохимия неизвестна ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 339.2, t_R = 0.99 мин ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 339.2, t_R = 2.27 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) 9.35 (1H, m), 9.14 (1H, m), 8.80 (1H, m), 7.63 (1H, d, J=9 Гц), 7.56 (1H, m), 7.19 (1H, m), 5.09 (1H, m), 4.85 (1H, m), 4.25 (1H, d, J=10.4 Гц), 3.95 (1H, t, J=10 Гц), 3.88 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.34 (1H, m), 1.67 (3H, d, J=3.1 Гц), 1.62 (3H, d, J=3.4 Гц) м.д.
Пример 236	**4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-11,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 395.1, t_R = 1.59 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 395.1, t_R = 3.33 мин ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) 12.99 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.43 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.36 (bb, 2H), 4.24 (bb, 2H), 3.75 (bb,4 H), 3.29 (bb, 1H), 3.14 (bb, 4H), 2.96 (bb, 2H), 2.67 (bb, 2H), 1.94 (bb, 2H) м.д.
Пример 237	**7,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 311.1, t_R = 1.68 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 311.1, t_R = 3.35 мин ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) 13.22 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84-7.69 (m, 2H), 7.48 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 6.98 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 6.70 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 4.45 (dt, J = 7.8 Гц, 4H), 3.07 (t, J = 9.1 Гц, 2H), 2.78 (t, J = 5.4 Гц, 2H), 2.12 (s, 1H), 1.98-1.81 (m, 2H) м.д.
Пример 238	**7,14-диокса-4,11,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен**	

		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 311.1, t_R = 1.02 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 311.1, t_R = 0.90 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.25 (s, 1H), 8.81 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.55 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.28-8.21 (m, 1H), 8.18 (d, J = 2.7 Гц, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.03 (dd, J = 9.0, 2.2 Гц, 1H), 4.45 (t, J = 7.7 Гц, 2H), 4.27 (t, J = 4.9 Гц, 2H), 2.98 (t, J = 4.9 Гц, 2H), 2.67 (t, J = 5.7 Гц, 2H), 1.95 (dt, 2H) м.д.
Пример 239	**10-метил-4-(пропан-2-илокси)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен**	
		ЖХМС метод C: $[M+H]^+$= 382.1, t_R = 2.14 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 382.1, t_R = 4.17 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.07 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.07 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 6.99 (dd, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 6.40 (t, J = 2.2 Гц, 1H), 4.70-4.57 (m, J = 12.0, 6.0 Гц, 1H), 4.45-4.27 (m, 4H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.38-2.28 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.94 (s, 2H), 1.29 (d, J = 6.0 Гц, 6H) м.д.
Пример 240	**11-метил-7,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен**	
		ЖХМС метод E: $[M+H]^+$= 325.1, t_R = 1.78 мин ЖХМС метод D: $[M+H]^+$= 325.1, t_R = 3.22 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.22 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.48 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.4 Гц, 1H), 6.70 (dd, J = 7.5, 1.4 Гц, 1H), 4.51-4.40 (m, 4H), 3.12-3.04 (m, 2H), 3.02-2.95 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.6 Гц, 3H) м.д.
Пример 241	**11,11-дифтор-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он**	

		ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 363.3, t_R = 1.80 мин ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 363.3, t_R = 1.77 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.12 (1H, s), 8.74 (1H, t, J=6.0 Гц), 8.14 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.47-7.44 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J=2.6, 9.0 Гц), 4.79-4.74 (4H, m),3.82-3.6 (2H, m), 2.96-2.94 (2H, m) м.д.
Пример 242	**(6S,12R)-6,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он**	
		ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 341.2, t_R = 1.90 мин ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 341.3, t_R = 1.77 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.04 (1H, s), 8.27-8.24 (1H, m), 8.13 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.45-7.42 (1H, m), 6.95 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Гц), 5.02-4.96 (1H, m), 4.61-4.53 (1H, m), 3.54-3.44 (2H, m), 3.08-2.99 (2H, m), 2.74 (1H, dd, J = 6.5, 16.8 Гц), 2.19-2.08 (1H, m), 1.86-1.82 (3H, m), 1.41 (3H, m) м.д.
Пример 243	**(6S,12R)-6,9,12-триметил-18-(оксан-2-ил)-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он**	
		ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 355.2, t_R = 2.07 мин ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 355.3, t_R = 2.01 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.07-13.00 (1H, m), 8.12-8.08 (1H, m), 7.47-7.43 (2H, m), 6.98-6.93 (1H, m), 5.13-5.06 (1H, m), 4.53-4.46 (1H, m), 4.12-4.02 (1H, m), 2.90-2.88 (3H, m), 2.69-2.64 (1H, m), 1.94-1.88 (1H, m), 1.78 (3H, d, J = 6.8 Гц), 1.71-1.65 (1H, m), 1.56-1.48 (2H, m), 1.39 (3H, d, J = 5.9 Гц) м.д.
Пример 244	**(6S,12R)-6,9,12-триметил-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен**	

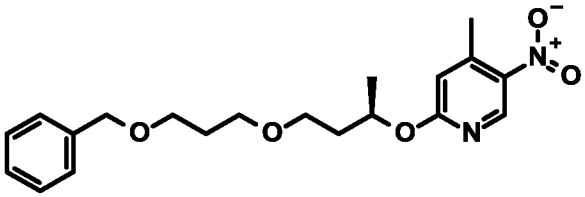
		ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 341.3, t_R = 1.29 мин ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 341.3, t_R = 2.445 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 10.15 (1H, s), 8.14-8.07 (2H, m), 7.38-7.35 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J = 2.5, 8.9 Гц), 5.05-4.97 (1H, m), 4.83-4.75 (1H, m), 3.74-3.65 (1H, m), 2.71-2.44 (4H, m), 2.36-2.32 (1H, m), 2.31 (3H, s), 1.65 (3H, d, J = 7.0 Гц), 1.46-1.44 (3H, m) м.д.

Пример 245: 12R)-12-метил-9,13-диокса-4,5,15,18,19-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



Соединение примера 245 получали в соответствии с путем синтеза, описанным ниже.

Получение промежуточного соединения 655: 2-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]-4-метил-5-нитропиридин

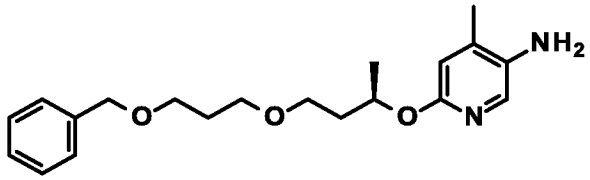


К продутому аргоном раствору 2-бром-4-метил-5-нитропиридина (4.40 г, 20.3 ммоль) и (2R)-4-(3-бензилоксипропокси)бутан-2-ола (3.22 г, 13.53 ммоль) в сухом толуоле (100 мл) добавляли бис(дибензилиденацетон)палладий(0) (156 мг, 0.270 ммоль), рац-BINAP (506 мг, 0.812 ммоль) и карбонат цезия (6.173 г, 18.945 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C. Через 18 часов добавляли дополнительные количества бис(дибензилиденацетон)палладия(0) (78 мг, 0.135 ммоль), рац-BINAP (253 мг, 0.406 ммоль) и карбоната цезия (3.086 г, 9.472 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 18 ч.

Реакционную смесь разбавляли водой и этилацетатом. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением 2-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]-4-метил-5-нитропиридина в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 375.2, t_R = 3.24 мин

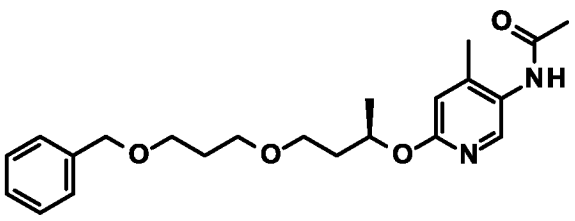
<u>Получение промежуточного соединения 656</u>: 6-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]-4-метилпиридин-3-амин



К раствору 2-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]-4-метил-5-нитропиридина (3.38 г, 9.02 ммоль) в этаноле (72 мл) и воде (18 мл) в атмосфере аргона добавляли хлорид аммония (4.74 г, 90.27 ммоль) и железо (5.05 г, 90.27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и упаривали при пониженном давлении. Добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 6-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]-4-метилпиридин-3-амина, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 345.2, t_R = 2.00 мин

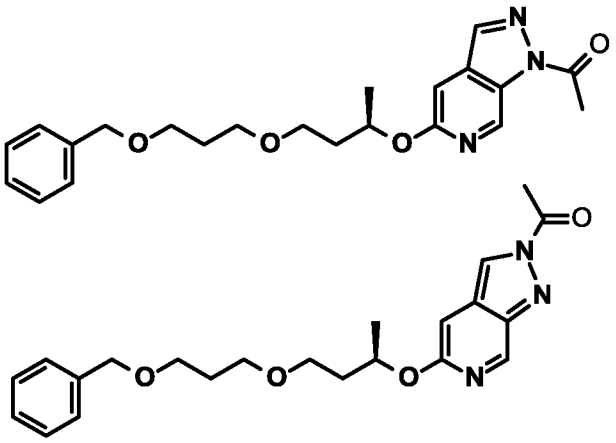
<u>Получение промежуточного соединения 657</u>: N-[6-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]-4-метил-3-пиридил]ацетамид



К раствору 6-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]-4-метилпиридин-3-амина (2.99 г, 8.70 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли триэтиламин (3.6 мл, 26.11 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли ангидрид уксусной кислоты (1.5 мл, 15.66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната и дихлорметан. После разделения, водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 0/100, в качестве элюента с получением N-[6-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]-4-метил-3-пиридил]ацетамида в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 387.2, t_R = 2.59 мин

<u>Получение промежуточного соединения 658</u>: смесь 1-[5-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил]этанона и 1-[5-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]пиразоло[3,4-c]пиридин-2-ил]этанона

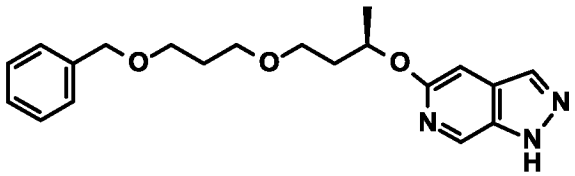


К раствору N-[6-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]-4-метил-3-пиридил]ацетамида (2.81 г, 7.27 ммоль), ацетата калия (1.07 г, 10.91

ммоль) и ангидрида уксусной кислоты (1.4 мл, 14.55 ммоль) в сухом толуоле (55 мл) при 80 °C по каплям добавляли *трет*-бутилнитрит (5.2 мл, 43.65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением смеси 1-[5-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил]этанона и 1-[5-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]пиразоло[3,4-c]пиридин-2-ил]этанона в виде оранжевого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 398.2, t_R = 3.03 мин и $[M+H]^+$= 398.2, t_R = 3.15 мин

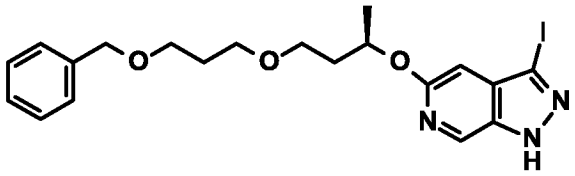
<u>Получение промежуточного соединения 659</u>: 5-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин



К смеси 1-[5-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил]этенона и 1-[5-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]пиразоло[3,4-c]пиридин-2-ил]этанона (2.83 г, 7.12 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли аммиак (4M раствор в метаноле) (12.5 мл, 49.89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением 5-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]-1H-пиразоло[3,4-c]пиридина в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 356.3, t_R = 2.53 мин

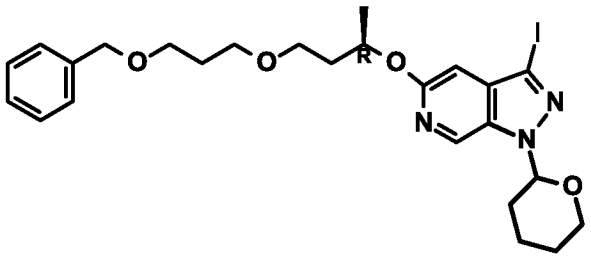
<u>Получение промежуточного соединения 660</u>: 5-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]-3-йод-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин



К раствору 5-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]-3-йод-1H-пиразоло[3,4-c]пиридина (1.82 г, 5.12 ммоль) в ацетоне (70 мл) добавляли *N*-йодсукцинимид (1.26 г, 5.63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]-3-йод-1H-пиразоло[3,4-c]пиридина в виде оранжевого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 482.0, t_R = 3.07 мин

<u>Получение промежуточного соединения 661</u>: 5-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-c]пиридин

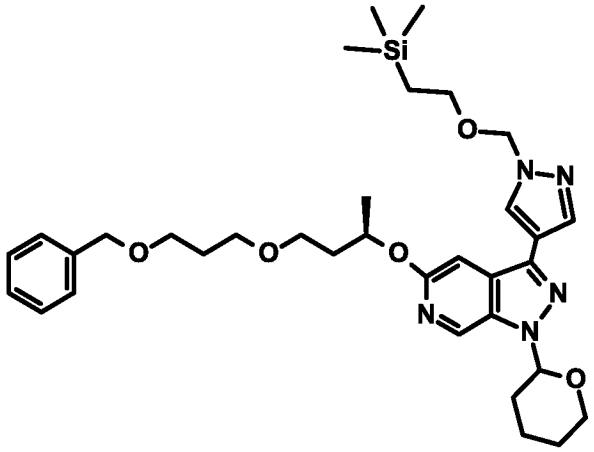


К раствору 5-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]-3-йод-1H-пиразоло[3,4-c]пиридина (2.50 г, 5.12 ммоль) в ТГФ (70 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (88 мг, 0.513 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пиран (1.9 мл, 20.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 96 ч. Добавляли дополнительные количества моногидрата *п*-толуолсульфоновой кислоты (44 мг, 0.257 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пирана (0.94 мл, 10.252 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч.

Добавляли дополнительные количества моногидрата *n*-толуолсульфоновой кислоты (44 мг, 0.257 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пирана (0.94 мл, 10.252 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 5-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-c]пиридина в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 566.3, t_R = 3.57 мин

<u>Получение промежуточного соединения 662</u>: 2-[[4-[5-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-c]пиридин-3-ил]пиразол-1-ил]метокси]этилтриметилсилан

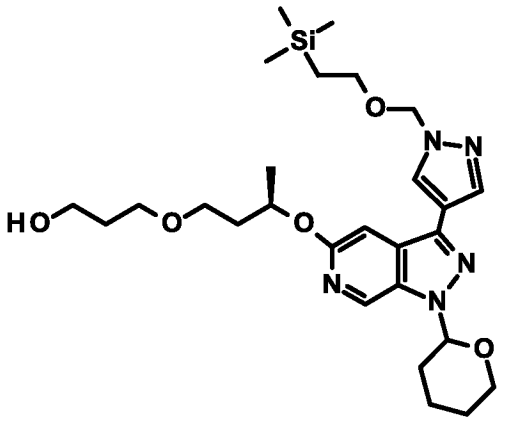


К суспензии 5-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-c]пиридина (2.01 г, 3.55 ммоль) в диоксане (35 мл) и воде (3.5 мл) добавляли триметил-[2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]метокси]этил]силан (1.5 г, 4.62 ммоль) и трехзамещенный фосфат калия (2.26 г, 10.67 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 15 мин, затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (206 мг, 0.178 ммоль) и Xphos (170 мг, 0.356 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Добавляли этилацетат

и воду. После разделения, водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением 2-[[4-[5-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-c]пиридин-3-ил]пиразол-1-ил]метокси]этилтриметилсилана в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 636.5, t_R = 3.73 мин

<u>Получение промежуточного соединения 663</u>: 3-[(3R)-3-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил]оксибутокси]пропан-1-ол

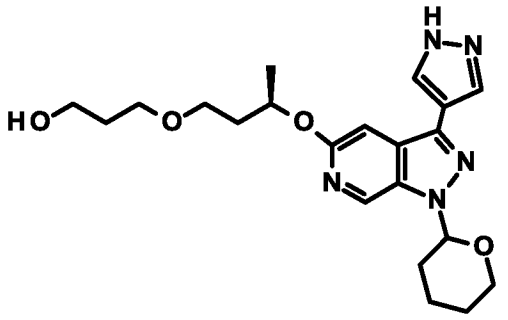


К раствору 2-[[4-[5-[(1R)-3-(3-бензилоксипропокси)-1-метилпропокси]-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-c]пиридин-3-ил]пиразол-1-ил]метокси]этилтриметилсилана (1.10 г, 1.73 ммоль) в ацетонитриле (240 мл) добавляли 2,3-дихлор-5,6-дициано-*п*-бензохинон (591 мг, 2.60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ при фотооблучении (390 нм) в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли и промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 30/70, в качестве элюента с получением 3-[(3R)-3-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-

ил]пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил]оксибутокси]пропан-1-ола в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 546.5, t_R = 3.06 мин

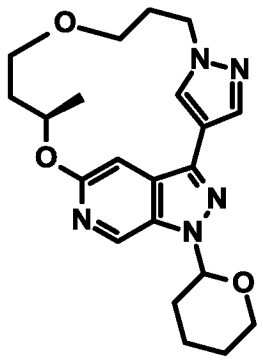
<u>Получение промежуточного соединения 664</u>: 3-[(3R)-3-[3-(1H-пиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил]оксибутокси]пропан-1-ол



К раствору (3R)-3-[(3R)-3-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-[2-(2-триметилсилилэтоксиметил)триазол-4-ил]индазол-5-ил]оксибутокси]бутан-1-ола (690 мг, 1.264 ммоль) в ТГФ (9 мл) при КТ добавляли фторид тетрабутиламмония (1М раствор в ТГФ) (2.52 мл, 2.52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 0/100, в качестве элюента с получением 3-[(3R)-3-[3-(1H-пиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил]оксибутокси]пропан-1-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 416.3, t_R = 2.06 мин

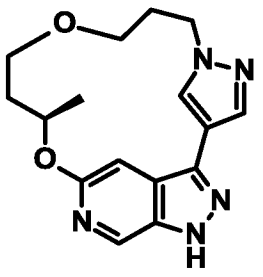
<u>Получение промежуточного соединения 665</u>: (12R)-12-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,15,18,19-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



К суспензии карбоната цезия (704 мг, 2.160 ммоль) в безводном ацетонитриле (492 мл) при 80°C по каплям добавляли 3-[(3R)-3-[3-(1-метилсульфонилпиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил]оксибутокси]пропил метансульфонат (247 мг, 0.432 ммоль) в безводном ацетонитриле (492 мл). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом и водой. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол 3/1), от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением (12R)-12-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,15,18,19-пентаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде молочно-матового твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 398.3, t_R = 2.33 мин

<u>Получение соединения примера 245</u>: (12R)-12-метил-9,13-диокса-4,5,15,18,19-пентаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен



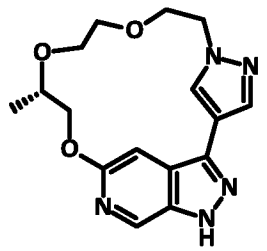
К раствору (12R)-12-метил-18-(оксан-2-ил)-9,13-диокса-4,5,15,18,19-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена (102 мг, 0.257 ммоль) в метаноле (5.6 мл) и воде (0.8 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (244 мг, 1.285 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65 °C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. После разделения, водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с ацетонитрилом. Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением (12R)-12-метил-9,13-диокса-4,5,15,18,19-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаена в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 314.3, t_R = 1.71 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 314.3, t_R = 1.76 мин

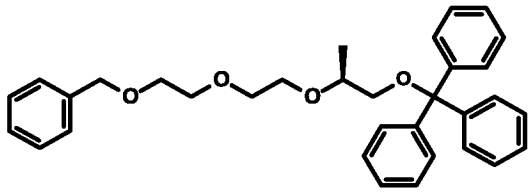
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.14 (1H, bs), 8.69 (1H, s), 8.63 (1H, d, *J* = 0.85 Гц), 7.71 (1H, d, *J* = 0.58 Гц), 7.35 (1H, s), 4.57-4.40 (2H, m), 4.37-4.27 (1H, m), 3.78-3.70 (1H, m), 3.70-3.61 (2H, m), 3.58-3.49 (1H, m), 2.43-2.31 (1H, m), 2.28-2.05 (2H, m), 1.62-1.52 (1H, m), 1.44 (3H, d, J = 6.07 Гц) м.д.

Пример 246: 12S)-12-метил-8,11,14-триокса-4,5,16,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



Соединение примера 246 получали в соответствии с путем синтеза, описанным ниже.

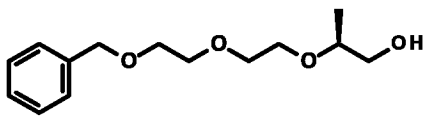
Получение промежуточного соединения 666: [[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]-дифенилметил]бензол



К суспензии гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (2.47 г, 61.8 ммоль) в ДМФА (30 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор (2S)-1-тритилоксипропан-2-ола (13.11 г, 41.2 ммоль) в ДМФА (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин, затем охлаждали до 0°C и добавляли раствор 2-(2-бензилоксиэтокси)этил метансульфоната - промежуточного соединения 145 (7.53 г, 27.46 ммоль) в ДМФА (30 мл). Полученный в результате раствор перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем доводили до КТ и перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl. Добавляли этилацетат, и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением [[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]-дифенилметил]бензола в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 7.36-7.20 (20 H, m), 4.57 (2H, s), 3.77-3.59 (9H, m), 3.25-3.18 (1H, m), 3.04-2.97 (1H, m), 1.18 (3H, d, J=6.39 Гц) м.д.

<u>Получение промежуточного соединения 667</u>: (2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропан-1-ол

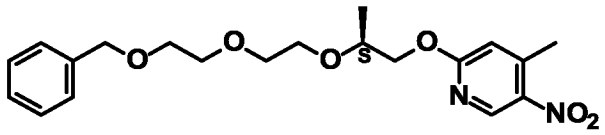


К раствору [[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]-дифенилметил]бензола (17.36 г, 27.46 ммоль) в метаноле (150 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (665 мг, 3.50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой

экстрагировали этилацетатом и объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 50/50, в качестве элюента с получением (2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропан-1-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 255.1, t_R = 2.00 мин

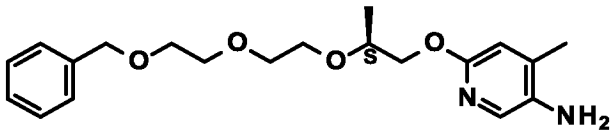
<u>Получение промежуточного соединения 668</u>: 2-[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]-4-метил-5-нитропиридин



К раствору 2-хлор-4-метил-5-нитропиридина (1.00 г, 5.75 ммоль) и ((2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропан-1-ола (1.21 г, 4.79 ммоль) в сухом толуоле (50 мл) добавляли карбонат цезия (2.19 г, 6.71 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (58 мг, 0.10 ммоль) и рац-BINAP (180 мг, 0.29 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном, затем перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительные количества $Pd_2(dba)_3$ (29 мг, 0.050 ммоль), рац-BINAP (90 мг, 0.145 ммоль) и карбоната цезия (1.095 г, 3.33 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 18 ч. Реакционную смесь промывали водой и этилацетатом. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 80/20, в качестве элюента с получением 2-[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]-4-метил-5-нитропиридина в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 391.1, t_R = 2.97 мин

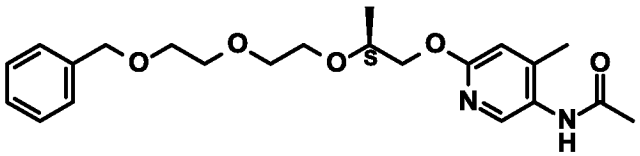
<u>Получение промежуточного соединения 669</u>: 6-[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]-4-метилпиридин-3-амин



К раствору 2-[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]-4-метил-5-нитропиридина (2.30 г, 5.91 ммоль) в этаноле (48 мл) и воде (12 мл) в атмосфере аргона добавляли хлорид аммония (3.13 г, 59.11 ммоль) и железо (3.31 г, 59.11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч и затем при 50°C в течение 18 ч. Добавляли дополнительные количества железа (1.65 г, 29.56 ммоль) и хлорида аммония (1.56 г, 29.56 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и упаривали при пониженном давлении. Маслянистый остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 6-[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]-4-метилпиридин-3-амина в виде оранжевого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 361.3, t_R = 1.85 мин

<u>Получение промежуточного соединения 670</u>: N-[6-[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]-4-метил-3-пиридил]ацетамид

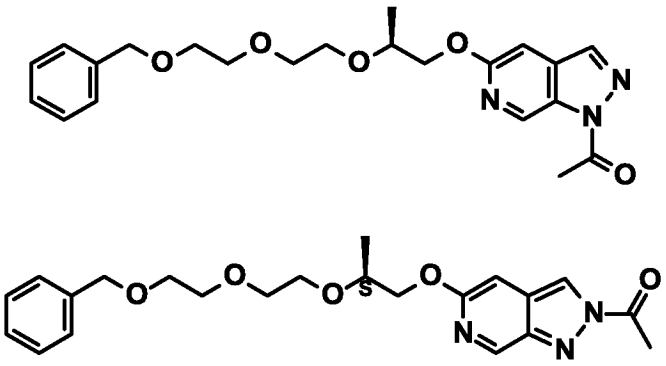


К раствору 6-[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]-4-метилпиридин-3-амина (2.06 г, 5.73 ммоль) и триэтиламина (2.38 мл, 17.21 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли ангидрид уксусной кислоты (975 мкл, 10.32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и дихлорметан, и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток

фильтровали через набивку силикагеля, используя этилацетат в качестве элюента с получением N-[6-[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]-4-метил-3-пиридил]ацетамида в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 403.2, t_R = 2.35 мин

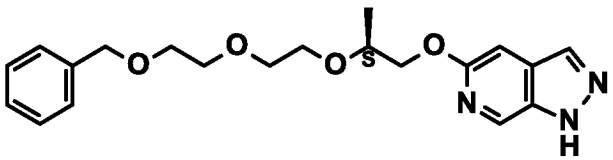
<u>Получение промежуточного соединения 671</u>: смесь 1-[5-[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил]этенона и 1-[5-[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]пиразоло[3,4-c]пиридин-2-ил]этанона



К раствору N-[6-[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]-4-метил-3-пиридил]ацетамида (2.15 г, 5.34 ммоль), ацетата калия (786 мг, 8.016 ммоль) и ангидрида уксусной кислоты (1.01 мл, 10.68 ммоль) в сухом толуоле (40 мл) при 80 °C по каплям добавляли *трет*-бутилнитрит (3.80 мл, 32.06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением смеси 1-[5-[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил]этанона и 1-[5-[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]пиразоло[3,4-c]пиридин-2-ил]этанона в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 414.1, t_R = 2.74 мин и $[M+H]^+$= 414.1, t_R = 2.86 мин

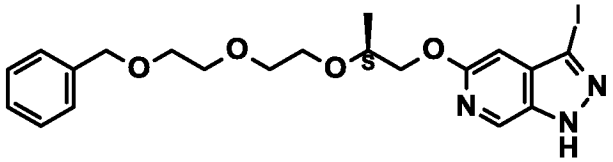
<u>Получение промежуточного соединения 672</u>: 5-[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин



К смеси 1-[5-[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]пиразоло[3,4-с]пиридин-1-ил]этенона и 1-[5-[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]пиразоло[3,4-с]пиридин-2-ил]этанона (1.95 г, 4.72 ммоль) в метаноле (35 мл) добавляли раствор аммиака (4М в метаноле) (8.3 мл, 33.06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали досуха и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 40/60, в качестве элюента с получением 5-[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]-1H-пиразоло[3,4-с]пиридина в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 372.2, t_R = 2.28 мин

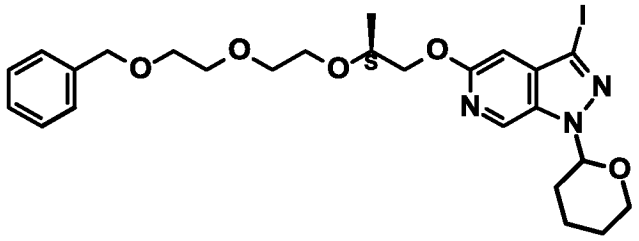
<u>Получение промежуточного соединения 673</u>: 5-[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]-3-йод-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин



К раствору 5-[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]-1H-пиразоло[3,4-с]пиридина (1.36 г, 3.37 ммоль) в ацетоне (50 мл) порциями добавляли *N*-йодсукцинимид (910 мг, 4.04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]-3-йод-1H-пиразоло[3,4-с]пиридина в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 498.1, t_R = 2.78 мин

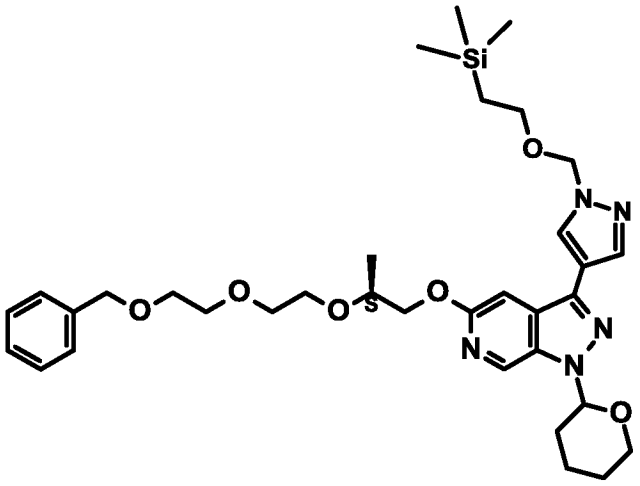
<u>Получение промежуточного соединения 674</u>: 5-[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-c]пиридин



К раствору 5-[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]-3-йод-1H-пиразоло[3,4-c]пиридина (1.74 г, 3.50 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (60 мг, 0.35 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пиран (1.3 мл, 14.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 72 ч. Добавляли дополнительные количества моногидрата *п*-толуолсульфоновой кислоты (30 мг, 0.175 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пирана (0.64 мл, 7.0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Фазы разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 70/30, в качестве элюента с получением 5-[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-c]пиридина в виде бледно-желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 582.2, t_R = 3.24 мин

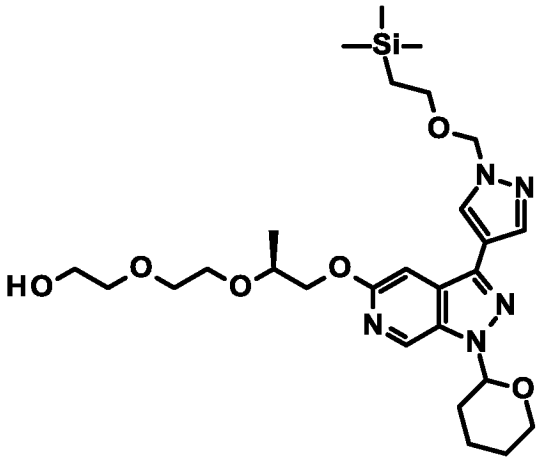
<u>Получение промежуточного соединения 675</u>: 2-[[4-[5-[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-c]пиридин-3-ил]пиразол-1-ил]метокси]этилтриметилсилан



К суспензии 5-[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]-3-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-c]пиридина (1.51 г, 2.61 ммоль) в диоксане (25 мл) и воде (2.5 мл) добавляли триметил-[2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]метокси]этил]силан (1.10 г, 3.39 ммоль) и трехзамещенный фосфат калия (1.66 г, 7.83 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 15 мин, затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (151 мг, 0.131 ммоль) и Xphos (124 мг, 0.261 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь упаривали досуха. Добавляли этилацетат и воду. После разделения, водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 60/40, в качестве элюента с получением 2-[[4-[5-[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-c]пиридин-3-ил]пиразол-1-ил]метокси]этилтриметилсилана в виде желтого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 652.6, t_R = 3.51 мин

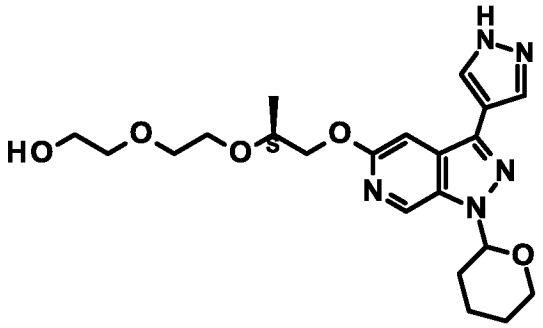
<u>Получение промежуточного соединения 676</u>: 2-[2-[(1S)-1-метил-2-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этанол



К раствору 2-[[4-[5-[(2S)-2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]пропокси]-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-c]пиридин-3-ил]пиразол-1-ил]метокси]этилтриметилсилана (132 мг, 0.202 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) добавляли 2,3-дихлор-5,6-дициано-*п*-бензохинон (69 мг, 0.303 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ при фотооблучении (390 нм) в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли и промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/этилацетат, от 100/0 до 20/80, в качестве элюента с получением 2-[2-[(1S)-1-метил-2-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этанола в виде красного масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$ = 562.4, t_R = 2.94 мин

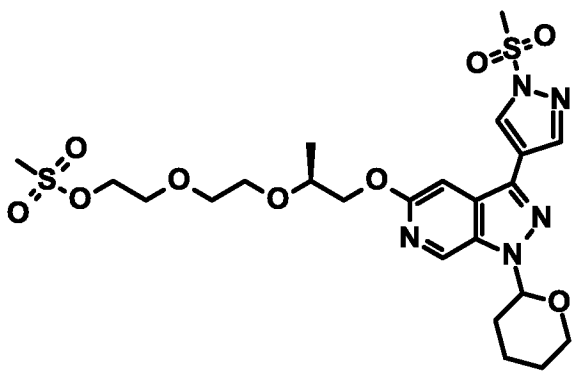
<u>Получение промежуточного соединения 677</u>: 2-[2-[(1S)-1-метил-2-[3-(1H-пиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этанол



К раствору 2-[2-[(1S)-1-метил-2-[1-тетрагидропиран-2-ил-3-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этанола (148 мг, 0.263 ммоль) в ТГФ (3 мл) при КТ добавляли фторид тетрабутиламмония (1М раствор в ТГФ) (527 мкл, 0.527 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество фторида тетрабутиламмония (1М раствор в ТГФ) (527 мкл, 0.527 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол 3/1), от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением 2-[2-[(1S)-1-метил-2-[3-(1H-пиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этанола в виде оранжевого масла.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 432.3, t_R = 1.99 мин

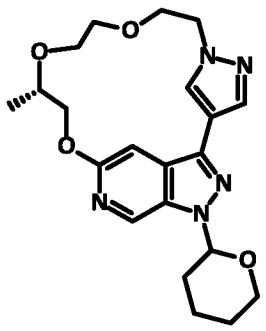
<u>Получение промежуточного соединения 678</u>: 2-[2-[(1S)-1-метил-2-[3-(1-метилсульфонилпиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этил метансульфонат



К раствору 2-[2-[(1S)-1-метил-2-[3-(1H-пиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этанола (49 мг, 0.113 ммоль) и триэтиламина (63 мкл, 0.451 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (26 мкл, 0.338 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[2-[(1S)-1-метил-2-[3-(1-метилсульфонилпиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этил метансульфоната в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 588.2, t_R = 2.57 мин

<u>Получение промежуточного соединения 679</u>: (12S)-12-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,16,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен

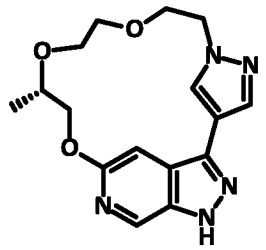


К суспензии карбоната цезия (150 мг, 0.46 ммоль) в безводном ацетонитриле (50 мл) при 80°C по каплям добавляли 2-[2-[(1S)-1-метил-2-[3-(1-метилсульфонилпиразол-4-ил)-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этил метансульфонат (54 мг, 0.092 ммоль) в безводном ацетонитриле (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом и водой. После разделения фаз водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с

помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя смеси циклогексан/(этилацетат/этанол 3/1), от 100/0 до 90/10, в качестве элюента с получением (12S)-12-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,16,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде молочно-матового твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 414.4, t_R = 2.08 мин

<u>Получение соединения примера 246</u>: (12S)-12-метил-8,11,14-триокса-4,5,16,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен



К раствору (12S)-12-метил-19-(оксан-2-ил)-8,11,14-триокса-4,5,16,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена (22 мг, 0.053 ммоль) в метаноле (1.5 мл) и воде (0.2 мл) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (51 мг, 0.266 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. После разделения, водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с ацетонитрилом и полученное в результате твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением (12S)-12-метил-8,11,14-триокса-4,5,16,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаена в виде белого твердого вещества.

ЖХМС метод F: $[M+H]^+$= 330.3, t_R = 1.55 мин

ЖХМС метод G: $[M+H]^+$= 330.3, t_R = 1.61 мин

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.22 (1H, bs), 8.62 (1H, s), 8.50 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.77 (1H, s), 4.33-4.25 (4H, m), 3.90-3.78 (3H, m), 3.77-3.57 (4H, m), 1.22 (3H, d, J = 6.45 Гц) м.д.

Таблица 1 обеспечивает номер примера, название по номенклатуре IUPAC и общую Схему, в соответствии с которой были получены соединения.

Таблица 1

Номер примера	Название по номенклатуре IUPAC	Общая схема
Пример 1	4-(морфолин-4-ил)-7,10-диокса-13,18,19-триазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,5,14(21),15,17(20)-гептаен	Схема A
Пример 2	7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема A
Пример 3	4-(морфолин-4-ил)-7,11,14-триокса-19,20-диазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема A
Пример 4	7,10-диокса-4,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема A
Пример 5	9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема B
Пример 6	10,14-диокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема B
Пример 7	(13R)-13-метил-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема C
Пример 8	(6R)-6-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема B
Пример 9	(7S,13S)-7,13-диметил-8,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема D
Пример 10	(7R,13S)-7,13-диметил-8,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема D
Пример 11	(8S,13R)-8,13-диметил-7,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема D
Пример 12	(8S,13R)-8,13-диметил-7,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема D
Пример 13	гидрохлорид (7R,13R)-7,13-диметил-8,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена	Схема D
Пример 14	гидрохлорид (7S,13R)-7,13-диметил-8,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена	Схема D
Пример 15	(6S)-6-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема B
Пример 16	(13S)-13-метил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема C
Пример 17	(8R,13R)-8,13-диметил-7,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема D
Пример 18	(8R,13S)-8,13-диметил-7,11,14-триокса-4,19,20-	Схема D

	триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	
Пример 19	(13S)-13-метил-4-(пирролидин-1-ил)-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)гептаен	Схема E
Пример 20	(8S,13S)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема D
Пример 21	(8R,13S)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема D
Пример 22	(8S,13R)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема D
Пример 23	(8R,13R)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема D
Пример 24	(13S)-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 25	(6R,12S)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема D
Пример 26	(13S)-13-метил-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема C
Пример 27	(13S)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-13-метил-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)гептаен	Схема E
Пример 28	(13S)-13-метил-7,10,14-триокса-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема D
Пример 29	(13S)-4,13-диметил-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема A
Пример 30	(13S)-13-метил-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема E
Пример 31	7,7-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема D
Пример 32	(12S)-12-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема D
Пример 33	(13S)-13-метил-7,10,14-триокса-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема D
Пример 34	(13S)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-13-метил-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен	Схема E
Пример 35	(6R,12R)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема D
Пример 36	(6S,12R)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема D
Пример 37	(6S)-6-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-	Схема D

	1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	
Пример 38	(6S,12S)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема D
Пример 39	(13S)-13-метил-4-(пирролидин-1-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема E
Пример 40	(13S)-4,13-диметил-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема E
Пример 41	(13R)-13-метил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема D
Пример 42	(12R)-12-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема F
Пример 43	(13S)-13-метил-10,14-диокса-19,20-диазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема D
Пример 44	(8R,13S)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема C
Пример 45	(13R)-13-метил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема C
Пример 46	(8S,13S)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема C
Пример 47	(8S,13S)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема D
Пример 48	(12S)-12-метил-9,13-диокса-3-тиа-18,19,22-триазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),4,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема D
Пример 49	(8R,13S)-4-[(3R)-3-метоксипирролидин-1-ил]-8,13-диметил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема C
Пример 50	(13R)-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 51	(9S,13S)-9,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема D
Пример 52	(7R,12S)-7,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема D
Пример 53	(8R,13S)-8,13-диметил-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема C
Пример 54	(12S)-12-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 55	(8R)-8-метил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)гептаен	Схема G
Пример 56	(13R)-13-метил-7,10,14-триокса-19,20,23-	Схема D

	триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	
Пример 57	(12S)-12-метил-9,13-диокса-3,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема D
Пример 58	(9R,13S)-9,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема D
Пример 59	(9S,13S)-9,13-диметил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема C
Пример 60	(9R)-9-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 61	(9S)-9-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 62	(13S)-13-метил-7,10,14-триокса-4-тиа-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 63	8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема B
Пример 64	(6S)-6-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 65	(6R)-6-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 66	(13S)-13-метил-7,10,14-триокса-23-тиа-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 67	(12R)-12-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 68	9,12,15-триокса-4,20,21-триазатетрацикло[14.5.2.1^{2,6}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен	Схема D
Пример 69	(14S)-14-метил-9,12,15-триокса-4,20,21-триазатетрацикло[14.5.2.1^{2,6}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен	Схема D
Пример 70	(10R)-10-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 71	(13R)-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 72	(13S)-13-метил-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрил	Схема D
Пример 73	8,11,14-триокса-4,5,19,20,22-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема A
Пример 74	9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема D
Пример 75	(13R)-13-метил-7,10,14-триокса-23-тиа-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D

Пример 76	13R)-4,13-диметил-8,11,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 77	(7R)-7-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 78	13,13-дифтор-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема F
Пример 79	(13S)-4,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 80	(13S)-13-метил-8,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 81	(13S)-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 82	(13R)-13-метил-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрил	Схема D
Пример 83	(13R)-13-метил-8,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 84	(13S)-4,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 85	(12S)-12-метил-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрил	Схема D
Пример 86	(12R)-12-метил-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрил	Схема D
Пример 87	(6R,12S)-6,12-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 88	(13R)-17-фтор-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема B
Пример 89	(6S,12S)-6,12-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 90	(12R)-12-метил-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема D
Пример 91	13-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,10-диокса-13,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен	Схема H
Пример 92	(12S)-12-метил-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема D
Пример 93	(6S,13R)-6,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 94	(6R,12R)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема D
Пример 95	(13R)-6-метокси-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-	Схема D

	1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	
Пример 96	8,11,14-триокса-4,5,16,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Синтез описан подробно
Пример 97	(8S,12R)-8,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема E
Пример 98	(8R,12R)-8,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема E
Пример 99	(12S,13R)-12,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 100	(12R,13S)-12,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 101	(6S,13S)-6,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 102	8,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема D
Пример 103	(6S,12R)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема D
Пример 104	10,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема D
Пример 105	(6R*,13R)-6-фтор-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 106	(6S*,13R)-6-фтор-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 107	(12S)-12-метил(9,9,10,10-$^{2}H_4$)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен	Схема D
Пример 108	8,14-диокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 109	(6R)-11,11-дифтор-6-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема E
Пример 110	(12S)-12-метил(6,6,7,7-2H4)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 111	11,11-дифтор-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема E
Пример 112	(12S)-12-метил-11,14-диокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 113	(12R,13R)-12,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема E
Пример 114	(12S,13S)-12,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Схема E
Пример 115	8,13-диокса-4,5,18,19,22-	Схема D

	пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	
Пример 116	(6R,10S)-6,10-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема D
Пример 117	(6R,8R)-6,8-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема E
Пример 118	7,7-дифтор-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема D
Пример 119	(13S)-4,13-диметил-7,11,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен	Схема D
Пример 120	(12R)-7,7-дифтор-12-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}] докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема D
Пример 121	(8E)-11,14-диокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,8,15(22),16,18(21)-гептаен	Синтез описан подробно
Пример 122	(12S)-12-метил-8,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема D
Пример 123	(6R,10R)-6,10-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема E
Пример 124	(12R)-12-метил-8,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема D
Пример 125	(12R)-12-метил-9,13-диокса-2,4,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),3,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен	Синтез описан подробно
Пример 126	(10R,12R)-10,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема E
Пример 127	(8R,12R)-8,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема E
Пример 128	(6R,12R)-6,12-диметил-8,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема E
Пример 129	(13S)-13-метил-9,12,15-триокса-4,5,20,21-тетраазатетрацикло[14.5.2.1^{2,5}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),3,16(23),17,19(22)-гексаен	Схема E
Пример 130	(12R)-12-метил-10,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема D
Пример 131	(14R)-14-метил-8,11,15-триокса-4,5,20,21-тетраазатетрацикло[14.5.2.1^{2,5}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),3,16(23),17,19(22)-гексаен	Схема E
Пример 132	(6R,8S)-6,8-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема E
Пример 133	(14R)-14-метил-8,11,15-триокса-4,5,20,21,24-пентаазатетрацикло[14.5.2.1^{2,5}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),3,16(23),17,19(22)-гексаен	Схема E
Пример 134	7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-	Схема I

	1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	
Пример 135	7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема I
Пример 136	7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 137	7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен	Схема I
Пример 138	5-фтор-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 139	5-фтор-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен	Схема I
Пример 140	5-метил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 141	5-метил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен	Схема I
Пример 142	4-хлор-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 143	4-хлор-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен	Схема I
Пример 144	4-метил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 145	4-метил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен	Схема I
Пример 146	4-(оксан-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 147	4-(оксан-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен	Схема I
Пример 148	4-(оксан-3-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 149	4-(оксан-3-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен	Схема I
Пример 150	(11S) или (11R)-11-(метоксиметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 151	(11S) или (11R)-11-(метоксиметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен	Схема I
Пример 152	(11R) или (11S)-11-(метоксиметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 153	(11R) или (11S)-11-(метоксиметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен	Схема I

Пример 154	11-(фторметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 155	11-(фторметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен	Схема I
Пример 156	7',14'-диокса-4',10',19',20'-тетраазаспиро[циклопропан-1,8'-тетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикозан]-1'(20'),2'(23'),3',5',15',17',21'-гептаен-9'-он	Схема I
Пример 157	7',14'-диокса-4',10',19',20'-тетраазаспиро[циклопропан-1,8'-тетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикозан]-1'(20'),2'(23'),3',5',15',17',21'-гептаен	Схема J
Пример 158	13-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 159	13-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен	Схема I
Пример 160	8,10-диметил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 161	8,10-диметил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен	Схема I
Пример 162	(13R)-13-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема I
Пример 163	(13R)-13-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен	Схема I
Пример 164	(7S,9S)-15-окса-11,20,21-триазапентацикло[14.5.2.1^{2,6}.0^{7,9}.0^{19,22}]тракоза-1(21),2(24),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен-10-он	Схема I
Пример 165	(7S,9S)-15-окса-11,20,21-триазапентацикло[14.5.2.1^{2,6}.0^{7,9}.0^{19,22}]тракоза-1(21),2(24),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен	Схема I
Пример 166	14-окса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема I
Пример 167	14-окса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема I
Пример 168	(11S,12S)-11,12-диметил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема I
Пример 169	(11S,12S)-11,12-диметил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема I
Пример 170	12-метокси-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 171	12-метокси-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен	Схема I
Пример 172	(13R)-13-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 173	(13R)-13-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-	Схема I

	триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен	
Пример 174	(13S)-13-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 175	(13S)-13-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен	Схема I
Пример 176	8-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 177	(8R) или (8S)-8-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен	Схема I
Пример 178	(8S) или (8R)-8-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен	Схема I
Пример 179	(12R)-12-метил-13-окса-4,5,9,18,19-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он	Схема I
Пример 180	(12R)-12-метил-13-окса-4,5,9,18,19-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема I
Пример 181	13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он	Схема I
Пример 182	13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема I
Пример 183	(11S,12S)-12-фтор-11-метил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 184	(11S,12S)-12-фтор-11-метил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен	Схема I
Пример 185	4-(трифторметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 186	4-(трифторметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен	Схема I
Пример 187	16-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема I
Пример 188	16-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема I
Пример 189	10-метил-7,14-диокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема I
Пример 190	10-метил-7-окса-4,10,14,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 191	10-метил-9-оксо-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-4-карбонитрил	Схема I
Пример 192	7,13-диокса-10,18,19-триазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоза-	Схема I

	1(19),2(22),3,5,14(21),15,17(20)-гептаен-9-он	
Пример 193	7,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема I
Пример 194	10-метил-7,14-диокса-3,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема I
Пример 195	4-фтор-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема I
Пример 196	7,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема I
Пример 197	8,8,10-триметил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема I
Пример 198	11-метил-7,15-диокса-4,11,20,21-тетраазатетрацикло[14.5.2.1^{2,6}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2,4,6(24),16,18,22-гептаен-10-он	Схема I
Пример 199	7,13-диокса-4,10,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,5,14(21),15,17(20)-гептаен-9-он	Схема I
Пример 200	3-фтор-10-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема I
Пример 201	8,8-диметил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 202	12,12-дифтор-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 203	4-бром-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 204	4-(пиперидин-1-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 205	4-(пирролидин-1-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 206	4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 207	4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 208	4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 209	4-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил]-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 210	4-(5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 211	4-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема I

Пример 212	4-(пиперазин-1-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 213	4-(фуран-3-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 214	4-(оксолан-3-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 215	(11R,12R)-11,12-диметил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема I
Пример 216	4-[(3R,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 217	4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 218	4-(оксан-2-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема I
Пример 219	4-фтор-14-окса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема I
Пример 220	14-окса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема I
Пример 221	11-метил-7,14-диокса-11,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-10-он	Схема I
Пример 222	8,14-диокса-4,5,11,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-10-он	Схема I
Пример 223	(12R)-12-метил-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он	Схема I
Пример 224	(12R)-12-метил-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он	Схема I
Пример 225	(11S)-11-фтор-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он	Схема I
Пример 226	(12S)-12-метил-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он	Схема I
Пример 227	(11R)-11-фтор-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он	Схема I
Пример 228	(11R,12S)-11,12-диметил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен	Схема I
Пример 229	(8R или 8S,13S)-8,13-диметил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен	Схема I
Пример 230	(8S или 8R,13S)-8,13-диметил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен	Схема I
Пример 231	(11R,12R)-12-фтор-11-метил-7,14-диокса-10,19,20-	Схема I

	триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен	
Пример 232	(13S)-13-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен	Схема I
Пример 233	(12S)-12-метил-13-окса-4,5,9,18,19-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема I
Пример 234	(7S или 7R,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-4,11,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема I
Пример 235	(7R или 7S,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-4,11,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен	Схема I
Пример 236	4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-11,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен	Схема J
Пример 237	7,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен	Схема J
Пример 238	7,14-диокса-4,11,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен	Схема J
Пример 239	10-метил-4-(пропан-2-илокси)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен	Схема A
Пример 240	11-метил-7,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен	Схема C
Пример 241	11,11-дифтор-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он	Схема K
Пример 242	(6S,12R)-6,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он	Схема K
Пример 243	(6S,12R)-6,9,12-триметил-18-(оксан-2-ил)-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он	Схема K
Пример 244	(6S,12R)-6,9,12-триметил-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Схема K
Пример 245	(12R)-12-метил-9,13-диокса-4,5,15,18,19-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен	Синтез описан подробно
Пример 246	(12S)-12-метил-8,11,14-триокса-4,5,16,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен	Синтез описан подробно

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ПРИМЕР A: Анализ LRRK2 киназной активности

Ингибирование киназы LRRK2 оценивали с использованием рекомбинантного белка LRRK2 человека в пептидном анализе киназной активности *in vitro*.

Протокол

LRRK2 киназные реакции проводили в 384-луночных белых полистирольных планшетах в конечном объеме 6 мкл, используя набор для анализа киназной активности ADP-Glo™ (Promega Corp.). Соединение и субстраты (пептид LRRK-тид и АТФ) в буфере для анализа сначала распределяли по лункам. Затем запускали киназную реакцию путем добавления рекомбинантного белка LRRK2 человека. После инкубации в течение 1 ч при 37°C, ферментативные реакции останавливали путем добавления 6 мкл реактива ADP-Glo Reagent-1 и выполнения дополнительной инкубации в течение 40 минут при 23°C (истощение остаточного АТФ). Заключительную инкубацию в течение 30 минут после добавления 12 мкл реактива Reagent-2 (превращение АДФ в АТФ и реакция люциферина/люциферазы) выполняли перед регистрацией люминесцентного сигнала (многомодовый планшет-ридер EnVision™ - PerkinElmer, Inc.). Данные для 10 отдельных концентраций тестируемых соединений (N=2) подгоняли (XLfit™ - ID Business Solutions Ltd) с получением значений IC_{50} (концентрация соединения, приводящая к 50% ингибированию эталонной ферментативной активности).

Соединения

Соединения растворяли до концентрации 5 мМ в ДМСО. При необходимости, растворы обрабатывали ультразвуком в ультразвуковой ванне.

В таблице 2 представлены значения pIC_{50} соединений в соответствии с изобретением, полученные с использованием вышеупомянутого анализа киназной активности. Активности представлены в виде обозначений +++, ++ и +, которые имеют следующие значения:

- « +++ » означает $IC_{50} < 10$ нМ
- « ++ » означает $IC_{50} < 100$ нМ
- « + » означает $IC_{50} < 1$ мкМ
- « - » означает $IC_{50} > 1$ мкМ

Таблица 2

Номер примера	IC_{50} LRRK2 wt ADP-Glo	Номер примера	IC_{50} LRRK2 wt ADP-Glo	Номер примера	IC_{50} LRRK2 wt ADP-Glo
Пример 1	+++	Пример 2	+++	Пример 3	+++
Пример 4	+++	Пример 5	+++	Пример 6	+++
Пример 7	+++	Пример 8	+++	Пример 9	++
Пример 10	++	Пример 11	++	Пример 12	++
Пример 13	++	Пример 14	++	Пример 15	+++
Пример 16	+++	Пример 17	+++	Пример 18	+++

Пример 19	+++	Пример 20	++	Пример 21	+++
Пример 22	+++	Пример 23	+++	Пример 24	+++
Пример 25	++	Пример 26	+++	Пример 27	+++
Пример 28	+++	Пример 29	+++	Пример 30	++
Пример 31	+++	Пример 32	+++	Пример 33	++
Пример 34	+++	Пример 35	+++	Пример 36	+++
Пример 37	+++	Пример 38	+++	Пример 39	+++
Пример 40	+++	Пример 41	+++	Пример 42	+++
Пример 43	+++	Пример 44	+++	Пример 45	+++
Пример 46	++	Пример 47	++	Пример 48	+++
Пример 49	+++	Пример 50	+++	Пример 51	++
Пример 52	+++	Пример 53	+++	Пример 54	+++
Пример 55	+++	Пример 56	+++	Пример 57	+
Пример 58	++	Пример 59	++	Пример 60	++
Пример 61	++	Пример 62	++	Пример 63	+++
Пример 64	+++	Пример 65	+++	Пример 66	+++
Пример 67	+++	Пример 68	++	Пример 69	++
Пример 70	++	Пример 71	++	Пример 72	+++
Пример 73	++	Пример 74	+++	Пример 75	+++
Пример 76	-	Пример 77	++	Пример 78	+++
Пример 79	++	Пример 80	+	Пример 81	++
Пример 82	++	Пример 83	+	Пример 84	+++
Пример 85	+++	Пример 86	+++	Пример 87	+++
Пример 88	+++	Пример 89	+++	Пример 90	+++
Пример 91	++	Пример 92	+++	Пример 93	++
Пример 94	+++	Пример 95	++	Пример 96	++
Пример 97	+++	Пример 98	+++	Пример 99	+++
Пример 100	++	Пример 101	+++	Пример 102	+++
Пример 103	+++	Пример 104	+++	Пример 105	+++
Пример 106	++	Пример 107	+++	Пример 108	+++
Пример 109	++	Пример 110	+++	Пример 111	++
Пример 112	+++	Пример 113	+++	Пример 114	+++
Пример 115	+++	Пример 116	++	Пример 117	++
Пример 118	+++	Пример 119	+	Пример 120	+++
Пример 121	+++	Пример 122	+++	Пример 123	+++
Пример 124	+++	Пример 125	+++	Пример 126	+++
Пример 127	+++	Пример 128	+++	Пример 129	++
Пример 130	++	Пример 131	+++	Пример 132	++
Пример 133	++	Пример 134	++	Пример 135	+++
Пример 136	+++	Пример 137	+++	Пример 138	++
Пример 139	+++	Пример 140	+++	Пример 141	+++
Пример 142	+++	Пример 143	+++	Пример 144	+++
Пример 145	+++	Пример 146	+++	Пример 147	+++
Пример 148	+++	Пример 149	+++	Пример 150	++
Пример 151	++	Пример 152	++	Пример 153	++
Пример 154	++	Пример 155	++	Пример 156	++
Пример 157	+++	Пример 158	++	Пример 159	+++
Пример 160	++	Пример 161	++	Пример 162	++
Пример 163	+++	Пример 164	++	Пример 165	+
Пример 166	+++	Пример 167	+++	Пример 168	++
Пример 169	++	Пример 170	++	Пример 171	++
Пример 172	+++	Пример 173	+++	Пример 174	+++
Пример 175	+++	Пример 176	+++	Пример 177	+++
Пример 178	+++	Пример 179	+++	Пример 180	++
Пример 181	+++	Пример 182	+++	Пример 183	++
Пример 184	++	Пример 185	+++	Пример 186	+++
Пример 187	++	Пример 188	+++	Пример 189	+
Пример 190	++	Пример 191	++	Пример 192	+

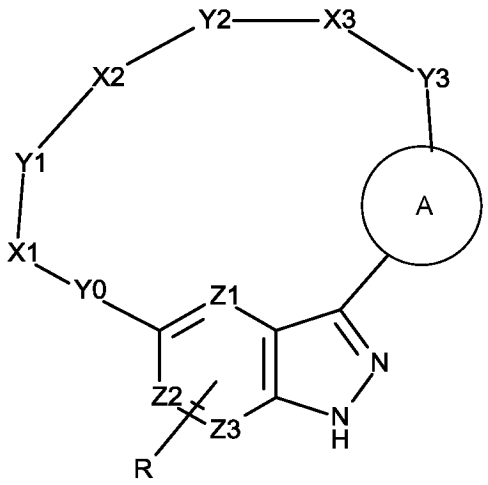
Пример 193	+++	Пример 194	+	Пример 195	+++
Пример 196	+++	Пример 197	++	Пример 198	+
Пример 199	++	Пример 200	+	Пример 201	+++
Пример 202	+++	Пример 203	+++	Пример 204	+++
Пример 205	+++	Пример 206	+++	Пример 207	+++
Пример 208	+++	Пример 209	+++	Пример 210	+++
Пример 211	+++	Пример 212	+++	Пример 213	+++
Пример 214	+++	Пример 215	++	Пример 216	+++
Пример 217	+++	Пример 218	+++	Пример 219	+++
Пример 220	+++	Пример 221	++	Пример 222	+
Пример 223	+++	Пример 224	+++	Пример 225	+++
Пример 226	+++	Пример 227	+++	Пример 228	+++
Пример 229	+++	Пример 230	++	Пример 231	++
Пример 232	+++	Пример 233	+++	Пример 234	+
Пример 235	++	Пример 236	+++	Пример 237	+++
Пример 238	+++	Пример 239	++	Пример 240	+++
Пример 241	++	Пример 242	+++	Пример 243	++
Пример 244	++	Пример 245	+++	Пример 246	++

ПРИМЕР B: Фармацевтическая композиция: Таблетки

Соединение, выбранное из соединений примеров 1 – 246, из расчета на 1000 таблеток, содержащих его в дозировке 5 мг	5 г
Пшеничный крахмал	20 г
Маисовый крахмал	20 г
Лактоза	30 г
Стеарат магния	2 г
Силикагель	1 г
Гидроксипропилцеллюлоза	2 г

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



(I)

,

где:

- R представляет собой атом водорода, атом галогена или алкильную группу,
- Z1, Z2, Z3 каждый независимо представляет собой атом углерода или азота, при этом подразумевается, что 6-членный цикл, содержащий Z1, Z2 и Z3, может иметь 0, 1 или 2 атома азота,
- -X1- представляет собой -O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$- или -N(Ra)-, где Ra представляет собой атом водорода или алкильную группу,
- -X2- представляет собой -O-, -S-, -S(O), $S(O)_2$- или -N(Ra)-, где Ra представляет собой атом водорода или алкильную группу,
- -X3- представляет собой -O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$-, -N(Ra)- или связь, где Ra представляет собой атом водорода или алкильную группу,
- -Y0- представляет собой связь или линейную или разветвленную (C_1-C_3) алкандиильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, одинаковыми или разными, выбранными из атомов галогена, полигалогеналкильной группы, алкоксигруппы, гидроксигруппы, аминогруппы, алкиламиногруппы, диалкиламиногруппы и цианогруппы,
- -Y1- и -Y2- являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкендиильную группу или

линейную или разветвленную (C_3-C_6) циклоалкандиильную группу, причем эти группы необязательно замещены:

- одним или несколькими атомами галогена,

- или одним заместителем, выбранным из полигалогеналкильной группы, алкоксигруппы, гидроксигруппы, оксогруппы, аминогруппы, алкиламиногруппы, диалкиламиногруппы и цианогруппы,

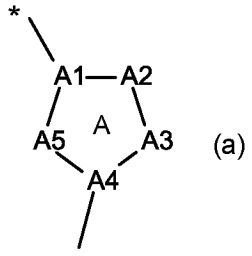
при этом подразумевается, что атом углерода таким образом определенных групп -Y0-, -Y1- или -Y2-, который находится в альфа-положении к гетероатому -X1-, -X2- или -X3-, не может быть замещен гетероатомом кислорода или азота, если только он не представляет оксогруппу,

♦ -Y3- представляет собой связь, линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкандиильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкендиильную группу или линейную или разветвленную (C_3-C_6) циклоалкандиильную группу, причем эти группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, одинаковыми или разными, выбранными из атомов галогена, полигалогеналкильной группы, алкоксигруппы, гидроксигруппы, аминогруппы, алкиламиногруппы, диалкиламиногруппы и цианогруппы,

при этом подразумевается, что атом углерода таким образом определенной группы -Y3-, который находится в альфа-положении к гетероатому -X3- или A1, когда A1 представляет собой атом азота, не может быть замещен гетероатомом кислорода или азота,

♦ A представляет собой

- ароматическую или частично гидрированную циклическую группу формулы (a):



(a)

,

где

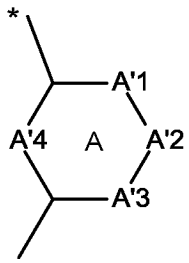
✓ A1, A4 каждый независимо представляет собой атом углерода или атом азота,

✓ A2, A3, A5 каждый независимо представляет собой атом углерода, атом кислорода, атом серы или атом азота,

▪ при этом подразумевается, что когда A1 представляет собой атом азота, он не может быть присоединен к гетероатому цепи -Y0-X1-Y1-X2-Y2-X3-Y3-,

▪ при этом подразумевается, что * означает, что данная связь присоединена к Y3,

- или ароматическую или частично гидрированную циклическую группу формулы (b):



(b)

,

где

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

▪ при этом подразумевается, что * означает, что данная связь присоединена к Y3,

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

где гетероциклоалкильная и циклоалкильная группы, определенные таким образом, могут быть необязательно замещены одним или несколькими

заместителями, выбранными из алкильной группы, атомов галогена, полигалогеналкильной группы, полигалогеналкоксигруппы, алкоксигруппы, алкоксиалкильной группы, гидроксигруппы, цианогруппы и оксогруппы,

его энантиомеры, диастереоизомеры, таутомеры, рацемат, гидрат, сольваты, N-оксид, изотопные производные, дейтерированные производные и их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

2. Соединение формулы (I) по пункту 1, где R представляет собой атом водорода.

3. Соединение формулы (I) по пункту 1, где R представляет собой атом галогена.

4. Соединение формулы (I) по пункту 1, где R представляет собой метильную группу.

5. Соединение формулы (I) по пунктам 1 - 4, где Z1, Z2 и Z3 одновременно представляют собой атом углерода.

6. Соединение формулы (I) по пунктам 1 - 5, где -X1- представляет собой -O-.

7. Соединение формулы (I) по пунктам 1 - 5, где -X1- представляет собой -NH-.

8. Соединение формулы (I) по пунктам 1 - 7, где -X2- представляет собой -O-.

9. Соединение формулы (I) по пунктам 1 - 7, где -X2- представляет собой -NH- или -N(Me)-.

10. Соединение формулы (I) по пунктам 1 - 9, где -X3- представляет собой -O-.

11. Соединение формулы (I) по пунктам 1 - 9, где -X3- представляет собой связь.

12. Соединение формулы (I) по пунктам 1 - 11, где -Y0- представляет собой связь.

13. Соединение формулы (I) по пунктам 1 - 12, где -Y1- представляет собой линейную или разветвленную алкандиильную группу, которая имеет 2, 3, 4 или 5 атомов углерода.

14. Соединение формулы (I) по пункту 13, где -Y1- представляет собой $-(CH_2)_2-$, $-CF_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH(CH_3)-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CF_2-CH_2-$, $-CH_2-CHF-CH_2-$ или $-CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)-$.

15. Соединение формулы (I) по пунктам 1 - 14, где -Y2- представляет собой линейную или разветвленную алкандиильную группу, которая имеет 2, 3, 4 или 5 атомов углерода.

16. Соединение формулы (I) по пункту 15, где -Y2- представляет собой $-(CH_2)_2-$, $-(CD_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CD_2)_3-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_3)-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CF_2-CH_2-$ или $-(CH_2)_4-$.

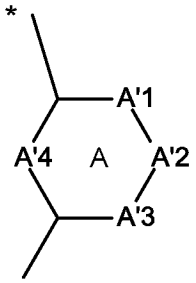
17. Соединение формулы (I) по пункту 15, где -Y2- представляет собой $*-C(O)-(CH_2)_2-$, $*-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-$, $*-C(O)-CH(CH_3)-$ или $*-C(O)-CH_2-$, где * означает место присоединения к -X2-.

18. Соединение формулы (I) по пунктам 1 - 17, где -Y3- представляет собой связь.

19. Соединение формулы (I) по пунктам 1 - 17, где -Y3- представляет собой линейную или разветвленную алкандиильную группу, которая имеет 1, 2 или 3 атома углерода.

20. Соединение формулы (I) по пункту 19, где -Y3- представляет собой $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CD_2)_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CHF-$, $-CHF-CH_2-$ или $-CH(CH_3)-CH_2-$.

21. Соединение формулы (I) по пунктам 1 - 20, где A представляет собой группу формулы (b):

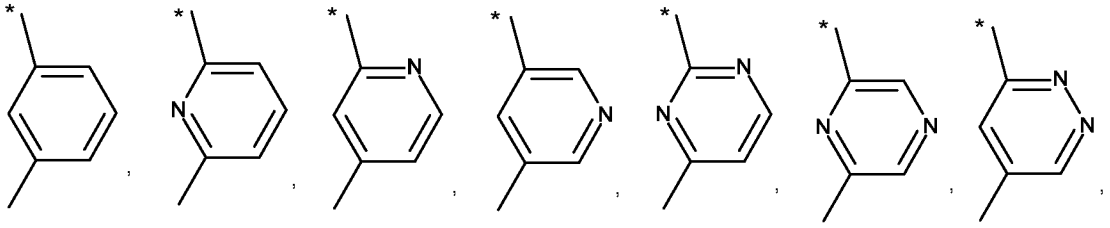


(b)

,

где A'1, A'2, A'3, * и A'4 являются такими, как определено в пункте 1.

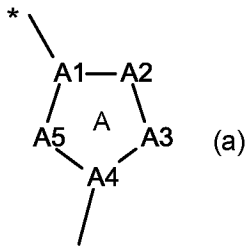
22. Соединение формулы (I) по пункту 21, где A представляет собой



причем определенные таким образом группы A являются незамещенными или замещенными.

23. Соединение формулы (I) по пункту 21, где A представляет собой фенильную или пиридинильную группу.

24. Соединение формулы (I) по пунктам 1 - 20, где A представляет собой группу формулы (a):

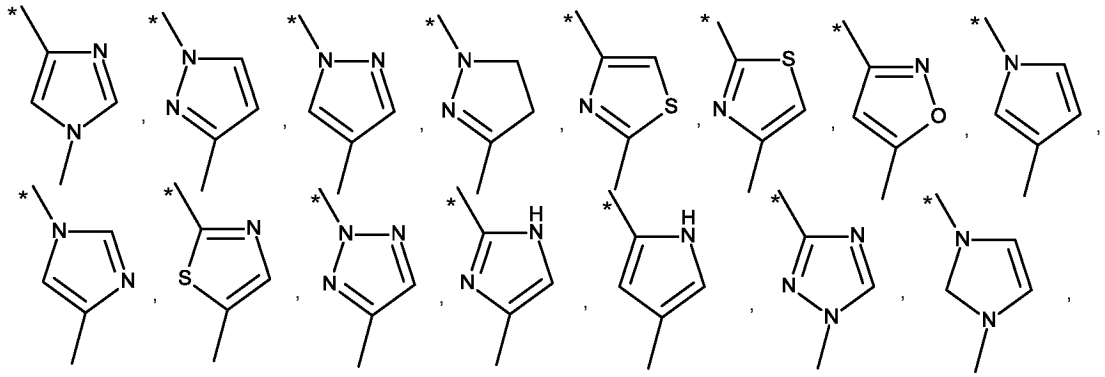


(a)

,

где A1, A2, A3, A4, * и A5 являются такими, как определено в пункте 1.

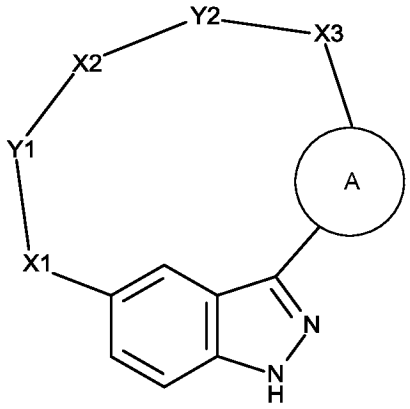
25. Соединение формулы (I) по пункту 24, где A представляет собой



причем определенные таким образом группы A являются незамещенными или замещенными.

26. Соединение формулы (I) по пункту 24, где A представляет собой триазолильную или пиразолильную группу.

27. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-a):

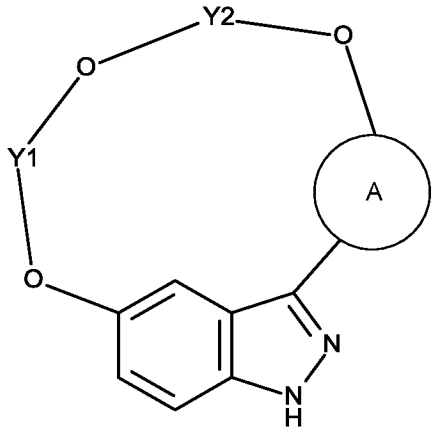


(I-a)

,

где X1, X2, X3, Y1, Y2 и A являются такими, как определено в пункте 1.

28. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-b):

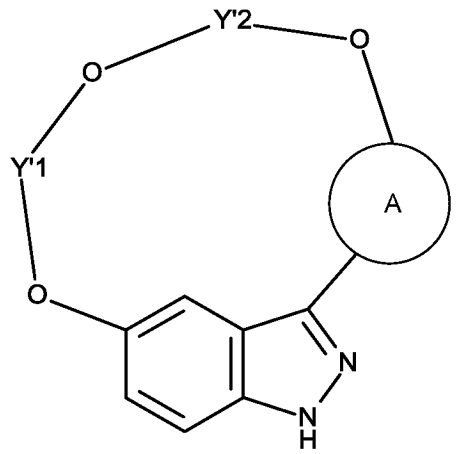


(I-b)

,

где Y1, Y2 и A являются такими, как определено в пункте 1.

29. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-ba):

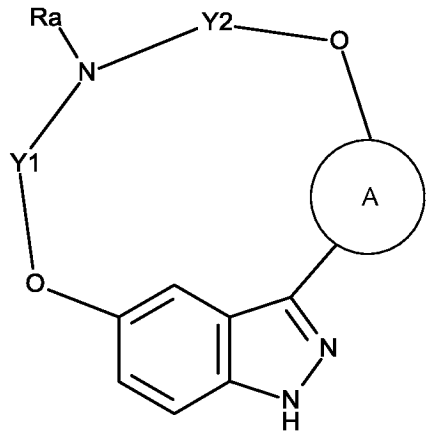


(I-ba)

,

где A является таким, как определено в пункте 1, и Y'1 и Y'2 являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

30. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-b1):

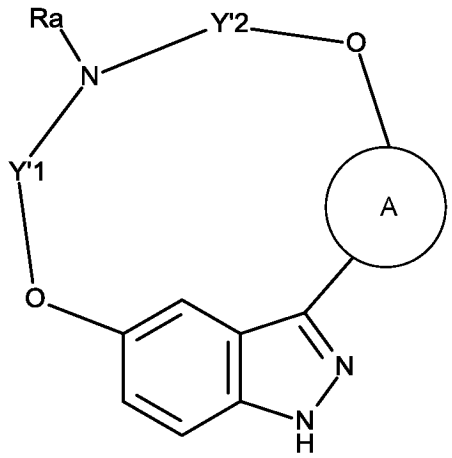


(I-b1)

,

где Y1, Y2, Ra и A являются такими, как определено в пункте 1.

31. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-b1a):

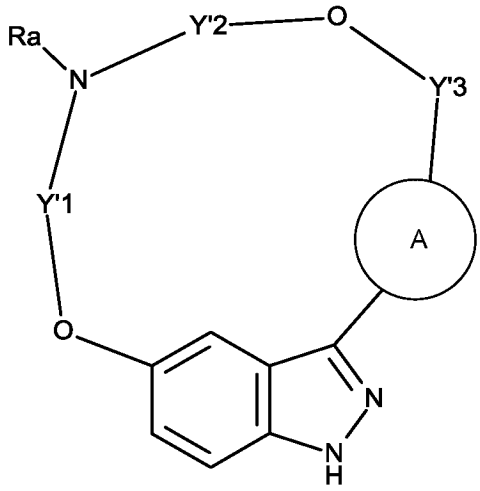


(I-b1a)

,

где A и Ra являются такими, как определено в пункте 1, и Y'1 и Y'2 являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

32. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-b1b):



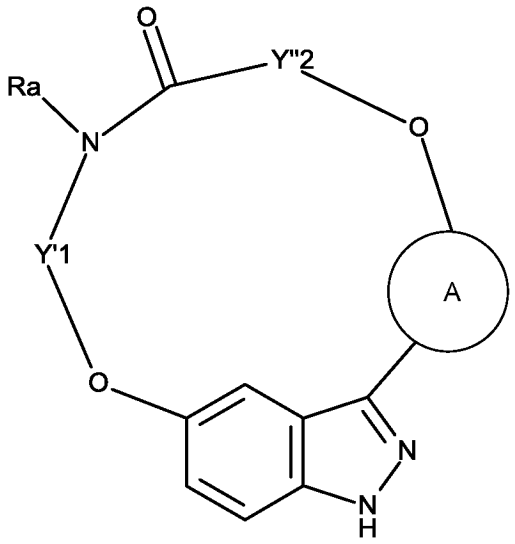
(I-b1b)

,

где A и Ra являются такими, как определено в пункте 1, Y'1 и Y'2 являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и

алкоксигруппы, и Y'3 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

33. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-b1c):

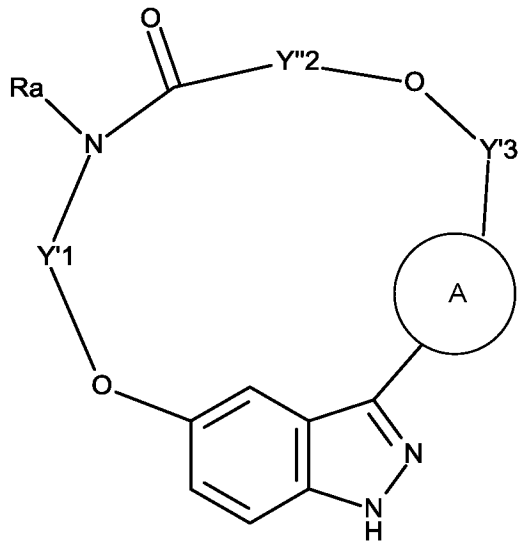


(I-b1c)

,

где A и Ra являются такими, как определено в пункте 1, Y'1 представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы, и Y''2 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_5) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

34. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение (I-b1d):

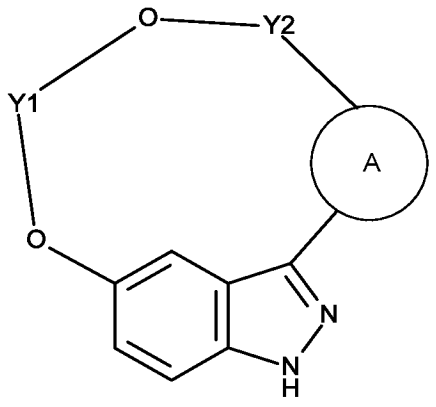


(I-b1d)

,

где A и Ra являются такими, как определено в пункте 1, Y'1 представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы, Y''2 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_5) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы, и Y'3 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

35. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-c):

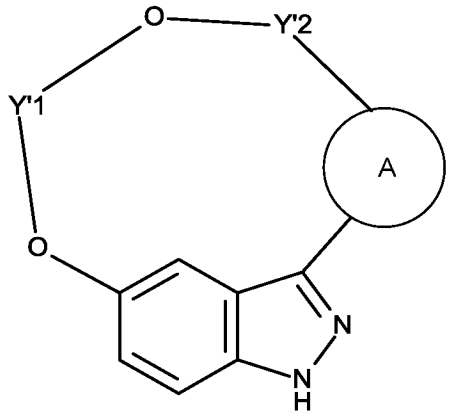


(I-c)

,

где Y1, Y2 и A являются такими, как определено в пункте 1.

36. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-ca):

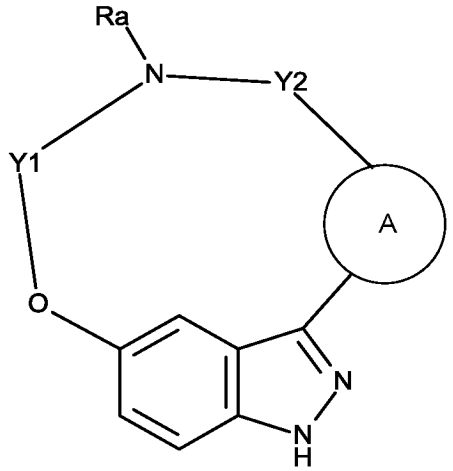


(I-ca)

,

где A является таким, как определено в пункте 1, и Y'1 и Y'2 являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

37. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-c1):

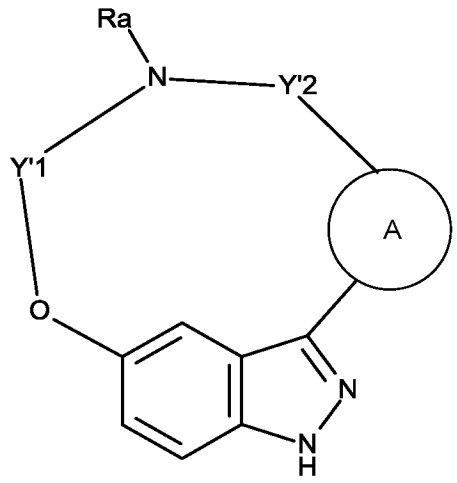


(I-c1)

,

где Y1, Y2, Ra и A являются такими, как определено в пункте 1.

38. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-c1a):

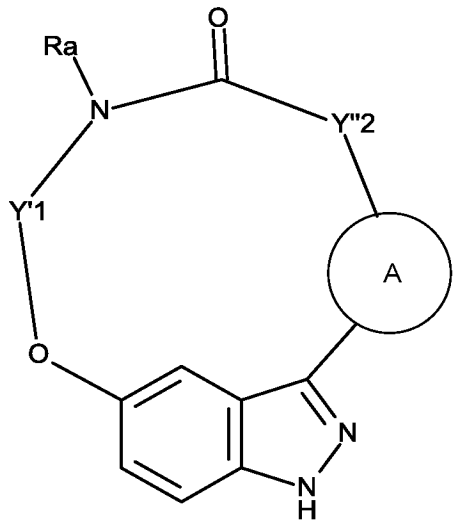


(I-c1a)

,

где A и Ra являются такими, как определено в пункте 1, и Y'1 и Y'2 являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

39. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-c1b):



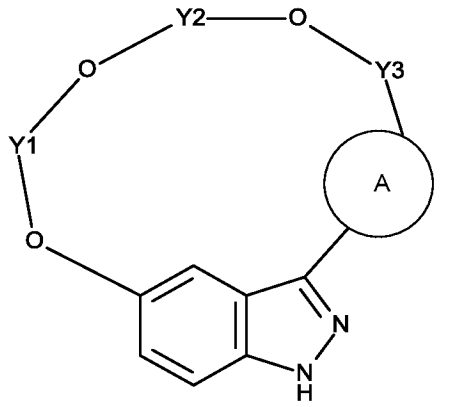
(I-c1b)

,

где A и Ra являются такими, как определено в пункте 1, Y'1 представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными

из атомов галогена и алкоксигруппы, и Y''2 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_5) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

40. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-d):

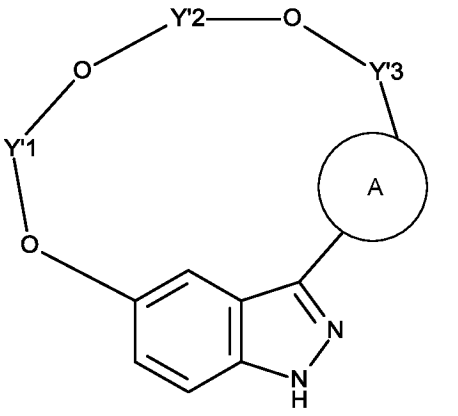


(I-d)

,

где Y1, Y2, Y3 и A являются такими, как определено в пункте 1.

41. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-da):



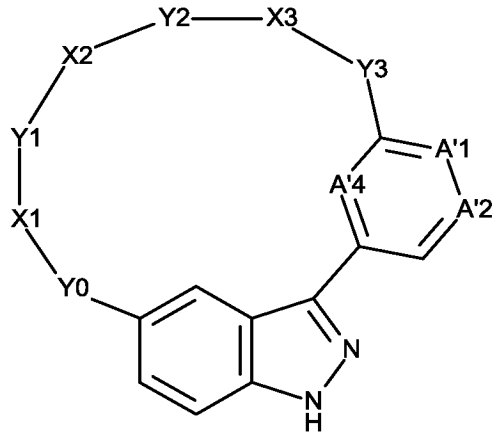
(I-da)

,

где A является таким, как определено в пункте 1, Y'1 и Y'2 являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы, и Y'3 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_6)

алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

42. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-e):

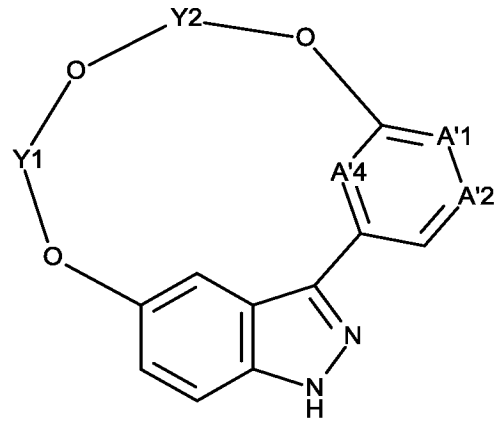


(I-e)

,

где X1, X2, X3, Y0, Y1, Y2, Y3, A’1, A’2 и A’4 являются такими, как определено в пункте 1.

43. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-f):

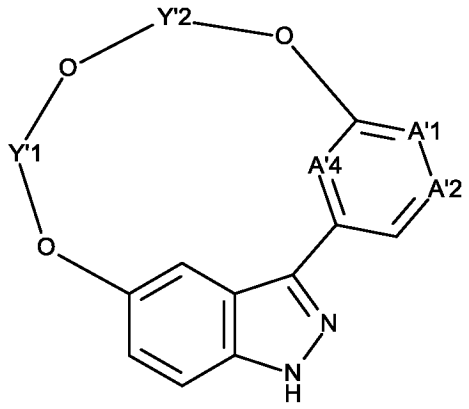


(I-f)

,

где Y1, Y2, A’1, A’2 и A’4 являются такими, как определено в пункте 1.

44. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-fa):

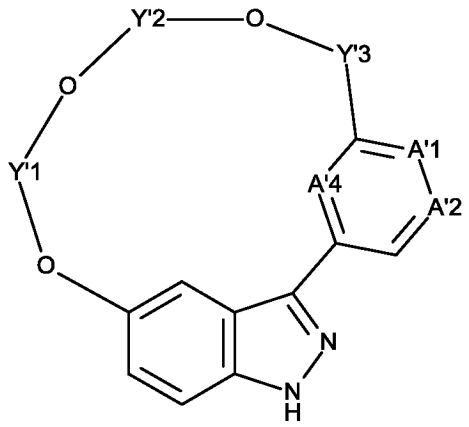


(I-fa)

,

где A'1, A'2 и A'4 являются такими, как определено в пункте 1, и Y'1 и Y'2 являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

45. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-fb):



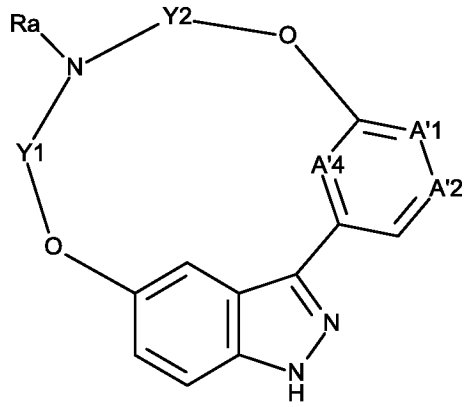
(I-fb)

,

где A'1, A'2 и A'4 являются такими, как определено в пункте 1, и Y'1 и Y'2 являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы, и Y'3 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-

C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

46. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-f1):

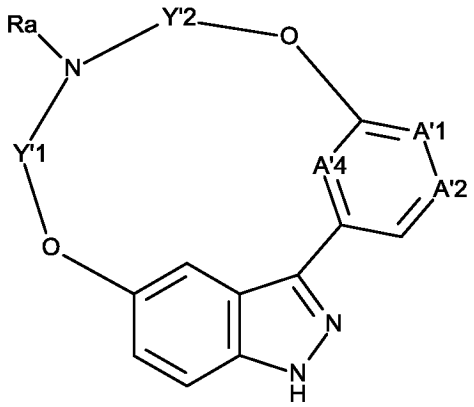


(I-f1)

,

где Ra, Y1, Y2, A'1, A'2 и A'4 являются такими, как определено в пункте 1.

47. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-f1a):

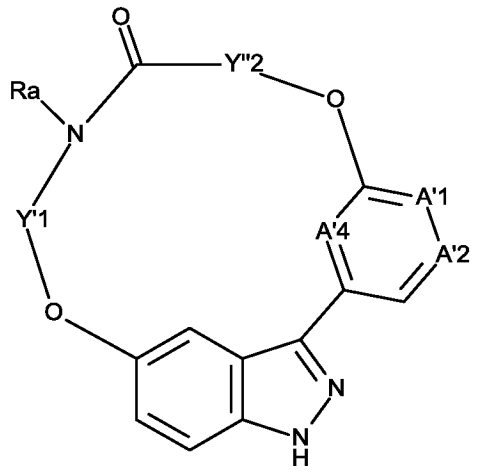


(I-f1a)

,

где Ra, A'1, A'2 и A'4 являются такими, как определено в пункте 1, и Y'1 и Y'2 являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

48. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-f1b):

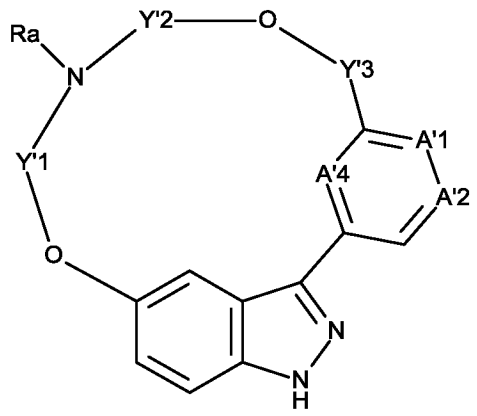


(I-f1b)

,

где Ra, A'1, A'2 и A'4 являются такими, как определено в пункте 1, Y'1 представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы, и Y''2 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_5) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

49. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-f1c):



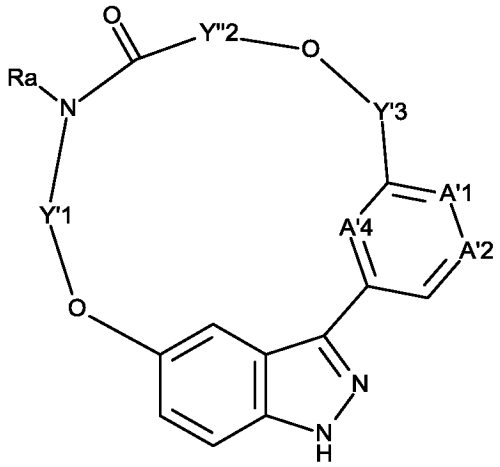
(I-f1c)

,

где Ra, A'1, A'2 и A'4 являются такими, как определено в пункте 1, Y'1 и Y'2 являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов

галогена и алкоксигруппы, и Y’3 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

50. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-f1d):

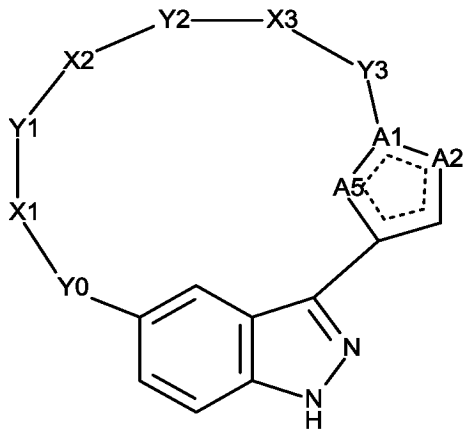


(I-f1d)

,

где Ra, A’1, A’2 и A’4 являются такими, как определено в пункте 1, Y’1 представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы, Y’’2 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_5) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы, и Y’3 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

51. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-g):

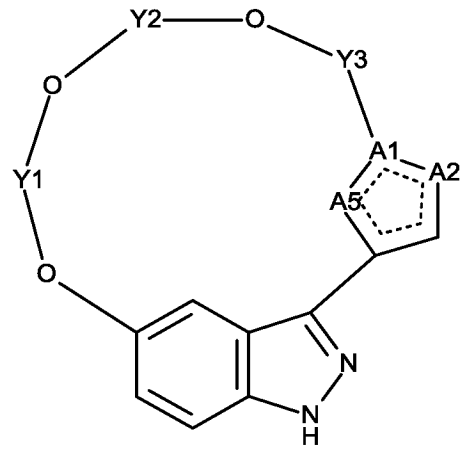


(I-g)

,

где X1, X2, X3, Y0, Y1, Y2, Y3, A1, A2, A5 являются такими, как определено в пункте 1, и пунктирные линии означают, что данная связь может быть одинарной или двойной.

52. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-h):

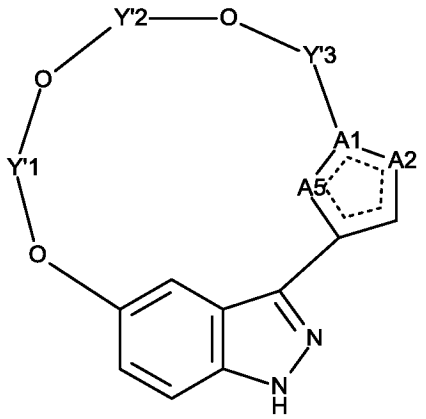


(I-h)

,

где Y1, Y2, Y3, A1, A2, A5 являются такими, как определено в пункте 1, и пунктирные линии означают, что данная связь может быть одинарной или двойной.

53. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-ha):

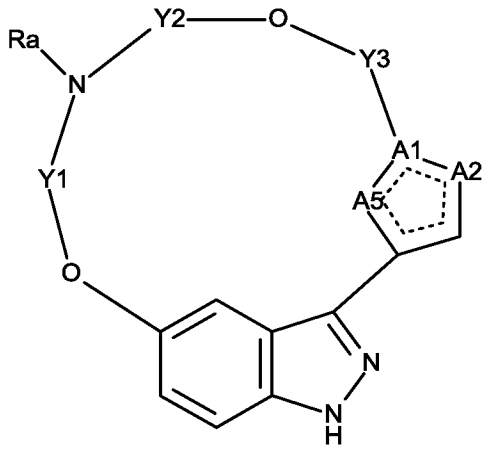


(I-ha)

,

где A1, A2, A5 являются такими, как определено в пункте 1, пунктирные линии означают, что данная связь может быть одинарной или двойной, Y'1 и Y'2 являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы, и Y'3 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

54. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-h1):

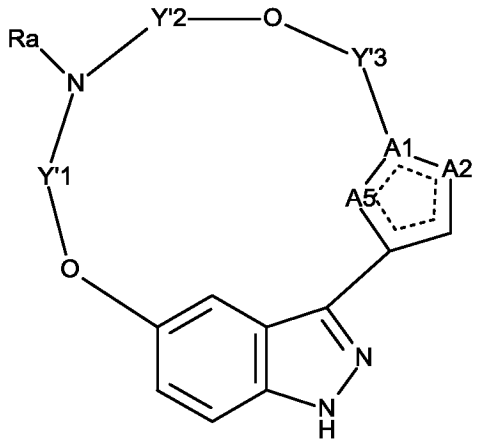


(I-h1)

,

где Y1, Y2, Y3, Ra, A1, A2, A5 являются такими, как определено в пункте 1, и пунктирные линии означают, что данная связь может быть одинарной или двойной.

55. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-h1a):

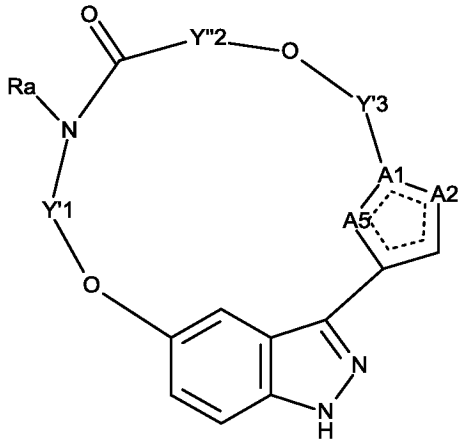


(I-h1a)

,

где Ra, A1, A2, A5 являются такими, как определено в пункте 1, пунктирные линии означают, что данная связь может быть одинарной или двойной, Y'1 и Y'2 являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы, и Y'3 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

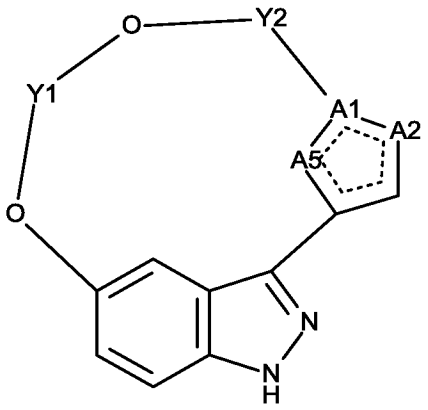
56. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-h1b):



(I-h1b)

где Ra, A1, A2, A5 являются такими, как определено в пункте 1, пунктирные линии означают, что данная связь может быть одинарной или двойной, Y'1 представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы, Y''2 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_5) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы, и Y'3 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

57. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-i):

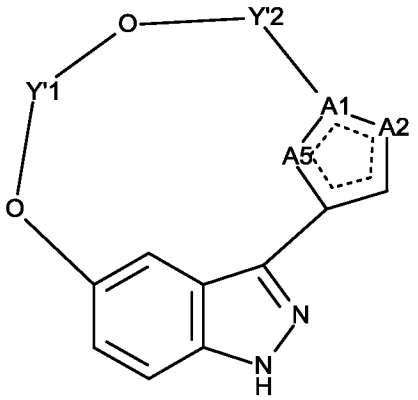


(I-i)

,

где Y1, Y2, A1, A2, A5 являются такими, как определено в пункте 1, и пунктирные линии означают, что данная связь может быть одинарной или двойной.

58. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-ia):

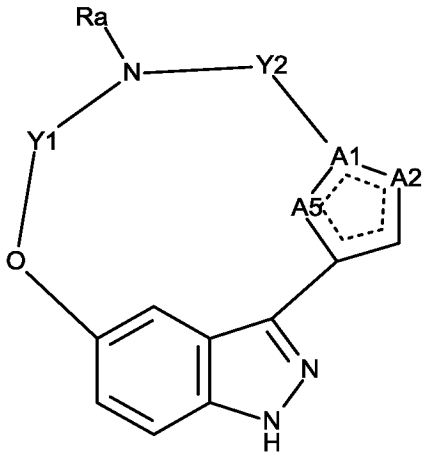


(I-ia)

,

где A1, A2, A5 являются такими, как определено в пункте 1, пунктирные линии означают, что данная связь может быть одинарной или двойной, и Y'1 и Y'2 являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

59. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-i1):

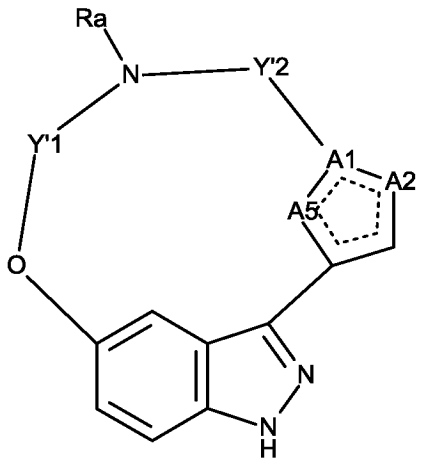


(I-il)

,

где Y1, Y2, Ra, A1, A2, A5 являются такими, как определено в пункте 1, и пунктирные линии означают, что данная связь может быть одинарной или двойной.

60. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-i1a):

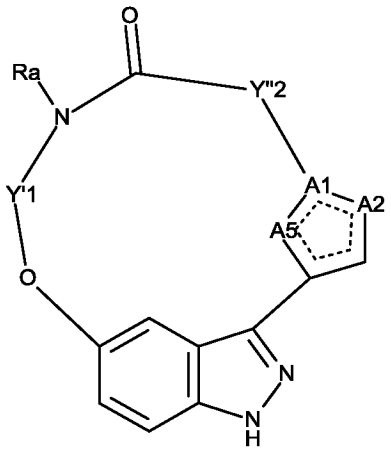


(I-i1a)

,

где Ra, A1, A2, A5 являются такими, как определено в пункте 1, пунктирные линии означают, что данная связь может быть одинарной или двойной, и Y'1 и Y'2 являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

61. Соединение формулы (I) по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-i1b):



(I-i1b)

,

где Ra, A1, A2, A5 являются такими, как определено в пункте 1, пунктирные линии означают, что данная связь может быть одинарной или двойной, Y'1 представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими

группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы, и Y''2 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_5) алкандиильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими группами, выбранными из атомов галогена и алкоксигруппы.

62. Соединение формулы (I) по пункту 1, где цепь -Y0-X1-Y1-X2-Y2-X3-Y3- представляет собой одну из следующих, которые следует читать в том же направлении, слева направо:

-O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-,
-O-CH_2-CH(Me)-O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-,
-O-CH(Me)-CH_2-O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-,
-O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-CH(Me)-CH_2-,
-O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-CH_2-CH(Me)-,
-O-CH_2-CH(Me)-O-$(CH_2)_2$-O-CH_2-CH(Me)-,
-O-$(CH_2)_2$-O-CH(Me)-CH_2-O-$(CH_2)_2$-,
-O-CH(Me)-CH_2-O-$(CH_2)_2$-O-CH_2-CH(Me)-,
-O-CH(Me)-CH_2-O-$(CH_2)_2$-O-CH_2-CH(F)-,
-O-CH(Me)-CH(Me)-O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-,
-O-CF_2-CH_2-O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-,
-O-$(CH_2)_3$-O-$(CH_2)_3$-,
-O-CH_2-CF_2-CH_2-O-$(CH_2)_3$-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_3$-,
-O-CH(Me)-CH_2-CH(Me)-O-$(CH_2)_3$-,
-O-$(CH_2)_3$-O-CH(Me)-CH_2-CH(Me)-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-O-$(CD_2)_3$-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-CH(Me)-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-O-CH_2-CH(Me)-CH_2-,
-O-$(CH_2)_3$-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-,
-O-$(CH_2)_3$-O-CH_2-C(Me)$_2$-CH_2-,
-O-$(CH_2)_3$-O-$(CH_2)_2$-CH(Me)-,
-O-CH(Me)-CH_2-CH(Me)-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-,
-O-CH(Me)-CH_2-O-$(CH_2)_4$-,
-O-$(CH_2)_3$-O-$(CH_2)_2$-O-,

-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-O-CH_2-CH(Me)-O-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-O-CH(Me)-CH_2-O-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-,
-O-$(CH_2)_3$-O-CH_2-CH(Me)-O-,
-O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_3$-O-,
-O-CH(Me)-CH_2-O-$(CH_2)_3$-O-,
-O-CH(Me)-CH_2-O-$(CH_2)_2$-CH(Me)-O-,
-O-$(CH_2)_3$-O-$(CH_2)_4$-O-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-CH_2-,
-O-CH(Me)-CH_2-O-$(CH_2)_2$-O-CH(Me)-,
-O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_3$-O-CH_2-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-.

63. Соединение формулы (I) по пункту 1, где цепь -Y0-X1-Y1-X2-Y2-X3-Y3- представляет собой одну из следующих, которые следует читать в том же направлении, слева направо:

-O-$(CH_2)_3$-NHC(O)-CH_2-O-,
-O-$(CH_2)_3$-N(Me)C(O)-CH_2-O-,
-O-$(CH_2)_2$-NHC(O)-CH_2-O-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-NHC(O)-CH_2-O-,
-O-CH_2-CF_2-CH_2-NHC(O)-CH_2-O-,
-O-CH_2-$(CH(Me))_2$-NHC(O)-CH_2-O-,
-O-$(CH_2)_3$-NHC(O)-CH(Me)-O-,
-O-CH_2-CHF-CH(Me)-NHC(O)-CH_2-O-,
-O-$(CH_2)_3$-NHC(O)-$(CH_2)_2$-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-NHC(O)-$(CH_2)_2$-,
-O-CH_2-CF_2-CH_2-NHC(O)-$(CH_2)_2$-,
-O-CH_2-CHF-CH_2-NHC(O)-$(CH_2)_2$-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-NHC(O)-CH_2-CH(Me)-.

64. Соединение формулы (I) по пункту 1, где цепь -Y0-X1-Y1-X2-Y2-X3-Y3- представляет собой одну из следующих, которые следует читать в том же направлении, слева направо:

-O-$(CH_2)_3$-NH-$(CH_2)_2$-O-,

-O-$(CH_2)_2$-NH-$(CH_2)_3$-O-,
-O-$(CH_2)_3$-NH-CH_2-CH(Me)-O-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-NH-$(CH_2)_2$-O-,
-O-CH(Me)-CH_2-NH-$(CH_2)_3$-O-,
-O-CH(Me)-CH_2-NH-$(CH_2)_2$-CH(Me)O-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-NH-CH_2-CH(Me)-O-,
-O-CH_2-(CH(Me))$_2$-NH-$(CH_2)_2$-O-,
-O-CH_2-CHF-CH(Me)-NH-$(CH_2)_2$-O-,
-O-$(CH_2)_2$-CH(Me)-NH-$(CH_2)_2$-O-,
-O-$(CH_2)_3$-NH-$(CH_2)_3$-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-NH-$(CH_2)_3$-,
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-NH-$(CH_2)_2$-CH(Me)-
-O-CH(Me)-$(CH_2)_2$-N(Me)-CH_2-CH(Me)-.

65. Соединения по пункту 1, которые представляют собой:

- 4-(морфолин-4-ил)-7,10-диокса-13,18,19-триазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,6}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,5,14(21),15,17(20)-гептаен
- 7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- 4-(морфолин-4-ил)-7,11,14-триокса-19,20-диазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- 7,10-диокса-4,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- 9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- 10,14-диокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (13R)-13-метил-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (6R)-6-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (7S,13S)-7,13-диметил-8,11,14-триокса-4,19,20-

триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен

- (7R,13S)-7,13-диметил-8,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (8S,13R)-8,13-диметил-7,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (8S,13R)-8,13-диметил-7,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- гидрохлорид (7R,13R)-7,13-диметил-8,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена
- гидрохлорид (7S,13R)-7,13-диметил-8,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаена
- (6S)-6-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (13S)-13-метил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (8R,13R)-8,13-диметил-7,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (8R,13S)-8,13-диметил-7,11,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (13S)-13-метил-4-(пирролидин-1-ил)-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)гептаен
- (8S,13S)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-

гептаен

- (8R,13S)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (8S,13R)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (8R,13R)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (13S)-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (6R,12S)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (13S)-13-метил-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (13S)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-13-метил-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)гептаен
- (13S)-13-метил-7,10,14-триокса-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (13S)-4,13-диметил-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (13S)-13-метил-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- 7,7-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22), 3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (12S)-12-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-

тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен

- (13S)-13-метил-7,10,14-триокса-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (13S)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-13-метил-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен
- (6R,12R)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (6S,12R)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (6S)-6-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (6S,12S)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (13S)-13-метил-4-(пирролидин-1-ил)-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (13S)-4,13-диметил-7,10-диокса-5,14,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (13R)-13-метил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (12R)-12-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (13S)-13-метил-10,14-диокса-19,20-диазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (8R,13S)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (13R)-13-метил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-

тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен

- (8S,13S)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (8S,13S)-8,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (12S)-12-метил-9,13-диокса-3-тиа-18,19,22-триазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),4,14(21),15,17(20)-гексаен
- (8R,13S)-4-[(3R)-3-метоксипирролидин-1-ил]-8,13-диметил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (13R)-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (9S,13S)-9,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (7R,12S)-7,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (8R,13S)-8,13-диметил-7,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (12S)-12-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (8R)-8-метил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)гептаен
- (13R)-13-метил-7,10,14-триокса-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен

- (12S)-12-метил-9,13-диокса-3,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (9R,13S)-9,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (9S,13S)-9,13-диметил-7,10,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (9R)-9-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (9S)-9-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (13S)-13-метил-7,10,14-триокса-4-тиа-19,20,23-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен
- 8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (6S)-6-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.^{12,5}.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (6R)-6-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (13S)-13-метил-7,10,14-триокса-23-тиа-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен
- (12R)-12-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- 9,12,15-триокса-4,20,21-триазатетрацикло[14.5.2.$1^{2,6}$.$0^{19,22}$]тетракоза-1(21),2(24),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен
- (14S)-14-метил-9,12,15-триокса-4,20,21-триазатетрацикло[14.5.2.$1^{2,6}$.$0^{19,22}$]тетракоза-1(21),2(24),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен

- (10R)-10-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (13R)-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (13S)-13-метил-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрил
- 8,11,14-триокса-4,5,19,20,22-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- 9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21), 15,17(20)-гексаен
- (13R)-13-метил-7,10,14-триокса-23-тиа-4,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен
- (13R)-4,13-диметил-8,11,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен
- (7R)-7-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- 13,13-дифтор-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (13S)-4,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен
- (13S)-13-метил-8,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (13S)-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен

- (13R)-13-метил-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрил
- (13R)-13-метил-8,11,14-триокса-5,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (13S)-4,13-диметил-7,10,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен
- (12S)-12-метил-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрил
- (12R)-12-метил-8,11,14-триокса-5,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонитрил
- (6R,12S)-6,12-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (13R)-17-фтор-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (6S,12S)-6,12-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (12R)-12-метил-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- 13-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,10-диокса-13,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- (12S)-12-метил-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (6S,13R)-6,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен

- (6R,12R)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (13R)-6-метокси-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- 8,11,14-триокса-4,5,16,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (8S,12R)-8,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (8R,12R)-8,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (12S,13R)-12,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (12R,13S)-12,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (6S,13S)-6,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- 8,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (6S,12R)-6,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- 10,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21), 15,17(20)-гексаен
- (6R или 6S,13R)-6-фтор-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (6S или 6R,13R)-6-фтор-13-метил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (12S)-12-метил(9,9,10,10-$^{2}H_{4}$)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-

тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен

- 8,14-диокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (6R)-11,11-дифтор-6-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (12S)-12-метил(6,6,7,7-2H4)-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- 11,11-дифтор-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (12S)-12-метил-11,14-диокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (12R,13R)-12,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- (12S,13S)-12,13-диметил-8,11,14-триокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен
- 8,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (6R,10S)-6,10-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (6R,8R)-6,8-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- 7,7-дифтор-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (13S)-4,13-диметил-7,11,14-триокса-4,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,5}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен
- (12R)-7,7-дифтор-12-метил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен

- (8E)-11,14-диокса-4,5,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,8,15(22),16,18(21)-гептаен
- (12S)-12-метил-8,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (6R,10R)-6,10-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (12R)-12-метил-8,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (12R)-12-метил-9,13-диокса-2,4,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),3,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен
- (10R,12R)-10,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (8R,12R)-8,12-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (6R,12R)-6,12-диметил-8,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (13S)-13-метил-9,12,15-триокса-4,5,20,21-тетраазатетрацикло[14.5.2.1^{2,5}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),3,16(23),17,19(22)-гексаен
- (12R)-12-метил-10,13-диокса-4,5,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (14R)-14-метил-8,11,15-триокса-4,5,20,21-тетраазатетрацикло[14.5.2.1^{2,5}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),3,16(23),17,19(22)-гексаен
- (6R,8S)-6,8-диметил-9,13-диокса-4,5,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (14R)-14-метил-8,11,15-триокса-4,5,20,21,24-пентаазатетрацикло[14.5.2.1^{2,5}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),3,16(23),17,19(22)-гексаен
- 7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он
- 7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-

1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен

- 7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он
- 7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- 5-фтор-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он
- 5-фтор-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- 5-метил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он
- 5-метил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- 4-хлор-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он
- 4-хлор-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- 4-метил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-метил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен
- 4-(оксан-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-(оксан-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен
- 4-(оксан-3-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-(оксан-3-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен
- (11S) или (11R)-11-(метоксиметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- (11S) или (11R)-11-(метоксиметил)-7,14-диокса-10,19,20-

триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен

- (11R) или (11S)-11-(метоксиметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- (11R) или (11S)-11-(метоксиметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен
- 11-(фторметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он
- 11-(фторметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- 7',14'-диокса-4',10',19',20'-тетраазаспиро[циклопропан-1,8'-тетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикозан]-1'(20'),2'(23'),3',5',15',17',21'-гептаен-9'-он
- 7',14'-диокса-4',10',19',20'-тетраазаспиро[циклопропан-1,8'-тетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикозан]-1'(20'),2'(23'),3',5',15',17',21'-гептаен
- 13-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4, 6(23),15,17,21-гептаен-9-он
- 13-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4, 6(23),15,17,21-гептаен
- 8,10-диметил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4, 6(23),15,17,21-гептаен-9-он
- 8,10-диметил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4, 6(23),15,17,21-гептаен
- (13R)-13-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен-9-он
- (13R)-13-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен
- (7S,9S)-15-окса-11,20,21-триазапентацикло[14.5.2.$1^{2,6}$.$0^{7,9}$.$0^{19,22}$]тетракоза-1(21),2(24),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен-10-он
- (7S,9S)-15-окса-11,20,21-триазапентацикло[14.5.2.$1^{2,6}$.$0^{7,9}$.$0^{19,22}$]тетракоза-1(21),2(24),3,5, 16(23),17,19(22)-гептаен
- 14-окса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-

1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он

- 14-окса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- (11S,12S)-11,12-диметил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он
- (11S,12S)-11,12-диметил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- 12-метокси-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 12-метокси-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен
- (13R)-13-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- (13R)-13-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен
- (13S)-13-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- (13S)-13-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен
- 8-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он
- (8R) или (8S)-8-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- (8S) или (8R)-8-метил-4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- (12R)-12-метил-13-окса-4,5,9,18,19-пентаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он
- (12R)-12-метил-13-окса-4,5,9,18,19-пентаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен

- 13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он
- 13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (11S,12S)-12-фтор-11-метил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он
- (11S,12S)-12-фтор-11-метил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- 4-(трифторметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он
- 4-(трифторметил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- 16-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он
- 16-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- 10-метил-7,14-диокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он
- 10-метил-7-окса-4,10,14,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он
- 10-метил-9-оксо-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-4-карбонитрил
- 7,13-диокса-10,18,19-триазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,6}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,5,14(21), 15,17(20)-гептаен-9-он
- 7,14-диокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он
- 10-метил-7,14-диокса-3,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-

гептаен-9-он

- 4-фтор-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он
- 7,14-диокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он
- 8,8,10-триметил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он
- 11-метил-7,15-диокса-4,11,20,21-тетраазатетрацикло[14.5.2.$1^{2,6}$.$0^{19,22}$]тетракоза-1(21),2,4, 6(24),16,18,22-гептаен-10-он
- 7,13-диокса-4,10,18,19-тетраазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,6}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,5,14(21),15,17(20)-гептаен-9-он
- 3-фтор-10-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен-9-он
- 8,8-диметил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 12,12-дифтор-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он
- 4-бром-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-(пиперидин-1-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-(пирролидин-1-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он

- 4-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил]-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-(5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-(пиперазин-1-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-(фуран-3-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-(оксолан-3-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- (11R,12R)-11,12-диметил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен-9-он
- 4-[(3R,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-(оксан-2-ил)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он
- 4-фтор-14-окса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он
- 14-окса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он
- 11-метил-7,14-диокса-11,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-10-он
- 8,14-диокса-4,5,11,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-10-он
- (12R)-12-метил-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он

- (12R)-12-метил-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он
- (11S)-11-фтор-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он
- (12S)-12-метил-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он
- (11R)-11-фтор-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он
- (11R,12S)-11,12-диметил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен
- (8R или 8S,13S)-8,13-диметил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен
- (8S или 8R,13S)-8,13-диметил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен
- (11R,12R)-12-фтор-11-метил-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен
- (13S)-13-метил-7,14-диокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен
- (12S)-12-метил-13-окса-4,5,9,18,19-пентаазатетрацикло[12.5.2.$1^{2,5}$.$0^{17,20}$]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (7S или 7R,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-4,11,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.$1^{2,6}$.$0^{18,21}$]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен

- (7R или 7S,13R)-7,13-диметил-8,14-диокса-4,11,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен
- 4-(морфолин-4-ил)-7,14-диокса-11,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- 7,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- 7,14-диокса-4,11,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- 10-метил-4-(пропан-2-илокси)-7,14-диокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- 11-метил-7,14-диокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен
- 11,11-дифтор-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он
- (6S,12R)-6,12-диметил-18-(оксан-2-ил)-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он
- (6S,12R)-6,9,12-триметил-18-(оксан-2-ил)-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен-8-он
- (6S,12R)-6,9,12-триметил-13-окса-4,5,9,18,19,22-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (12R)-12-метил-9,13-диокса-4,5,15,18,19-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2(22),3,14(21),15,17(20)-гексаен
- (12S)-12-метил-8,11,14-триокса-4,5,16,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен.

66. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по любому из пунктов 1 - 65 или его соль присоединения с фармацевтически

приемлемой кислотой или основанием в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

67. Фармацевтическая композиция по пункту 66 для применения в качестве ингибитора LRRK2 киназной активности.

68. Фармацевтическая композиция по пункту 66 для применения для лечения неврологических заболеваний, эндосомально-лизосомальных нарушений, воспалительных заболеваний, бактериальных, вирусных и паразитарных инфекций, сердечно-сосудистых заболеваний, аутоиммунных заболеваний и злокачественных новообразований.

69. Фармацевтическая композиция по пункту 68, где неврологическое заболевание выбирают из болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза (ALS), деменции, диабетической нейропатии, связанного с возрастом нарушения памяти, умеренного когнитивного нарушения, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, болезни Пика, эпилепсии, таупатий, таких как прогрессирующий надъядерный паралич и кортикобазальная дегенерация, других синуклеинопатий, таких как множественная системная атрофия, лобно-височная деменция, наследственная лобно-височная деменция и паркинсонизм, сцепленный с хромосомой 17 (FTDP-17), абстинентного синдрома/рецидива, связанного с лекарственной зависимостью, L-дофа-индуцированной дискинезии, ишемического инсульта, травматического повреждения головного мозга, повреждения спинного мозга и рассеянного склероза.

70. Фармацевтическая композиция по пункту 69 для применения для лечения болезни Паркинсона или болезни Альцгеймера.

71. Фармацевтическая композиция по пункту 68, где эндосомально-лизосомальное нарушение выбирают из болезни Ниманна-Пика типа A, B или C, болезни Гоше, болезни Краббе, болезни Фабри и нарушений, связанных с митохондриальной недостаточностью.

72. Фармацевтическая композиция по пункту 68, где воспалительное заболевание выбирают из васкулита, заболеваний легких, таких как хроническое обструктивное заболевание легких, идиопатический фиброз легких, воспалительных миопатий, анкилозирующего спондилита.

73. Фармацевтическая композиция по пункту 68, где аутоиммунное заболевание выбирают из болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, ревматоидного артрита, язвенного колита, волчанки, аутоиммунной гемолитической анемии, чистой красноклеточной аплазии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, сахарного диабета I типа, ожирения, синдрома Эванса, буллезных нарушений кожи, синдрома Шегрена, болезни Девика и лепры.

74. Фармацевтическая композиция по пункту 68, где злокачественное новообразование выбирают из рака щитовидной железы, рака почки, рака молочной железы, гормонального рака, аденокарциномы легкого и плоскоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, рака ободочной кишки, рака предстательной железы, рака кожи, лейкемии и лимфомы.

75. Фармацевтическая композиция по пункту 68, где сердечно-сосудистое заболевание представляет собой инсульт.

76. Фармацевтическая композиция по пункту 68, где бактериальные или вирусные инфекции выбирают из лепры, туберкулеза, SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2, ВИЧ, вируса Западного Нила и вируса чикунгунья.

77. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 1 - 65 или его соль присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием для применения для лечения болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза (ALS), деменции, диабетической нейропатии, связанного с возрастом нарушения памяти, умеренного когнитивного нарушения, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, болезни Пика, эпилепсии, таупатий, таких как прогрессирующий

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