



УКРАЇНА

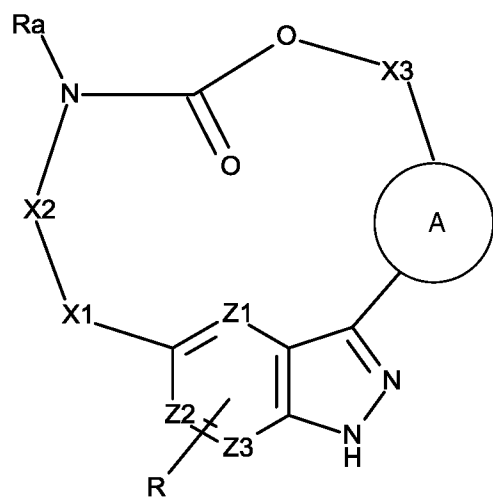
(19) **UA**
(51) МПК(11) **129504**(13) **C2****C07D 498/16** (2006.01)**C07D 498/18** (2006.01)**A61P 25/28** (2006.01)**A61K 31/4162** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(21)** Номер заявки: **а 2022 04161****(22)** Дата подання заявки: **05.05.2021****(24)** Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **15.05.2025****(31)** Номер попередньої
заявки відповідно до
Паризької конвенції: **20315236.8,
21305112.1****(32)** Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Паризької конвенції: **06.05.2020,
28.01.2021****(33)** Код держави-учасниці
Паризької конвенції, **EP,**
до якої подано
попередню заявку: **EP****(41)** Публікація відомостей
про заявку: **09.08.2023, Бюл.№ 32****(46)** Публікація відомостей
про державну
реєстрацію: **14.05.2025, Бюл.№ 20****(86)** Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ **РСТ/EP2021/061827,
05.05.2021****(72)** Винахідник(и):**Блом Петра Марселла (BE),
Хауссеман Крістофер Гаетан (FR),
Дугон Ален (FR),
Дюмулен Одрі (FR),
Ложуа Максим (FR),
Деніс Алексіс (FR),
Фошер Ніколас (FR),
Ботес Юліана (FR),
Ле Тіран Арно (FR),
Крістенсен Кеннет (DK),
Ламотт Янн (FR)****(73)** Володілець (володільці):**ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ,
35, rue de Verdun, 92284 Suresnes, France
(FR),
ОНКОДІЗАЙН ПРІСІЖЕН МЕДІСІН (ОПМ),
18 Rue Jean Mazen, 21000 Dijon, France (FR)****(74)** Представник:**Петошевіч Діна Анатоліївна, реєстр.
№284****(56)** Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:**WO 2015/026683 A1, 26.02.2015
US 2015/290198 A1, 15.10.2015
WO 2019/241540 A1, 19.12.2019****(54) НОВІ МАКРОЦИКЛІЧНІ ІНГІБІТОРИ LRRK2-КІНАЗИ****(57)** Реферат:

Сполука формули (I):

UA 129504 C2



, (I)

де R, X1, X2, X3, Z1, Z2, Z3, A і Ra є такими, як визначено в описі.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ЯКОЇ СТОСУЄТЬСЯ ВІНАХІД

Цей винахід стосується нових макроциклічних сполук і композицій, що містять зазначені сполуки, які діють як інгібітори кіназ, зокрема, як інгібітори LRRK2 (багата на лейцин повторна кіназа 2). Крім того, цей винахід забезпечує способи отримання розкритих сполук, фармацевтичні композиції, що містять їх, а також способи їхнього застосування, наприклад, як лікарського препарату або діагностичного засобу, зокрема, для лікування та/або діагностики захворювань, на які впливає або які модулює LRRK2-кіназна активність, таких як неврологічні порушення, включно з хворобою Паркінсона і хворобою Альцгеймера, а також хвороби серця або запальні порушення, такі як хвороба Крона.

ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

Хвороба Паркінсона є найпоширенішим руховим розладом і другим за поширеністю нейродегенеративним захворюванням після хвороби Альцгеймера. Хвороба Паркінсона вражає приблизно 1 % населення, що старше 65 років, і характеризується чотирма класичними основними руховими ускладненнями: тремором спокою, брадикинезією, постуральною нестійкістю та м'язовою ригідністю. Пацієнти з хворобою Паркінсона також страждають від безлічі немоторних симптомів, таких як закрепи, гіпосмія, ортостатична гіпотензія, порушення сну, включно з розладами поведінки у фазі швидкого сну, деменції, розладу зору, депресії, почутті тривоги, галюцинацій та перепаду настрою.

Стандартом лікування хвороби Паркінсона є полегшення симптомів рухових ускладнень за допомогою замісної дофамінової терапії, такої як лікування попередником дофаміну L-дофа, агоністами дофаміну або сполуками, які впливають на період напіввиведення дофаміну, такими як інгібітори MAO-B. На сьогодні немає затвердженої терапії для запобігання, лікування або затримки прогресування хвороби Паркінсона.

Патологічними ознаками хвороби Паркінсона є загибель дофамінергічних нейронів у компактній частині чорної речовини, а також посмертні ознаки білкових включень, також відомих як тіла Леві та нейрити Леві. У посмертних тканинах пацієнтів із хворобою Паркінсона тільки і нейрити Леві видно у всіх тканинах центральної нервової системи, а також в периферичних тканинах. Основним компонентом включень є агрегований і неправильно складений білок α -синуклеїн, фосфорильований серином у амінокислотному положенні 129 (Nature 388, 839-840, 1997; Nat Cell Biol 4, 160-64, 2002). Тільки і нейрити Леві також містять білки, залучені в інші нейродегенеративні захворювання, наприклад, гіперфосфорильований тау-білок, який є патологічною ознакою таупатій, таких як хвороба Альцгеймера (AD), лобово-скронева деменція (FTD), прогресуючий над'ядерний параліч (PSP) і кортикобазальна дегенерація (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). Патологічний процес у разі хвороби Паркінсона не обмежується загибеллю дофамінергічних нейронів у системі базальних гангліїв. Окремі популяції нейронів у інших зонах мозку, таких як неокортекс, ядра сну або ядра шву, а також периферичні органи та тканини, такі як серце і шлунково-кишкова система, також схильні до дегенеративних процесів у пацієнтів із хворобою Паркінсона.

Багата на лейцин повторна кіназа 2 (LRRK2) являє собою білок із 2527 амінокислот із молекулярною масою 286 кДа, який кодується геном LRRK2. Він складається з таких функціональних і структурних доменів білків: армадиллоподібний (ARM) домен, анкіриноподібний (ANK) домен, домен із лейцин-збагаченими повторами (LRR), Ras-подібний комплексний (Roc) домен, с-кінцевий Roc (COR) домен, тар-кіназний (MAPK) домен і домен із повтором триптофан-аспартат (WD40). LRRK2 існує, головним чином, у вигляді димерного білка або пов'язаного з мембранними структурами, або локалізованого в цитоплазмі. Армадиллоподібний, анкіриноподібний, LRR та WD40 домени білково-білкової взаємодії дозволяють взаємодію кінази LRRK2 з множиною різних білків-партнерів, впливаючи як на власну субклітинну локалізацію, так і на субклітинну локалізацію її білків-партнерів. Центральне ферментативне ядро білка LRRK2, що містить домени Roc-COR і MAPK, має чітко виражену ГТФазну й АТФазу ферментативну активність, яка дозволяє фосфорилування LRRK2 і здійснення контролю за функціонуванням внутрішньоклітинних субстратів. LRRK2 завдяки своїй ферментативній активності та взаємодії із субстратами впливає на різні субклітинні процеси та біологічні механізми, важливі для транспорту внутрішньоклітинних везикулярних структур і органел, таких як лізосоми, ендосоми, аутофагосоми, комплекс Гольджі та мітохондрії. Структурна робота, а також моделювання, чітко показують, як природні місенс-варіації у функціональних та структурних доменах LRRK2 впливають на

ферментативну активність (bioRxiv 2020.01.06.895367). У неактивній (відкритій) конформації LRRK2 відбуваються значні взаємодії між ферментативними доменами ГТФази (Roc-COR) і АТФази (MAPK). Крім того, останній С-кінцевий залишок, що надходить від домену WD40, зв'язується по всьому домену кінази (MAPK). В активній (закритій) конформації LRRK2 домен LRR позиціонує сайт аутофосфорилування Ser1292 поблизу активного центру кінази. Фосфорилування LRRK2 в кластері серинів, що безпосередньо передують домену LRR, дозволяє домену LRR кінази LRRK2 зв'язуватися з білками 14-3-3. Серед цих сайтів фосфорилування є серини (Ser) у таких амінокислотних положеннях: Ser910, Ser935, Ser955 та Ser973. Патогенні мутації LRRK2, що виникають у домені ГТФази, зменшують фосфорилування на цих ділянках і, отже, зменшують зв'язування 14-3-3, що призводить до збільшення набору мережі мікротрубочок. Всі АТФ-конкурентні інгібітори LRRK2 індукують дефосфорилування на сайтах Ser910, Ser935, Ser955 і Ser973, що робить ці сайти корисними як сурогатні маркери зв'язування з мішенню (Biochem J 430(3), 405-13, 2010; J Neurochem 120(1), 37-45, 2012). Справжні субстрати LRRK2 складаються з підмножин малих Rab ГТФаз, включно з Rab10 і Rab29. Резидентний білок Гольджі Rab29, також відомий як Rab7L1, - це ген схильності до хвороби Паркінсона, розташований у локусі PARK16 (Nat Genet 41(12), 1308-12, 2009).

Варіанти, що рідко зустрічаються в гені LRRK2, і що кодують білок, викликають хворобу Паркінсона. Найпоширенішим патогенним варіантом, що спричинює аутосомно-домінантну сімейну хворобу Паркінсона, є заміна p.G2019S, при якій гліцин замінюється серином у циклі активації домену кінази LRRK2, роблячи варіант p.G2019S більш активним, ніж білок LRRK2 дикого типу (Lancet 365(9457), 412-5, 2005). Це призводить до аутофосфорилування серину в амінокислотному положенні 1292 (Sci Transl Med, 4(164), 164ra161, 2012). За оцінюваннями, у всьому світі поширеність мутації p.G2019S у пацієнтів із ХП становить 1-2 %; тоді як у популяціях євреїв-ашкеназі й арабо-берберів Північної Африки поширеність p.G2019S у пацієнтів із ХП досягає 30 % і 40 % відповідно (Lancet Neurol 7, 583-90, 2008; N Engl J Med 354(4), 424-5, 2006; Lancet Neurol 7, 591-4, 2008). Клінічні прояви хвороби Паркінсона в пацієнтів, які мають мутацію p.G2019S, не відрізняються від таких у пацієнтів із спорадичною хворобою Паркінсона (Ann Neurol 57(5), 762-5, 2005). Крім p.G2019S, сім додаткових екзонних варіантів LRRK2, що рідко зустрічаються, та які мають несинонімічні амінокислотні заміни в центральному ферментативному ядрі (p.N1437H; p.R1441C/G/H; p.Y1699C; p.S1761R; p.I2020T), також спричинюють аутосомно-домінантну хворобу Паркінсона (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). Як і у випадку з p.G2019S, клінічні прояви не відрізняються від ідіопатичної ХП (Neurology 70, 1456-60, 2008). Місенс-варіанти LRRK2 демонструють посилене фосфорилування Ser1292, посилене рекрутування транс-Гольджі за допомогою Rab29 та посилене фосфорилування Rab10 в амінокислотному положенні 73 (Rab10-Thr73), що може бути скасовано інгібуванням LRRK2 (Sci Transl Med 4(164), 164ra161, 2012; EMBO J 37(1), 1-18, 2018; Proc Natl Acad Sci USA 111, 2626-31, 2014). Звичайні варіанти гена LRRK2, що кодують білки, також пов'язані з ризиком хвороби Паркінсона. Такі варіанти, як p.A419V, p.M1646T, p.R1628P і p.G2385R, підвищують ризик хвороби Паркінсона та мають підвищену кіназну активність (bioRxiv 447946, 2018) (Proc Natl Acad Sci USA 116(5), 1579-1584, 2019), тоді як варіант p.N551K пов'язаний зі зниженим ризиком хвороби Паркінсона (Lancet Neurol 10(10), 898-908, 2011) і має знижену кіназну активність (bioRxiv 447946, 2018). Докази того, що LRRK2 також відіграє роль у спорадичній хворобі Паркінсона, отримані як в генетичних дослідженнях, так і в посмертних аналізах мозку при ХП. Однонуклеотидний поліморфізм (SNP) у генетичному локусі LRRK2 пов'язаний з ризиком хвороби Паркінсона в усьому геномі (Nat Genet 46(9), 989-93, 2014). Цей конкретний варіант SNP пов'язаний з підвищеною експресією LRRK2 (Sci Transl Med 9 (421), 2017), що відповідає підвищеній активності кінази LRRK2, яка спостерігається у дофамінових нейронах, що вижили, посмертного мозку пацієнтів із спорадичною ХП (Sci Transl Med 10 (451), 2018).

Таким чином, інгібітори кіназної активності LRRK2 можна застосовувати як терапію як для пацієнтів зі спорадичною ХП, так і для пацієнтів з ХП з LRRK2 мутаціями або rRab29/Rab7L1 поліморфізмами.

Локуси ризику хвороби Паркінсона, що містять кілька генів, які кодують білки, залучені в ендосомально-лізосомальні процеси, такі як GBA, SCARB2, GALC, VPS35,

LAMP1, VPS13C, VPS35, TMEM175, ATP6V0A1 і CTSD, були ідентифіковані в межах загальногеномного дослідження асоціацій (Genome Wide Association Study, GWAS) та аналізу груп зчеплення. LRRK2 також відіграє ключову роль у ендосомально-лізосомальній системі та в процесах, пов'язаних з ендосомальною функцією, таких як аутофагія та мітофагія. LRRK2 взаємодіє з вакуолярною α -субодиницею H^+ -АТФази, регулюючи рН лізосом, і за допомогою інгібування LRRK2 можна полегшити ендосомально-лізосомальну дисфункцію, спричинену ротеноном, токсином, як відомо, пов'язаним з підвищеним ризиком хвороби Паркінсона (Neurobiol Dis 134, 104626, 2020). Мутації LRRK2, що спричиняють захворювання, індукують лізосомальний стрес за рахунок збільшення лізосом (Hum Mol Genet 24(21), 6013-28, 2015). Подібним чином, міссенс-мутація аспартату на аспарагін у ретромерному комплексному білку VPS35 в амінокислотному положенні 620 (VPS35-d620n) спричинює пізній початок аутосомно-домінантної сімейної хвороби Паркінсона. У патологічному стані VPS35-D620N міссенс-мутація порушує транспорт катепсину D, протеази, відповідальної за деградацію α -синуклеїну (Traffic 15(2), 230-44, 2014), і активує LRRK2, що призводить до посилення автофосфорилування по сайту LRRK2-Ser1292 і посилення фосфорилування Rab10-Thr73 (Biochem J 475(11), 1861-1883, 2018). У лізосомах LRRK2 взаємодіє з GBA, який причинно пов'язаний з порушенням лізосомального накопичення-хворобою Гоше, і геном ризику хвороби Паркінсона. Міссенс-мутації LRRK2 знижують активність GBA, чому можна протидіяти за допомогою інгібування LRRK2 (Nat Commun 10(1), 5570, 2019). Навпаки, значущий для захворювань у лізосомальних біологічних процесах дефіцит GBA в астроцитах також можна зменшити за допомогою інгібування LRRK2 (Mov Disord Feb. 8, 2020, doi: 10.1002/mds.27994). Міссенс-мутації в мітохондріальній кіназі PINK1 і E3 лігазі PARKIN, викликають аутосомно-рецесивну хворобу Паркінсона з раннім початком, що пов'язано з мітохондріальною дисфункцією (Science 304(5674), 1158-60, 2004; Nature 392(6676), 605-8, 1998). LRRK2-залежне фосфорилування Rab8a за треоніном у амінокислотному положенні 72 модулюється за допомогою PINK1 фосфорилування серину в амінокислотному положенні 111 в Rab8a (Biochem J. Mar 30, 2020, doi: 10.1042/BCJ20190664). Крім того, така активність LRRK2 погіршує мітофагію, яка в нормальних умовах регулюється PINK1/PARKIN шляхом. Це порушення можна змінити за допомогою інгібування LRRK2 (Hum Mol Genet 28(10), 1645-1660, 2019). Міссенс-мутації LRRK2 спричиняють пошкодження мітохондріальної ДНК, що може бути скасовано корекцією генів (Neurobiol Dis 62, 381-6, 2014), а також за допомогою інгібіторів LRRK2 (Hum Mol Genet. 26(22), 4340-4351, 2017).

Зважаючи на це можна зробити висновок, що інгібітори LRRK2 є корисними для лікування лізосомних порушень накопичення, таких як хвороба Гоше, хвороба Краббе, хвороба Німана-Піка та хвороба Фабрі, порушень, пов'язаних із мітохондріальною недостатністю, включно з ранньою хворобою Паркінсона, пов'язаною з міссенс-мутаціями PINK1 та PARKIN, а також хвороби Паркінсона в пацієнтів із поліморфізмами в генах, що кодують білки, які приймають участь у ендосомально-лізосомальній системі, такі як GBA, GALC, VPS35, VPS13C, ATP6V0A1, LAMP1, SCARB2, TMEM175 і CTSD.

Посмертний аналіз головного мозку пацієнта з хворобою Паркінсона, що має мутації LRRK2, показує наявність патології α -синуклеїну (JAMA Neurol. 72(1), 100-5, 2015). У доклінічних моделях хвороба Паркінсона (ХП), p.G2019S посилює патологію, пов'язану з ХП, що може бути скасовано інгібуванням LRRK2. LRRK2 була ідентифікована в тілах Леві в зонах чорної субстанції та стовбура головного мозку (Neuropathol Appl Neurobiol 34(3), 272-83, 2008), а також було показано, що вона фосфорилує α -синуклеїн за Ser129 (Biochem Biophys Res Commun 387(1), 149-52, 2009). Екзонна варіація LRRK2 пов'язана з ризиком множинної системної атрофії (Neurology 83(24), 2256-61, 2014), а також повідомлялося про міссенс-мутації LRRK2 у пацієнтів із множинною системною атрофією (J Parkinsons Dis;8(1), 93-100, 2018). Однонуклеотидні поліморфізми в локусі MAPT (тау) пов'язані з підвищеним ризиком хвороби Паркінсона та множинною системною атрофією (Hum Genet 124(6), 593-605, 2009; Parkinsonism Relat Disord 30, 40-5, 2016). Тау-патологія також є характерною ознакою, що спостерігається в пацієнтів із хворобою Паркінсона з міссенс-мутаціями LRRK2 (Acta Neuropathol Commun 7(1), 183, 2019). Надмірна експресія патогенного LRRK2 у тваринних моделях посилює патологію тау (Neurobiol Dis 40(3), 503-17, 2010). Повідомлялося про міссенс-мутації LRRK2 у пацієнтів, які страждають на таупатії, такі як прогресуючий надядерний параліч та кортикобазальна дегенерація (Mov Disord. 32(1), 115-123, 2017). Звичайна варіація в локусі LRRK2 пов'язана з виживаністю у разі прогресуючої первинної таупатії-

над'ядерному паралічі (bioRxiv 2020.02.04.932335), причому дослідження GWAS виявили ризик лобно-скроневої деменції за локусом LRRK2 (PLoS Med 15(1), e1002487, 2018).

На підставі цього можна зробити висновок про те, що інгібітори LRRK2 є корисними для лікування синуклеїнопатій і таупатій, включно з лобно-скроневою деменцією, прогресуючим над'ядерним паралічем, кортикобазальною дегенерацією та хворобою Альцгеймера.

мРНК і білок LRRK2 широко експресуються в організмі, але особливо ними багаті тканини головного мозку, а також периферичні органи, зокрема, нирки, легені, кишечник і селезінка. Крім того, експресія LRRK2 сильно підвищена в імунних клітинах мозку та в нейтрофілах, В-клітинах, макрофагах і моноцитах в периферичних відділах. Експресія мРНК і білка LRRK2 індукується після прозапальних подразників або патогенів, тим самим підвищуючи активність кінази LRRK2. У мононуклеарних клітинах периферичної крові людини LRRK2-субстрати Rab10 і Rab12 фосфорилуються після стимуляції засобами, що імітують вірусні інфекції (Sci Rep 7(1), 10300, 2017). Враховуючи, що біологія LRRK2 відіграє певну роль у відповіді на запальні подразники, міссенс-мутації LRRK2 пов'язані з ризиком запального розладу кишечника-хворобою Крона, за допомогою досліджень GWAS був ідентифікований і одонуклеотидний поліморфізм у локусі LRRK2, пов'язаному із значним ризиком розвитку хвороби Крона (Inflamm Bowel Dis 17(12), 2407-15, 2011). У популяціях євреїв-ашкеназі спостерігається збільшення розповсюдженості хвороби Крона в два-чотири рази, і в тій же популяції LRRK2-варіанти пов'язані з підвищеним ризиком хвороби Крона (PLoS Genet 14(5), e1007329, 2018). Екзонні варіанти LRRK2, такі як p.N2081D і p.M2397T, підвищують ризик хвороби Крона і, як було помічено для хвороби Паркінсона, варіант захисного гаплотипу p.N551K/p.R1348H знижує ризик хвороби Крона. У клітинних дослідженнях варіант p.N2081D має підвищену кіназну активність, що призводить до посиленого фосфорилування Rab10 (bioRxiv 447946, 2018; Sci Transl Med 10(423), 2018). Біологічний зв'язок між хворобою Паркінсона та аутоіммунними порушеннями додатково підтверджується дослідженнями, які виявили, що загальні генетичні шляхи, які також включають LRRK2, є загальними для хвороби Паркінсона та аутоіммунних порушень, таких як ревматоїдний артрит, виразковий коліт та хвороба Крона (JAMA Neurol 74(7), 780-92, 2017). Відповідно до цього LRRK2 також пов'язаний з ризиком вовчака (Oncotarget 8, 13754-61, 2017; J Transl Med 17(1), 37, 2019) і лепри (N Engl J Med 361(27), 2609-18, 2009; PLoS One 8(8), e73103, 2013; PLoS Negl Trop Dis 10(2), e0004412, 2016).

Таким чином, інгібітори LRRK2 можна застосовувати для лікування хвороби Крона та інших аутоіммунних порушень, таких як, але не обмежуючись ними, ревматоїдний артрит, виразковий коліт, вовчак та лепра.

LRRK2 відіграє роль у рості пухлини при злоякісних новоутвореннях нирок і щитовидної залози, впливаючи на MET-сигналізацію, причому зниження експресії LRRK2 викликає припинення росту (Proc Natl Acad Sci USA 108(4), 1439-44, 2011). LRRK2-ХП-пацієнти мають підвищений ризик розвитку лейкемії, а також злоякісних новоутворень шкіри та ободової кишки (Mov Disord 34(9), 1392-8, 2019). Носії p.G2019S також мають у цілому підвищений ризик нешкірного злоякісного новоутворення; зокрема, раку молочної залози і гормональних злоякісних новоутворень у жінок (JAMA Neurol 72(1), 58-65, 2015). Дослідження показали, що сайленсинг LRRK2 сприяє інгібуванню росту Т-клітин та сприяє апоптозу та зупинці клітинного циклу (Int J Oncol 55(1), 21-34, 2019). LRRK2 також по-різному експресується при аденокарциномі легенів і плоскоклітинному раку легенів, а також при недрібноклітинному раку легенів (J Cell Physiol 234(7), 10918-25, 2019; J Cell Physiol 234(12), 22742-52, 2019).

Таким чином, інгібітори LRRK2 мають антиканцерогенну дію і можуть застосовуватися для лікування раку шкіри та нешкірного раку, такого як рак нирки, рак ободової кишки, аденокарциноми легенів та плоскоклітинного раку легенів, недрібноклітинного раку легенів, гормонального раку, раку щитовидної залози, лейкемії та раку молочної залози.

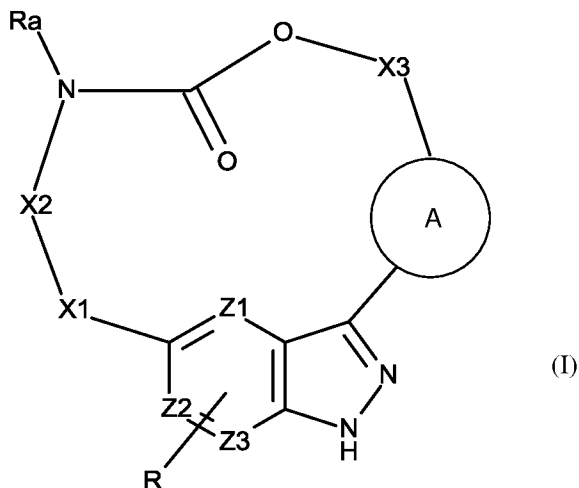
У галузі інгібіторів LRRK2 відомо безліч документів рівня техніки. Найновіші заявки на патент, подані в цій галузі, охоплюють олігомерні похідні, такі як сполуки, розкриті в WO2020/006267, немакроциклічні або поліциклічні структури, такі як сполуки, розкриті в WO2019/222173, WO2019/112269, WO2019/074809, WO2018/217946, WO2018/163066, WO2018/155916, WO2018/137618, WO2018/06931, а також макроциклічні похідні, такі як сполуки, розкриті в WO2019/012093, WO2016/042089. Незважаючи на величезну кількість структур, розроблених за останні роки, існує постійна потреба в розробці нових

каркасних структур, що мають поліпшену дієвість та селективність для задоволення медичних потреб.

Детальний опис сутності винаходу

Цей винахід буде описано нижче. У наступних параграфах різні аспекти винаходу визначені більш детально. Кожен аспект, визначений як такий, може бути об'єднаний з будь-яким іншим аспектом або аспектами, якщо явно не вказано інше. Зокрема, будь-яка ознака, зазначена як краща або переважна, може бути об'єднана з будь-якою іншою ознакою або ознаками, зазначеними як бажані або переважні.

У першому аспекті цей винахід забезпечує сполуку формули (I)



де:

- R являє собою атом водню, атом галогену або алкільну групу,

- Z1, Z2, Z3 кожен незалежно являє собою атом вуглецю або азоту, при цьому мається на увазі, що 6-членний цикл, що містить Z1, Z2 і Z3, може мати 0, 1 або 2 атоми азоту,

- X1-відсутній або являє собою -O-, -S- або -N(R'a)-, де R'a являє собою атом водню або алкільну групу,

- X2-являє собою алкандіїлну групу, необов'язково заміщену одним або кількома замісниками, однаковими або різними, вибраними з атомів галогену, полігалогеналкільної групи, алкоксигрупи, гідроксигрупи, аміногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи та ціаногрупи,

при цьому мається на увазі, що атом вуглецю в альфа-положенні щодо -N(Ra), і атом вуглецю в альфа-положенні щодо -X1-, коли -X1- являє собою -O-,

-S або N(R'a), не може бути заміщений гетероатомом кисню або азоту,

- X3-являє собою алкандіїлну групу, необов'язково заміщену одним або кількома замісниками, однаковими або різними, вибраними з атомів галогену, полігалогеналкільної групи, алкоксигрупи, гідроксигрупи, аміногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи, ціаногрупи, циклоалкільної групи та гетероциклоалкільної групи,

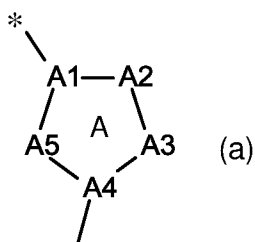
при цьому мається на увазі, що атом вуглецю в альфа-положенні щодо -O-, і атом вуглецю в альфа-положенні щодо A1, коли A1 являє собою атом азоту, не може бути заміщений гетероатомом кисню або азоту,

- Ra-являє собою атом водню або алкільну групу,

при цьому мається на увазі, що коли Ra являє собою алкільну групу, один атом вуглецю групи Ra може бути приєднаний до атома вуглецю групи -X2- або до атома вуглецю групи -X3- з утворенням циклічного фрагмента, що містить 5 або 6 кільцевих членів,

- A являє собою

- ароматичну або частково гідровану циклічну групу формули (a):

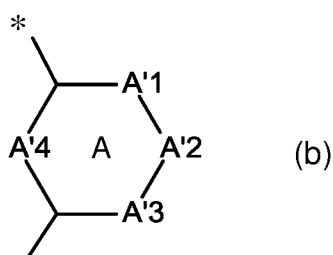


де

- A1, A4 кожен незалежно являє собою атом вуглецю або атом азоту,
- A2, A3, A5 кожен незалежно являє собою атом вуглецю, атом кисню, атом сірки або атом азоту,

при цьому мається на увазі, що A1, A2, A3, A4 і A5 не можуть одночасно являти собою гетероатом,

- або ароматичну або частково гідровану циклічну групу формули (b):



де A'1, A'2, A'3, A'4 кожен незалежно являє собою атом вуглецю або атом азоту, при цьому мається на увазі, що * означає, що цей зв'язок приєднаний до групи X3,

де ароматична або частково гідрована циклічна група А, що визначена як така, необов'язково заміщена одним або кількома замісниками, однаковими або різними, вибраними з атомів галогену, алкільної групи, алкоксигрупи, гідроксигрупи, оксогрупи, алкоксиалкільної групи, алкоксіалкоксигрупи, полігалогеналкільної групи, полігалогеналкоксигрупи, гетероциклоалкільної групи, гетероциклоалкілалкільної групи, (алкоксіалкіл)(алкіл)аміногрупи, аміногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи, циклоалкільної групи, (гетероциклоалкіл)(алкіл)аміногрупи, діалкіламіноалкільної групи, гетероциклоалкілалкоксигрупи, ціаногрупи та ціаноалкільної групи, та

де гетероциклоалкільна та циклоалкільна групи, визначені як такі, можуть бути необов'язково заміщені одним або кількома замісниками, вибраними з алкільної групи, атомів галогену, полігалогеналкільної групи, полігалогеналкоксигрупи, алкоксигрупи, алкоксіалкільної групи, гідроксигрупи, ціаногрупи та оксогрупи,

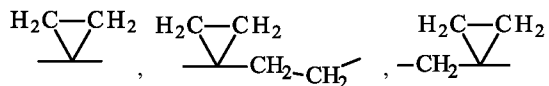
її енантиомери, діастереоізомери, таутомери, рацемати, гідрати, сольвати, N-оксиди, ізотопні похідні, дейтеровані похідні та їхні солі приєднання з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

Під час опису сполук цього винаходу терміни, що використовуються, повинні тлумачитися відповідно до визначень нижче, якщо інше не передбачено контекстом.

Термін "алкіл" сам по собі або як частина іншого замісника відноситься до повністю насиченого одновалентного вуглеводневого радикала, включно з відповідними дейтерованими похідними. Алкільні групи цього винаходу містять від 1 до 6 атомів вуглецю. Алкільні групи можуть бути лінійними або розгалуженими, можуть включати спіранову структуру, і можуть бути необов'язково заміщені, як зазначено в цій заявці. Прикладами алкільної групи є метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, бутил та його ізомери (наприклад, н-бутил, ізобутил і трет-бутил), пентил і його ізомери, гексил і його ізомери.

Термін "алкандііл" означає повністю насичений двовалентний вуглеводневий радикал, який має два одинарні зв'язки для приєднання до двох інших груп, і може бути представлений у вигляді "-(алкільної)-" групи, де алкіл приймає значення згідно з вищенаведеним визначенням. Алкандіільні групи цього винаходу містять від 1 до 6 атомів вуглецю, можуть бути лінійними або розгалуженими, можуть включати спіранову структуру, і можуть бути заміщені, як зазначено в цій заявці. Необмежувальні приклади

алкандіїльних груп включають: $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CD}_2-$, $-\text{CD}_2-\text{CD}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{i-Pr})-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)-$



, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{i-Pr})-$, $-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{i-Bu})-$, $-\text{CH}(\text{i-Bu})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CD}_2-\text{CD}_2-\text{CD}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)-$, причому ці групи, коли вказано, можуть бути додатково заміщені. Наприклад, алкандіїльна група, заміщена алкоксигрупою, включатиме, але не обмежується перерахованими, групи $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{OCH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{OCH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3)-$. Як необмежений інший приклад, алкандіїльна група, заміщена циклоалкільною групою, включатиме групи $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Cy-Pr})-$, $-\text{CH}(\text{Cy-Pr})-\text{CH}_2-$, де Cy-Pr означає циклопропіл. Алкандіїльна група, заміщена одним або кількома атомами галогену, включає, наприклад, але не обмежується перерахованими, групи $-\text{CHF}-$, $-\text{CHF}-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CF}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$. Наприклад, алкандіїльна група, заміщена гетероциклоалкільною групою, включатиме, але не обмежується переліченими, групи $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{тетрагідропіраніл})-$, $-\text{CH}(\text{тетрагідропіраніл})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{оксоланіл})-$, $-\text{CH}(\text{оксоланіл})-\text{CH}_2-$.

Термін "циклоалкіл" сам по собі або як частина іншого замісника означає одновалентну, насичену або ненасичену вуглеводневу групу, яка має одну або дві циклічні структури. Циклоалкіл включає всі насичені, частково насичені або ароматичні вуглеводневі групи, які мають одну або дві циклічні структури. Циклоалкільні групи містять 3 або більше число атомів вуглецю і, в загальному, відповідно до цього винаходу містять від 3 до 10 атомів вуглецю.

Приклади циклоалкільної групи, яка має одну циклічну структуру, включають, але не обмежуються перерахованими, феніл, циклопропіл, циклобутил, цикlopентил, циклогексил.

У разі, коли передбачається біциклічна кільцева структура, два кільця можуть бути:

- конденсованими, що означає, що вони мають спільний зв'язок; ілюстративні циклоалкільні біциклічні конденсовані системи включають, але не обмежуються перерахованими, нафталініл, біцикло[1.1.0]утаніл, октагідропенталеніл, декагідронафталініл, октагідро-1H-інденіл;

- з'єднаними за допомогою зв'язку між двома циклічними структурами; ілюстративні циклоалкільні біциклічні з'єднані системи включають, але не обмежуються перерахованими, біфеніл, біциклопропаніл, біциклопентеніл, біциклогексаніл, циклопропілциклогексаніл, циклопропілциклопентаніл;

- місткові, що означає, що два кільця мають три або більше число спільних атомів, що розділяють два вузлових атоми місткової структури містком, що містить щонайменше один атом; ілюстративні циклоалкільні біциклічні місткові системи включають, але не обмежуються перерахованими, біцикло[2.2.1]гептаніл, біцикло[2.2.2]октаніл;

- або являють собою спіробіциклічну кільцеву систему, де дві кільця з'єднані через один атом; ілюстративні циклоалкільні спіробіциклічні системи включають, але не обмежуються перерахованими, спіро[2.2]пентаніл, спіро[2.4]гептаніл, спіро[4.4]нонаніл, спіро[5.5]ундеканіл.

"Циклоалкільна група", визначена як така, може бути необов'язково заміщена 1-3 замісниками, вибраними з алкільної групи, атомів галогену, полігалогеналкільної групи, полігалогеналкоксигрупи, алкоксигрупи, алкоксіалкільної групи, гідроксигрупи, ціаногрупи та оксогрупи. У разі, коли циклоалкільна група заміщена 2 або 3 замісниками, замісники можуть перебувати в одного і того самого атома або у різних атомів, за умови дотримання валентності кожного атома.

Термін "алкокси" сам по собі або як частина іншого замісника стосується групи "(алкіл)-О-", де "алкіл" приймає значення згідно з вищенаведеним визначенням. Необмежувальні приклади алкоксигруп включають метоксі, етилокси, n-пропілокси, ізопропілокси, бутилокси (та його ізомери), пентилокси (та його ізомери), гексилокси (та його ізомери).

Термін "алкоксиалкіл" стосується групи "(алкіл)-О-(алкіл)-", де "алкіл" приймає значення згідно з наведеним вище визначенням. Необмежувальні приклади включають $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Термін "алкоксіалкокси" стосується групи "(алкіл)-О-(алкіл)-О-", де "алкіл" приймає значення згідно з наведеним вище визначенням. Необмежувальні приклади включають $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-O-}$, $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$.

5 Термін "алкіламіно" стосується групи "-NH-(алкіл)", де "алкіл" приймає значення згідно з наведеним вище визначенням. Необмежувальні приклади включають -NH-CH₃, -NH-CH₂-CH₃, -NH-CH(CH₃)(CH₃).

Термін "діалкіламіно" стосується групи "-N(алкіл)(алкіл)", де "алкіл" приймає значення згідно з наведеним вище визначенням. Необмежувальні приклади включають -N(CH₃)₂, -N(CH₃)(CH₂-CH₃).

10 Термін "полігалогеналкіл" стосується алкільної групи згідно з вищенаведеним визначенням, де один або кілька атомів водню, що знаходяться у одного і того самого або у різних атомів вуглецю, замінені на один або кілька атомів галогену. Необмежувальні приклади включають фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-хлоретил.

15 Термін "полігалогеналкокси" стосується групи "(полігалогеналкіл)-О-", де "полігалогеналкіл" приймає значення згідно з наведеним вище визначенням. Необмежувальні приклади включають фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2-хлоретокси.

20 Термін "гетероциклоалкіл" означає одновалентну моно- або біциклічну ароматичну або неароматичну карбоциклічну групу, що містить від 3 до 10 кільцевих членів і містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атома кисню, атома сірки та атома азоту. Гетероциклоалкільна група може бути приєднана за допомогою атома вуглецю або атома азоту, коли це можливо. Гетероциклоалкільна група, визначена як така, може бути моноциклічною кільцевою системою або біциклічною кільцевою системою.

25 Гетероциклоалкільна моноциклічна кільцева система включає, але не обмежується переліченими, піридиніл, піперазиніл, піперидиніл, тетрагідропіридиніл, тетрагідропіраніл, піролідиніл, дигідропіроліділ, оксоланіл, дигідрофураніл, морфолініл, піразоліл, азетидиніл, оксетаніл. У разі, коли передбачається біциклічна кільцева система, два кільця можуть бути:

30 - конденсованими, що означає, що вони мають загальний зв'язок; ілюстративні гетероциклоалкільні біциклічні конденсовані системи включають, але не обмежуються перерахованими, індол, індолініл, бензопіраніл, бензофураніл, нафтиридиніл, хінолініл, піридопіразиніл, піридопіридазиніл, піридопіримідиніл, дигідрохінолініл, тетрагідрохінолініл, дигідробензофураніл, бензопіраніл, дигідробензопіраніл;

35 - зв'язаними за допомогою зв'язку між двома циклічними структурами; ілюстративні гетероциклоалкільні біциклічні зв'язані системи включають, але не обмежуються перерахованими, фенілпіридиніл, біпіридиніл, оксетанілпіридиніл, оксетанілпіперидиніл, оксетанілтетрагідропіридиніл, піролідинілпіперидиніл, морфолінопіперидиніл, піролідинілтетрагідропіридиніл, піролідинілпіридиніл, оксетанілпиперазиніл,

40 піролідинілпіперазиніл;

- місткові, що означає, що два кільця мають три або більше число спільних атомів, що розділяють два вузлових атоми місткової структури містком, що містить щонайменше один атом; ілюстративні гетероциклоалкільні біциклічні місткові системи включають, але не обмежуються перерахованими, азабіцикло[2.2.1]гептаніл, оксаазобіцикло[2.2.2]гептаніл;

45

- або являють собою спіробіциклічну кільцеву систему, де два кільця з'єднані через один атом; ілюстративні гетероциклоалкільні спіробіциклічні системи включають, але не обмежуються перерахованими, оксаспірооктан, азаспірооктан, діазаспірооктан, оксаазаспірооктан, оксаспірононан, азаспірононан, діазаспірононан, оксаазаспірононан.

50 "Гетероциклоалкільна група", визначена як така, може бути необов'язково заміщена 1-3 замісниками, вибраними з алкільної групи, атомів галогену, полігалогеналкільної групи, полігалогеналкоксигрупи, алкоксигрупи, алкоксіалкільної групи, гідроксигрупи, ціаногрупи та оксогрупи. У разі, коли гетероциклоалкільна група є заміщеною 2 або 3 замісниками, замісники можуть перебувати в одного і того самого атома або у різних атомів, за умови дотримання валентності кожного атома.

55

Термін "гетероциклоалкілалкіл" стосується групи "(гетероциклоалкіл)-(алкіл)-", де гетероциклоалкільний і алкільний фрагменти є такими, як визначено вище. Необмежені приклади включають морфолінілметил, піролідинілметил, піперазинілметил, піперидинілметил.

60 Термін "атоми галогену" означає атоми фтору, хлору, бромю або йоду.

Серед фармацевтично прийнятних кислот можуть бути згадані, без будь-якого обмеження, хлороводнева кислота, бромідна кислота, сірчана кислота, фосфонова кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, глутарова кислота, фумарова кислота, винна кислота, малеїнова кислота, лимонна кислота, аскорбінова кислота, щавлева кислота, метансульфонова кислота, камфорна кислота тощо.

Серед фармацевтично прийнятних основ можуть бути згадані, без будь-якого обмеження, гідроксид натрію, гідроксид калію, тріетиламін, трет-бутиламін тощо.

Конкретні варіанти здійснення сполук формули (I) відповідно до цього винаходу описані нижче. Ознаки цих конкретних варіантів здійснення можуть бути взяті окремо або скомбіновані для створення нових конкретних варіантів здійснення.

У конкретному варіанті здійснення винахід у кращому варіанті стосується сполук формули (I), де R являє собою атом водню.

В іншому варіанті здійснення R являє собою у кращому варіанті атом галогену, і в найкращому варіанті атом фтору або хлору.

У випадку, коли R означає алкільну групу, вона в кращому варіанті являє собою метильну групу.

R у кращому варіанті приєднаний до Z2, коли Z2 є атомом вуглецю.

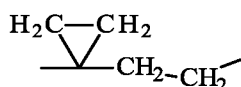
В іншому конкретному кращому варіанті здійснення винаходу Z1, Z2 і Z3 одночасно являють собою атом вуглецю.

У переважному альтернативному варіанті здійснення один з Z1, Z2 і Z3 означає атом азоту, в той час як два інших являють собою атом вуглецю. У найкращому варіанті, коли один із Z1, Z2 і Z3 є атомом азоту, він переважно розташований у положенні Z1 або Z2.

Інший конкретний варіант здійснення винаходу стосується сполук формули (I), де -X1- являє собою -O- або -NH-. У найкращому варіанті -X1- являє собою -O-.

В іншому конкретному варіанті здійснення цього винаходу -X2- являє собою лінійну або розгалужену алкандіїлну групу, яка має 2, 3, 4 або 5 атоми вуглецю, і в найкращому варіанті 3, 4 або 5 атоми вуглецю. Група -X2- у кращому варіанті є незаміщеною. У випадку, коли група -X2- є заміщеною, кращим замісником є фтор або метоксигрупа.

У кращому варіанті -X2- являє собою - (CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH(CH₃)-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-

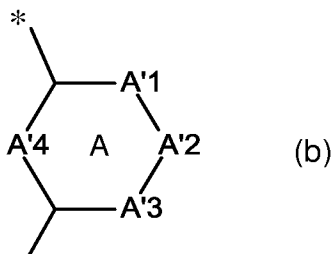


CH(CH₃)-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, (CH₂)₂-CH(CH₂-CH₃)- або -CH(CH₂-CH₃)-(CH₂)₂-. У найкращому варіанті -X2- являє собою -(CH₂)₃-, -CH(CH₃)-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CF₂-CH₂- або -CH₂-CHF-CH₂-.

Кращим значенням для Ra в сполуках формули (I) є атом водню.

В іншому конкретному варіанті здійснення цього винаходу -X3- являє собою лінійну або розгалужену алкандіїлну групу, яка має 1, 2, 3, 4 або 5 атоми вуглецю, і в найкращому варіанті 1 або 2 атоми вуглецю. Група -X3- у кращому варіанті є незаміщеною. У кращому варіанті -X3- являє собою -CH₂-, -CH(CH₃)-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH(CH₂-CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH(i-Pr)-, -CH(i-Pr)-CH₂-, -CH₂-CH(Cy-Pr)-, -CH(Cy-Pr)-CH₂-. У найкращому варіанті -X3- являє собою - (CH₂)₂-, -CH₂- або -CH(CH₃)-.

Інший конкретний варіант здійснення цього винаходу представлений сполуками формули (I), де A являє собою групу формули (b):



Кращими значеннями змінних (A'1, A'2, A'3, A'4) є:

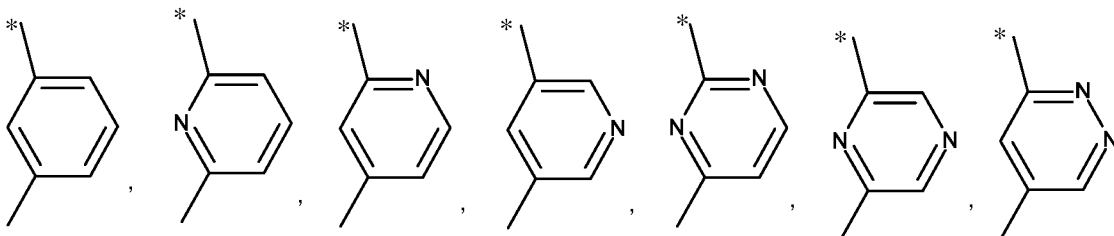
- чотири атоми вуглецю або
- три атоми вуглецю й один атом азоту, у найкращому варіанті атом азоту, розташований

в положенні A'4,

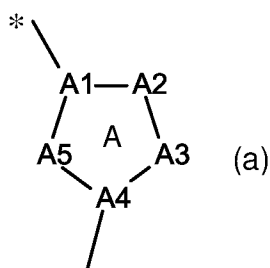
- або два атоми вуглецю та два атоми азоту.

A'3 у кращому варіанті означає атом вуглецю.

- 5 Як окремий варіант здійснення цього винаходу, А являє собою наведені нижче кращі каркасні структури, представлені в цьому випадку без будь-якого заміщення:

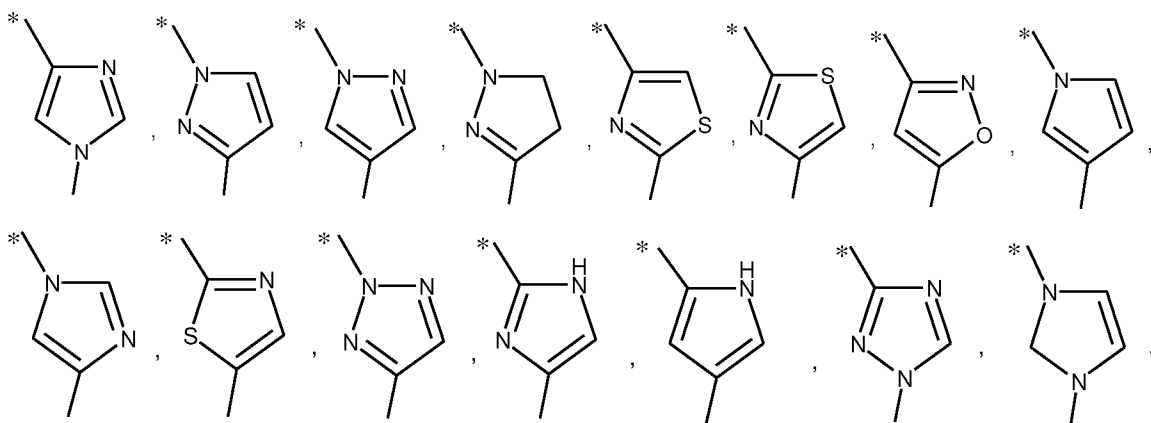


- 10 Найкращим варіантом здійснення змінної А у формулі (b) є фенільна або піридинільна група. Кращою альтернативою для змінної А є піразинільна група. Краща альтернатива для змінної А представлена групою формули (a):



15

Найкраща каркасна структура формули (A) містить один, два або три гетероатоми, одним із яких є атом азоту. Репрезентативними кращими каркасними структурами формули (a) є наведені нижче, представлені в цьому випадку без будь-якого заміщення:



20

У найкращому варіанті здійснення А формули (a) означає тріазолільну або піразолільну групу.

- 25 У кращому варіанті група А сполук формули (I) є незаміщеною.

Коли група А сполук формули (I) заміщена, заміщення може відбуватися на будь-якому атомі вуглецю або азоту, що належить до каркасної структури групи А і має принаймні одну вільну валентність. Найкращі замісники включають атоми галогену, ціаногрупу, ціаноалкільну групу, оксогрупу, алкоксигрупу, алкільну групу, циклоалкільну групу та гетероциклоалкільну групу. Зокрема, кращі замісники включають атоми фтору, бром у або хлору, метильну, етильну, циклопропільну, метокси, ізопропілокси, ціано,

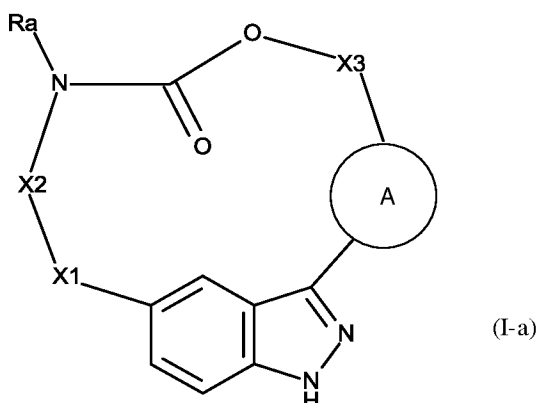
30

ціанометильну та оксогрупи.

Найкращими гетероциклоалкільними групами є піролідинільна група, піперазинільна група, морфолінільна група, азетидинільна група, піперидинільна група, тетрагідропіридинільна група, тетрагідрофуранільна група, дигідрофуранільна група, оксетанільна група та піразолідинільна група.

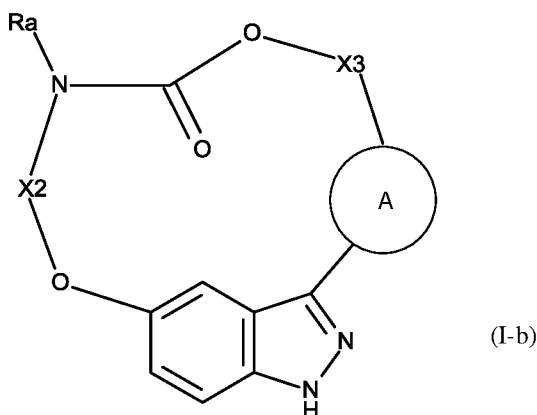
Найкращими замісниками групи А є атом фтору або броду, метоксигрупа, метильна група, етильна група, піролідинільна група, незаміщена або заміщена, і піперазинільна група, незаміщена або заміщена.

Інший конкретний варіант здійснення винаходу представлений сполуками формули (I-a):



де X1, X2, X3, Ra і А є такими, як визначено для формули (I).

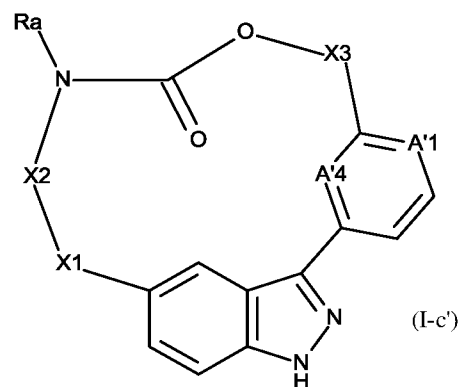
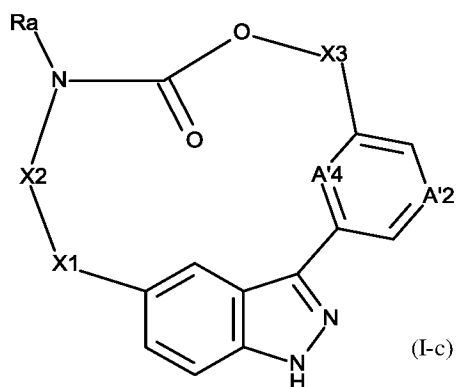
В іншому кращому варіанті здійснення винахід стосується сполук формули (I-b):



де X2, X3, Ra і А є такими, як визначено для формули (I). Найкращими сполуками формули (I-b) є ті, в яких -X2- являє собою- (CH₂)₃-, -CH(CH₃)-(CH₂)₂-, -CH₂-CHF-CH₂-, -CH₂-CF₂-CH₂- або- (CH₂)₂-CH(CH₃)-. Іншими найкращими сполуками формули (I-b) є ті, в яких -X3- являє собою -CH₂- або- (CH) (CH₃)-.

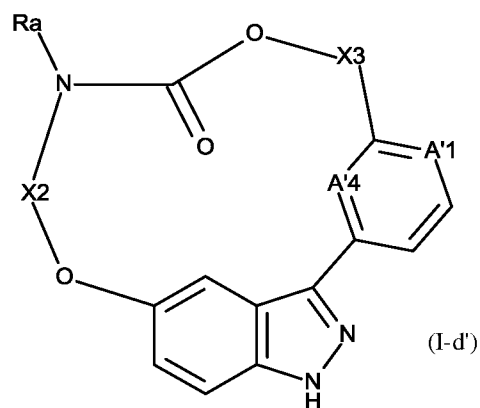
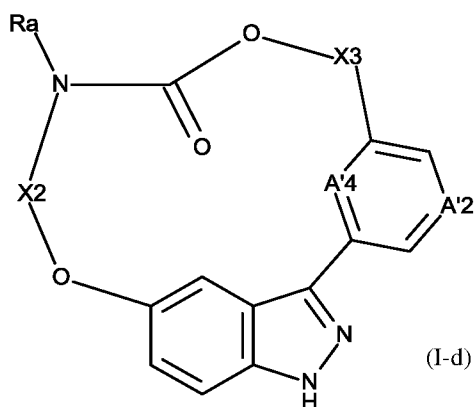
Інший конкретний варіант здійснення винаходу стосується сполук формули (I), в якій ланцюг -X1-X2-N(Ra)-C(O)O-X3-у кращому варіанті являє собою-O-(CH₂)₃-NH-C(O)O-CH₂-, -O-CH(CH₃)-(CH₂)₂-NH-C(O)O-CH₂-, -O-CH₂-CHF-CH₂-NHC(O)O-CH₂-, -O-CH₂-CF₂-CH₂-NHC(O)O-CH₂-, -O-CH(CH₃)-(CH₂)₂-NHC(O)O-(CH₂)₂- або -O-CH(CH₃)-(CH₂)₂-NH-C(O)O-CH(CH₃)-.

У кращому варіанті сполуки винаходу являють собою сполуки формули (I-c) або (I-c'):



де X1, X2, X3, Ra, A'1, A'2 і A'4 є такими, як визначено для формули (I).
Інший конкретний варіант здійснення стосується сполук формули (I-d) або (I-d'):

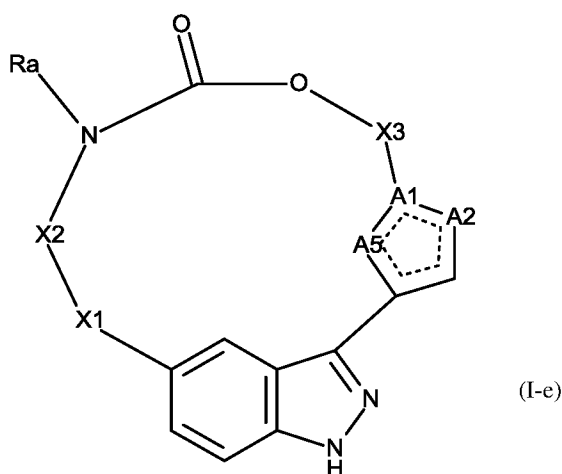
5



де X2, X3, Ra, A'1, A'2 і A'4 є такими, як визначено для формули (I). Найкращими сполуками формули (I-d) або (I-d') є ті, в яких -X2- являє собою - $(CH_2)_3$ -, $-CH(CH_3)-$, $(CH_2)_2$ -, $-CH_2-CHF-CH_2-$, $-CH_2-CF_2-CH_2-$ або $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$. Іншими найкращими сполуками формули (I-d) або (I-d') є ті, в яких -X3- являє собою $-CH_2-$ або $-(CH_2)_2-$.

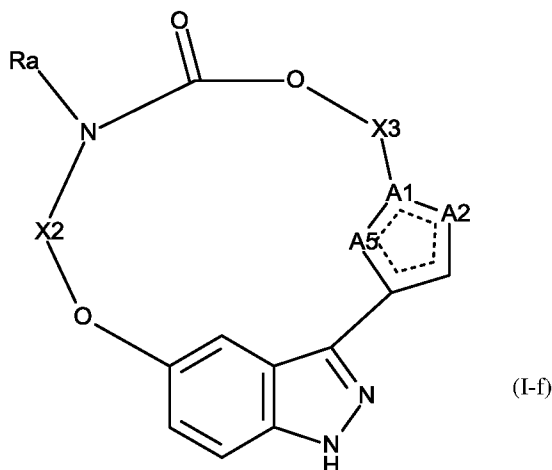
10

Іншими кращими сполуками винаходу є сполуки формули (I-e):



15

де X1, X2, X3, Ra, A1, A2 і A5 є такими, як визначено для формули (I).
Іншими кращими сполуками винаходу є сполуки формули (I-f):



де X2, X3, Ra, A1, A2 і A5 є такими, як визначено для формули (I). Найкращими сполуками формули (I-f) є ті, в яких -X2- являє собою -(CH₂)₃-, -CH(CH₃)-(CH₂)₂-, -CH₂-CHF-CH₂-, -CH₂-CF₂-CH₂- або -(CH₂)₂-CH(CH₃)-. Іншими найкращими сполуками формули (I-f) є ті, в яких -X3- являє собою -CH₂- або -(CH₂)₂-.

В іншому конкретному варіанті здійснення кращими сполуками винаходу є:

- 8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 10-метил-8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-фтор-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 10-(пропан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 8,14-діокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-метокси-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-бром-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5-фтор-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-(піролідін-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[4-(пропан-2-іл)піперазин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-{2-окса-6-азаспіро[3.4]октан-6-іл}-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-(морфолін-4-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5-метокси-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-

- 1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}]
- трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}]
- 5 трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 7-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[4-(2-метоксіетил)піперидин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 10 - 9,14-діокса-11,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-10-он;
- 4-[(3R)-3-гідроксипіролідин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[(2-метоксіетил)(метил)аміно]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 15 - 4-хлор-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-фтор-5-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 20 - 4,5-дифтор-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5-бром-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-(4-метилпіперазин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}]
- 25 трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-(3-метоксіазетидин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 1-{9-оксо-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-4-іл}піперидин-4-карбонітрил;
- 30 - 4-[4-(піролідин-1-іл)піперидин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-(азетидин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-(піперидин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 35 - 4-(2,5-дигідрофуран-3-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[4-(морфолін-4-іл)піперидин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-трфазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 40 - 4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[(2S,5S)-2,5-диметилморфолін-4-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[(морфолін-4-іл)метил]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}]
- 45 трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[(піролідин-1-іл)метил]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[(піролідин-1-іл)метил]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 50 - 4-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5-(морфолін-4-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 55 - 4-(діетиламіно)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-циклопропіл-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 60 - 5-(4-метилпіперазин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}]

- трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
 - 13-метил-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5 - 8,14-діюкса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
 - 4-[метил(оксетан-3-іл)аміно]-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
 - 4-[(диметиламіно)метил]-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}]
- 10 трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
 - 4,10-диметил-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
 - 4-(пропан-2-ілокси)-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 15 - 4-фтор-7-метил-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
 - 4-[1-(оксетан-3-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
 - 4-(3-метилпіперидин-1-іл)-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}]
- 20 трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
 - 4-[(3S)-3-гідроксипіролідін-1-іл]-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
 - 4-фтор-8,14-діюкса-10,19,20-тріазапентацикло[13.5.2.1^{2,6.17,10.0}^{18,21}] тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 25 4-(оксолан-3-іл)-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
 - (13S)-13-метил-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
 - (13R)-13-метил-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-
- 30 1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
 - 4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
 - (7S)-7-метил-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 35 - 4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
 - 4-(2-метоксіетил)-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
 - (7R)-7-метил-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-
- 40 1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
 - 5-циклопропіл-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
 - 4-(2-метоксіетокси)-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 45 - 4-фтор-13-метил-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
 - 11-метил-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
 - 4-(3-оксоморфолін-4-іл)-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}]
- 50 трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
 - 4-(2-оксопіролідін-1-іл)-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
 - 5-(2-оксопіролідін-1-іл)-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 55 - 4-(2-метилпіролідін-1-іл)-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
 - 2-{9-оксо-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-4-іл}ацетонітріл;
 - (11R)-11-метил-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-
- 60 1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;

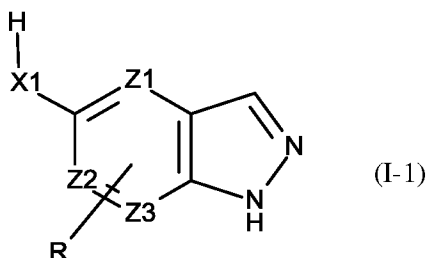
- (11S)-11-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 4-етиніл-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 5 - 4-(піперазин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 4-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 10 - 11-(метоксиметил)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.12,5.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- 11-метил-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- 15 - 12-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[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-етил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 4-фтор-5,7-диметил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 20 - 4-фтор-5-метокси-7-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 5-фтор-4,7-диметил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 25 - 8,14-діокса-10,19,20-тріазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}] тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 13-метил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 12-метил-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- 30 - 7-метил-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- 5-фтор-4-метокси-7-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 35 - (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;
- 8,15-діокса-4,10,20,21-тетраазапентацикло[14.5.2.1^{2,6}.1^{10,13}.0^{19,22}] пентакоза-1(21),2(25),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен-9-он;
- 40 - 8,14-діокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- (13S)-4-фтор-13-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 45 - (13R)-4-фтор-13-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 6-циклопропіл-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- 50 - 7-етил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-13-етил-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 55 - (7R,13R)-4-фтор-7,13-диметил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 7-метил-8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (7R)-4-фтор-7-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 60

- (7S)-4-фтор-7-метил-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 6-метил-8,14-діюкса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;
- 5 - 7-метил-8,14-діюкса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 6-(пропан-2-іл)-8,14-діюкса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- (13R)-7,13-диметил-8,14-діюкса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- 10 - (13R)-13-метил-8,14-діюкса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (7R)-7-етил-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 15 - (7S)-7-етил-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-діюкса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 6-(оксан-4-іл)-8,14-діюкса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;
- 20 - 4-етил-8,14-діюкса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),15,17,21-пентаен-9-он;
- (13R)-23-фтор-13-метил-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 25 - 9,14-діюкса-4,5,11,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-10-он;
- 4-етил-8,14-діюкса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;
- 3,9,15-тріюкса-4,11,20,21-тетраазатетрацикло[14.5.2.1^{2,5.0}^{19,22}] тетракоза-1(21),2(24),4,16,18,22-гексаен-10-он;
- 30 - (13R)-16-фтор-13-метил-8,14-діюкса-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;
- (13R)-4-хлор-13-метил-8,14-діюкса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 35 - 8,14-діюкса-2,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5.0}^{18,21}] трикоза-1(20),3,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- (13R)-4-метокси-13-метил-8,14-діюкса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-9-оксо-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-5-карбонітрил;
- 40 - (13r)-13-метил-4-(піролідін-1-іл)-8,14-діюкса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-діюкса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 45 - (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-діюкса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-16-фтор-13-метил-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-діюкса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 50 - 8,14-діюкса-4-тіа-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,5(23),15,17,21-гексаен-9-он;
- 8,14-діюкса-3-тіа-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),4,15,17,21-гексаен-9-он;
- 55 - (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-діюкса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-4-[(3R)-3-метоксипіролідін-1-іл]-13-метил-8,14-діюкса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-16-хлор-13-метил-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 60 - (13R)-16-хлор-13-метил-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6.0}^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;

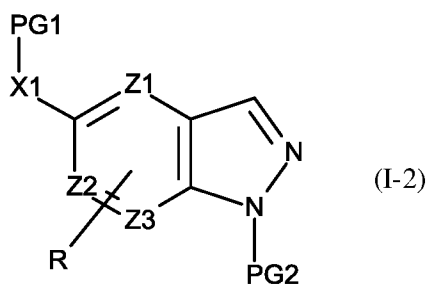
- (13R)-13,16-диметил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]
трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-діокса-3,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]
трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5 - гідрохлорид 8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-
1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она;
- 8-окса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-
1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- (13R)-5-метокси-13-метил-8,14-діокса-4,10,19,20-
10 тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-
1(20),2,6(23),15,17,21-гексаен-5,9-діон;
- 4-метил-8,14-діокса-3,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-
1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- 15 - (13R)-16-фтор-13-метил-8,14-діокса-10,19,20,23-
тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 7,13-діокса-4-тіа-9,18,19,22-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}] докоза-
1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-он;
- (13R)-4,13-диметил-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]
20 трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 8,14-діокса-23-тіа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-
1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]
трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 25 - (13R)-13-метил-9-оксо-8,14-діокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]
трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонітрил;
- 12,12-дифтор-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-
1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- (13R)-17-фтор-13-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]
30 трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-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;
- (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-4,10,19,20,23-
35 пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-
он;
- (13S)-13-метил-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]
трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-діокса-10,19,20,22-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]
40 трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он;
- (12R)-4,12-диметил-7,13-діокса-4,9,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]
докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-он;
- (13R)-13-метил-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]
трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;
- 45 - (13R)-13-метил-8,14-діокса-23-тіа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]
трикоза-1(20),2,4,15,17,21-гексаен-9-он;
- (13R)-4,13-диметил-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]
трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-діокса-10,16,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]
50 трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 14-метил-8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-
1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-діокса-4,10,19,20,22-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]
трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он;
- 55 - (13R)-13-метил-8,14-діокса-10,17,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]
трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-
1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- 12,12-дифтор-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]
60 трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;

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

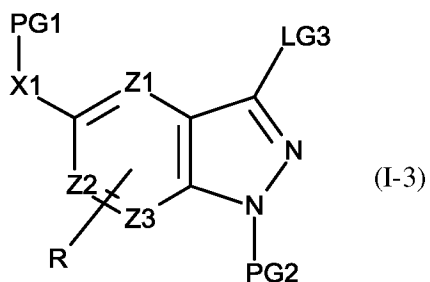
Винахід також стосується загального способу отримання сполук формули (I), який відрізняється тим, що як вихідну речовину застосовують сполуку формули (I-1):



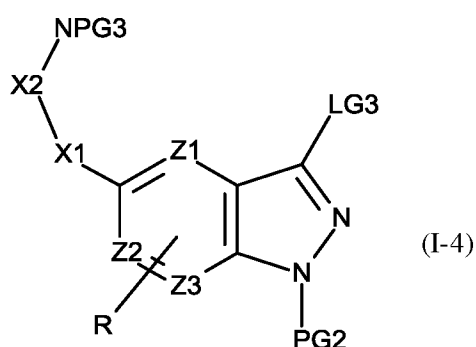
де R, X1, Z1, Z2 і Z3 є такими, як визначено для формули (I), в якому спочатку конденсують сполуку PG1-LG1, потім сполуку PG2-LG2, або спочатку сполуку PG2-LG2, потім сполуку PG1-LG1, де PG1 означає захисну групу, або, коли -X1-означає зв'язок, PG1 являє собою галоген, і PG2 означає захисну групу, і LG1 і LG2 означають відхідні групи, з отриманням сполуки формули (I-2):



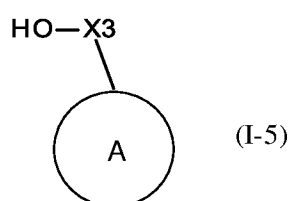
де R, X1, Z1, Z2, Z3, PG1 і PG2 є такими, як визначено вище, піддають перетворенню сполуку формули (I-2), на якому:
- конденсують відхідну групу LG3, з отриманням сполуки формули (I-3):



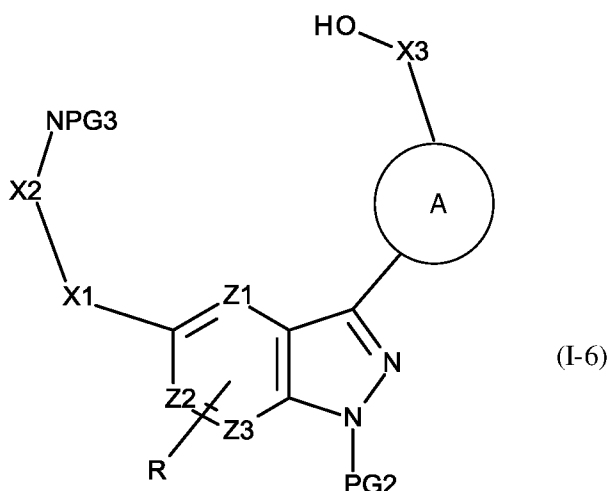
- де R, X1, Z1, Z2, Z3, PG1, PG2 і LG3 є такими, як визначено вище, піддають перетворенню сполуку формули (I-3):
- 5 - на якій конденсують, після зняття захисту з X1, сполуку LG4-X2-NPG3, де LG4 означає відхідну групу, PG3 означає захисну групу і X2 є таким, як визначено для формули (I), з отриманням сполуки формули (I-4):



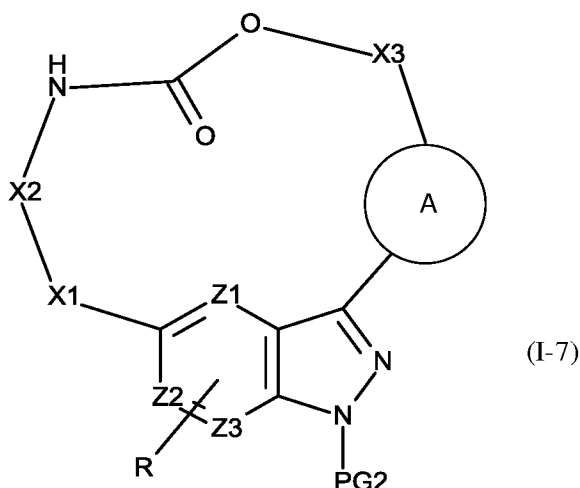
- 10 де R, X1, X2, Z1, Z2, Z3, PG2, PG3 і LG3 є такими, як визначено вище, піддають перетворенню сполуку формули (I-4), на якій конденсують сполуку формули (I-5):



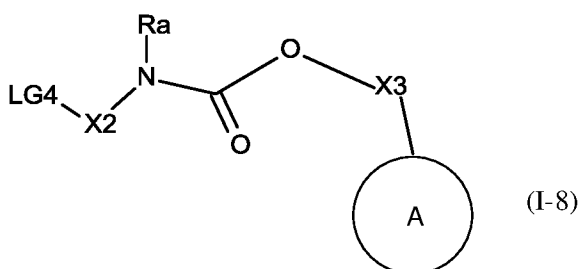
- 15 де A і X3 є такими, як визначено для формули (I), або металоорганічне похідне сполуки формули (I-5), таке як боронат, з отриманням сполуки формули (I-6):



де R, X1, X2, X3, а, Z1, Z2, Z3, PG2 і PG3 є такими, як визначено вище,
 5 сполуку формули (I-6) піддають реакції зняття захисту -X2-NPG3, і потім циклізації з
 отриманням сполуки формули (I-7):

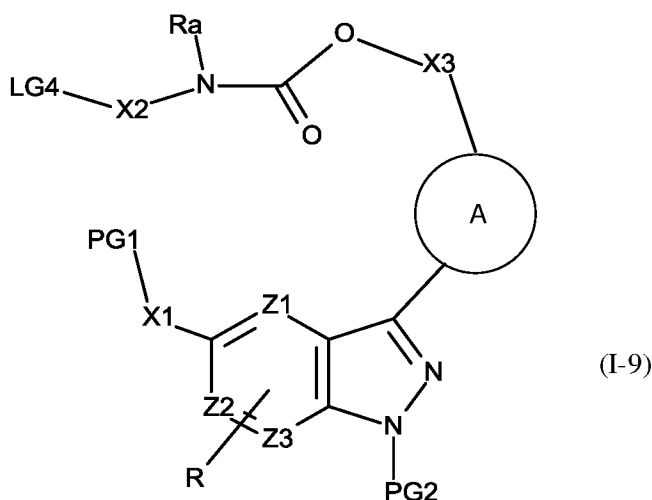


де R, X1, X2, X3, а, Z1, Z2, Z3 і PG2 є такими, як визначено вище,
 10 сполуку формули (I-7) необов'язково алкілюють на карбаматній функції, й/або
 необов'язково заміщають в кільці А, та потім піддають реакції зняття захисту -N(PG2)- з
 отриманням сполуки формули (I),
 - або піддають перетворенню сполуку формули (I-3), на якій конденсують сполуку
 15 формули (I-8):

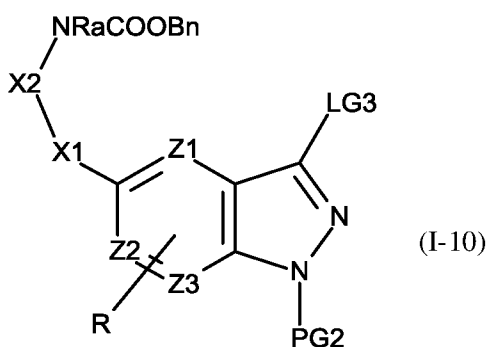


де Ra, X2, X3, і А є такими, як визначено вище і LG4 означає відхідну групу, або
 металоорганічне похідне сполуки формули (I-8), таке як боронат, з отриманням сполуки

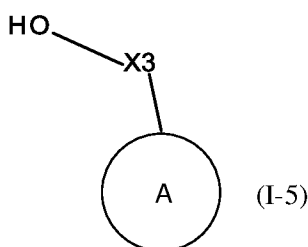
формули (I-9):



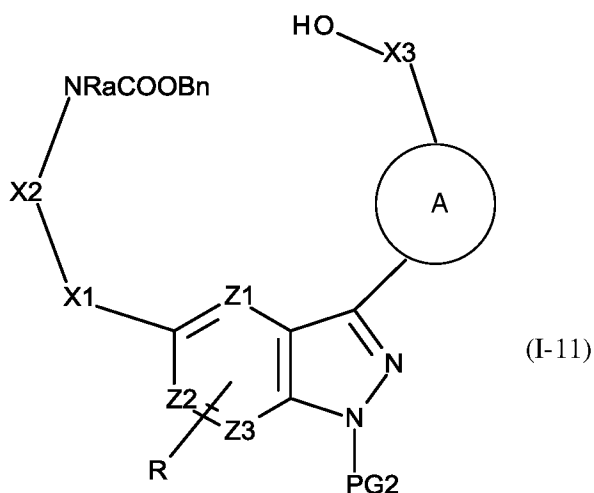
- 5 де R, Ra, X1, X2, X3, A, Z1, Z2, Z3, PG1, PG2 і LG4 є такими, як визначено вище, сполуку формули (I-9) після зняття захисту з X1 піддають циклізації з отриманням сполуки формули (I-7) згідно з вищенаведеним визначенням, яка, після зняття захисту - N(PG2)- і/або необов'язкового заміщення в кільці A, призводить до отримання сполуки формули (I),
- 10 - або піддають перетворенню сполуку формули (I-3), на якій, конденсують, після зняття захисту з X1, сполуку LG5-X2-NRaCOOBn, де X2 і Ra є такими, як визначено для формули (I), і LG5 означає відхідну групу, з отриманням сполуки формули (I-10):



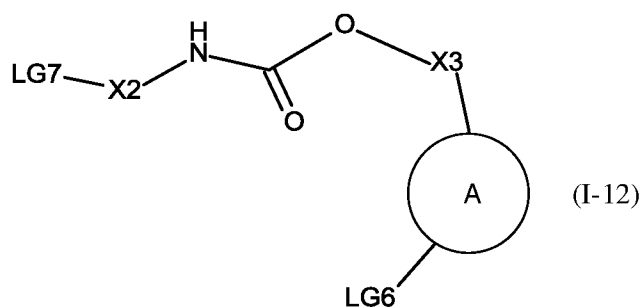
- 15 де R, Ra, X1, X2, Z1, Z2, Z3, PG2 і LG3 є такими, як визначено вище, піддають перетворенню сполуку формули (I-10), на якій конденсують сполуку формули (I-5):



20 де X3 і A є такими, як визначено вище, або металоорганічне похідне сполуки формули (I-5) таке як боронат, з отриманням сполуки формули (I-11):

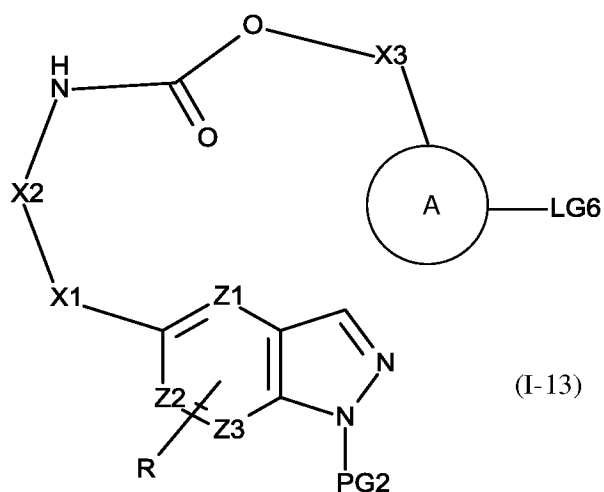


- де R, Ra, X1, X2, X3, Z1, Z2, Z3, A і PG2 є такими, як визначено вище,
 сполуку формули (I-11) піддають циклізації з отриманням сполуки формули (I-7)
 5 згідно з вищенаведеним визначенням, яка, після зняття захисту -N(PG2)-, і/або
 необов'язкового заміщення в кільці A, призводить до отримання сполуки формули (I),
 - або піддають перетворенню сполуки формули (I-2), на якій конденсують, після зняття
 захисту з X1, сполуку формули (I-12):



10

де A, X3 і X2 є такими, як визначено вище, і LG6 і LG7 означають відхідні групи, з
 отриманням сполуки формули (I-13):

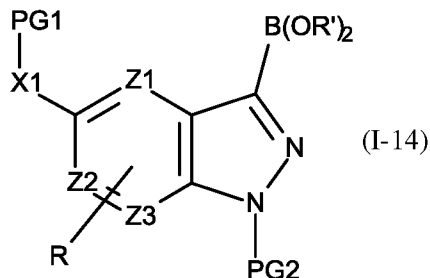


15

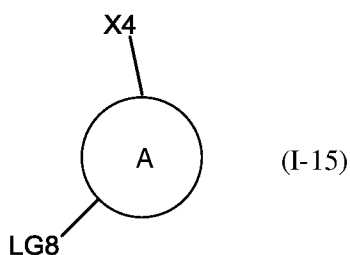
де R, X1, X2, X3, A, Z1, Z2, Z3, PG2 і LG6 є такими, як визначено вище,

сполуку формули (I-13) циклізують з отриманням сполуки формули (I-7), яку необов'язково алкілюють на карбаматній функції, та потім піддають реакції зняття захисту-N(PG2), і/або необов'язково заміщають в кільці А, з отриманням сполуки формули (I),

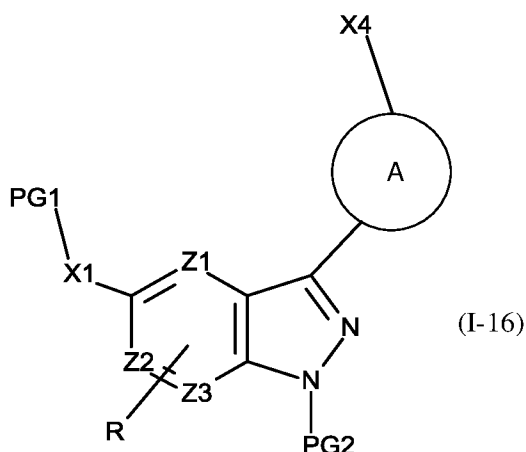
- 5 - або піддають перетворенню сполуку формули (I-2), яку перетворюють у боронове похідне формули (I-14):



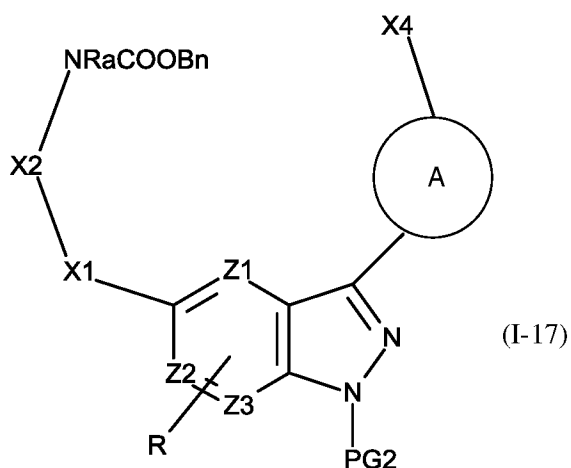
- 10 де R, X1, Z1, Z2, Z3, PG1 і PG2 є такими, як визначено вище, і R' являє собою атом водню або алкільну групу, при цьому мається на увазі, що дві алкільні групи R' можуть бути пов'язані з утворенням циклічної структури,
- піддають перетворенню сполуку формули (I-14), на якій конденсують сполуку формули (I-15):



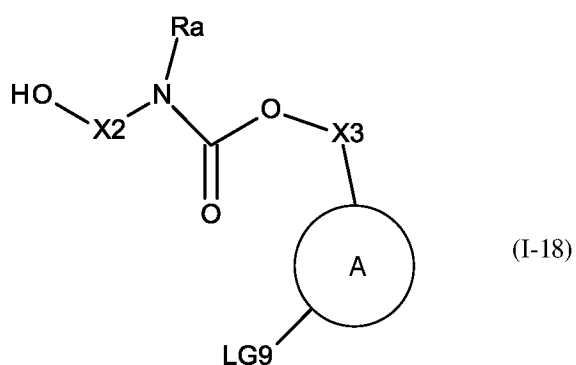
15 де А є таким, як визначено в цій заявці вище, X4 означає фрагмент карбонової кислоти або складного ефіру або карбонільне похідне X3, і LG8 означає відхідну групу, з отриманням сполуки формули (I-16):



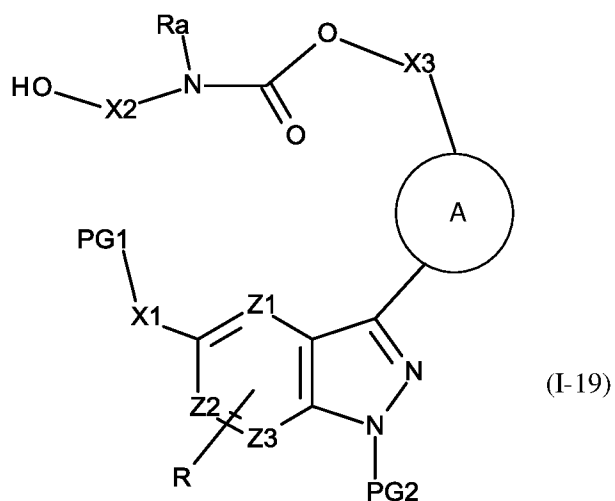
- 20 де R, X1, Z1, Z2, Z3, X4, PG1 і PG2 є такими, як визначено вище,
25 піддають перетворенню сполуки формули (I-16), на якій після зняття захисту з X1 конденсують сполуку LG5-X2-NRaCOOBn згідно з вищенаведеним визначенням з отриманням сполуки формули (I-17):



де R, Ra, X1, X2, Z1, Z2, Z3, X4 і PG2 є такими, як визначено вище,
 яке піддають відновленню з отриманням сполуки формули (I-11), яку перетворюють у
 5 сполуку формули (I), як описано вище,
 - або піддають перетворенню сполуку формули (I-14), на якій конденсують сполуку
 формули (I-18):



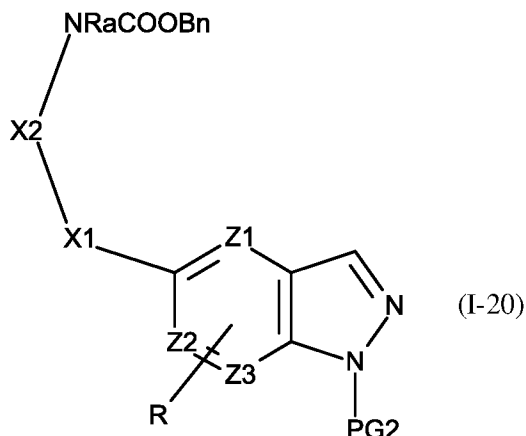
10 де A, X2, X3 і Ra є такими, як визначено вище, і LG9 означає відхідну групу, з
 отриманням сполуки формули (I-19):



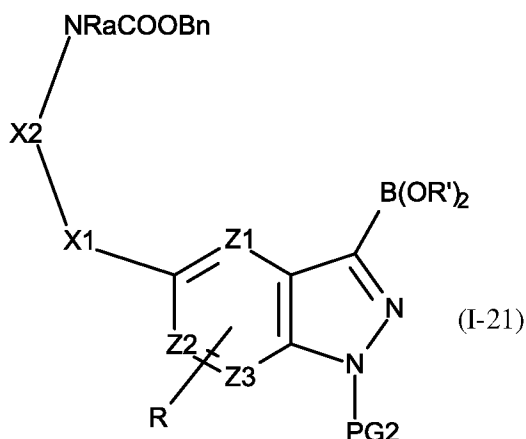
15 де R, Ra, A, X1, X2, X3, Z1, Z2, Z3, PG1 і PG2 є такими, як визначено вище, і

у сполуку формули (I-19) вводять відхідну групу, з отриманням сполуки формули (I-9) згідно вищенаведеним визначенням, яку перетворюють у сполуку формули (I), як описано вище,

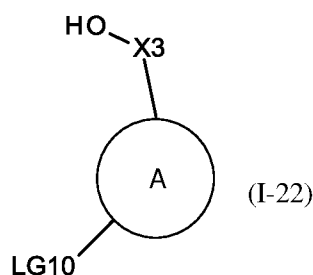
- 5 - або піддають перетворенню сполуку формули (I-2), на якій конденсують, після зняття захисту з X1, сполуку LG5-X2-NRaCOOBn згідно з вищенаведеним визначенням, з отриманням сполуки формули (I-20):



- 10 де R, Ra, X1, X2, Z1, Z2, Z3 і PG2 є такими, як визначено вище, сполуку формули (I-20) перетворюють у боронове похідне формули (I-21):



- 15 де R, Ra, X1, X2, Z1, Z2, Z3, PG2 і R' є такими, як визначено вище, - піддають перетворенню сполуку формули (I-21), на яку конденсують сполуку формули (I-22):



- 20 де X3 і A є такими, як визначено вище, і LG10 означає відхідну групу, з отриманням сполуки формули (I-11), яку перетворюють у сполуку формули (I), як описано вище,

- або піддають перетворенню сполуку формули (I-21), на яку конденсують сполуку формули (I-15) згідно з вищенаведеним визначенням з отриманням сполуки формули (I-17), яку перетворюють у сполуку формули (I), як описано вище,

сполуку формули (I) потім можна очистити відповідно до звичайних методик розподілу, перетворити, за необхідності, в її солі приєднання з фармацевтично прийнятною кислотою або основою та необов'язково розділити на її ізомери відповідно до звичайних методик розподілу,

при цьому мається на увазі, що в будь-який час, визнаний підходящим у ході описаного вище способу, деякі групи вихідних реагентів або проміжних сполук синтезу можуть бути захищені, згодом позбавлені захисту і функціоналізовані, як того вимагає синтез.

Сполуки формул (I-5), (I-8), (I-12), (I-15), (I-18) і (I-22) або доступні для придбання, або можуть бути отримані фахівцем у цій галузі техніки з використанням звичайних хімічних реакцій, описаних у літературі.

Фармакологічні дослідження сполук винаходу формули (I) демонструють інгібувальну активність щодо кінази LRRK2, включно з мутантною кіназою LRRK2, такою як мутант p.G2019S. Активність кінази можна визначити за допомогою аналізу активності кінази, в якому зазвичай використовують субстрат кінази та донор фосфатної групи, такий як АТФ (або її похідне). Ілюстративний аналіз кіназної активності описаний у розділі "Фармакологічне дослідження".

Сполуки формули (I) винаходу або їхні фармацевтично прийнятні солі є інгібіторами LRRK2 кіназної активності й таким чином вважаються потенційно корисними для застосування в лікуванні або запобігання захворювань, пов'язаних з LRRK2 кіназною активністю або таких, що характеризуються LRRK2 кіназною активністю, таких як неврологічні захворювання, ендосомально-лізосомальні порушення, запальні захворювання, бактеріальні, вірусні та паразитарні інфекції, серцево-судинні захворювання, аутоімунні захворювання та злоякісні новоутворення.

Зокрема, сполуки винаходу є корисними для лікування неврологічних захворювань, включно з, але не обмежуючись ними, хворобою Паркінсона (включно з пацієнтами зі спорадичною хворобою Паркінсона, а також пацієнтами з LRRK2-мутаціями, такими як p.G2019S або Rab29/Rab7L1 поліморфізми), хворобою Альцгеймера, бічним аміотрофічним склерозом (ALS), деменцією (включно з деменцією з тільцями Леві і судинною деменцією, ВІЛ-індукованою деменцією), діабетичною нейропатією, пов'язаним із віком порушенням пам'яті, помірним когнітивним порушенням, захворюванням, що характеризується появою аргірофільних зерен, хворобою Піка, епілепсією, таупатією, такою як прогресуючий над'ядерний параліч і кортикобазальна дегенерація, іншими синуклеїнопатіями, такими як множинна системна атрофія, лобово-скронева деменція, спадкова лобово-скронева деменція та паркінсонізм, зчеплений з хромосомою 17 (FTDP-17), абстинентним синдромом/рецидивом, пов'язаним із залежністю від ліків, L-дофа-індукованою дискінезією, ішемічним інсультом, травматичним пошкодженням головного мозку, ушкодженням спинного мозку, розсіяним склерозом.

Іншими захворюваннями, що потенційно піддаються лікуванню за допомогою інгібування LRRK2-активності, є ендосомально-лізосомальні захворювання, включно з, але не обмежуючись ними, хворобою Німанна-Піка типу А, В або С, хворобою Гоше, хворобою Краббе, хворобою Фабрі та порушеннями, пов'язаними з мітохондріальною недостатністю; запальними захворюваннями, включно з, але не обмежуючись ними, васкулітом, захворюванням легенів, такими як хронічне обструктивне захворювання легень, ідіопатичний фіброз легенів, запальні міопатії, анкілозуючий спондиліт; аутоімунними захворюваннями, включно з, але не обмежуючись ними, хворобою Крона, запальним захворюванням кишечника, ревматоїдним артритом, виразковим колітом, вовчаком, аутоімунною гемолітичною анемією, чистою червноклітинною аплазією, ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою, цукровим діабетом I типу, ожирінням, синдромом Еванса, бульозними порушеннями шкіри, синдромом Шегрена, хворобою Девіка і лепрою. Сполуки винаходу мають також антиканцерогенну дію й є потенційно корисними для лікування злоякісних новоутворень, включно з, але не обмежуючись ними, раком щитовидної залози, раком нирки (включно з папілярним раком нирки), раком молочної залози, гормональним раком, аденокарциномою легені та плоскоклітинним раком легені, недрібноклітинним раком легені, раком ободової кишки, раком передміхурової залози, раком шкіри, лейкомією (включно з гострою мієлобластною лейкомією) і лімфомаю.

Сполуки винаходу також є потенційно корисними для лікування серцево-судинних захворювань, включно з інсультом, але не обмежуючись ним.

Іншими захворюваннями, які потенційно піддаються лікуванню сполуками винаходу, є бактеріальні інфекції, такі як, але не обмежуючись ними, лепра та туберкульоз; вірусні інфекції, такі як, але не обмежуючись ними, коронавірус, такий як SARS-CoV, MERS-CoV та SARS-CoV-2, ВІЛ, вірус Західного Нілу та вірус Чікунгунья.

Інший аспект винаходу стосується фармацевтичних композицій, що містять принаймні одну сполуку формули (I) у поєднанні з однією або кількома фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами. Зокрема, ці фармацевтичні композиції становлять інтерес для застосування в лікуванні або профілактиці захворювань, пов'язаних з активністю кінази LRRK2, таких як, але не обмежуючись ними, неврологічні захворювання, ендосомально-лізосомальні розлади, запальні захворювання, бактеріальні, вірусні та паразитарні інфекції, серцево-судинні захворювання, аутоімунні захворювання та злоякісні новоутворення. У конкретному варіанті здійснення фармацевтичних композицій винаходу є корисними для лікування або запобігання хвороби Паркінсона (включно з пацієнтами зі спорадичною хворобою Паркінсона, а також пацієнтами з LRRK2-мутаціями або Rab29/Rab7L1 поліморфізмами), хвороби Альцгеймера, бічного аміотрофічного склерозу (ALS), деменції (включно з деменцією з тільцями Леві і судинної деменцією, ВІЛ-індукованою деменцією), діабетичної нейропатії, пов'язаного з віком порушення пам'яті, помірного когнітивного порушення, захворювання, що характеризується появою аргірофільних зерен, хвороби Піка, епілепсії, таупатій, таких як прогресуючий над'ядерний параліч і кортикобазальна дегенерація, інших синуклеїнопатій, таких як множинна системна атрофія, лобово-скронева деменція, спадкова лобово-скронева деменція та паркінсонізм, зчеплений з хромосомою 17 (FTDP-17), абстинентного синдрому/рецидиву, пов'язаного з залежністю від ліків, L-дофа-індукованої дискінезії, ішемічного інсульту, травматичного пошкодження головного мозку, ушкодження спинного мозку, розсіяного склерозу, хвороби Німанна-Піка типу А, В або С, хвороби Гоше, хвороби Краббе, хвороби Фабрі, порушень, пов'язаних з мітохондріальною недостатністю, хвороби Крона, запального захворювання кишечника, ревматоїдного артриту, виразкового коліту, вовчака, аутоімунної гемолітичної анемії, чистої червоноклітинної аплазії, ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, цукрового діабету I типу, ожиріння, синдрому Еванса, бульозних порушень шкіри, синдрому Шегрена, хвороби Девика, лепри, раку щитовидної залози, раку нирки (включно з папілярним раком нирки), раку молочної залози, гормонального раку, аденокарциноми легені та плоскоклітинного раку легені, недрібноклітинного раку легені, раку ободової кишки, раку передміхурової залози, раку шкіри, лейкемії (включно з гострою мієлобластною лейкемією), лімфоми, інсульту, лепри, туберкульозу та інфекцій SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, ВІЛ, вірусу Західного Нілу та вірусу Чікунгунья.

З числа фармацевтичних композицій відповідно до винаходу можуть бути згадані більш конкретно ті, які є придатними для перорального, парентерального, назального, кризь- або трансшкірного, ректального, перлінгвального, офтальмологічного або респіраторного введення, особливо таблетки або драже, сублінгвальні таблетки, саше, пакети, капсули, глосети, пастилки, супозиторії, креми, мазі, гелі для шкіри та питні або ін'єкційні ампули.

Фармацевтичні композиції відповідно до винаходу містять одну або кілька допоміжних речовин або носіїв, вибраних із розріджувачів, змашувальних речовин, зв'язуючих речовин, дезінтеграторів, стабілізаторів, консервантів, абсорбентів, барвників, підсолоджувачів, ароматизаторів тощо.

Як необмежувальний приклад можуть бути згадані:

- 50 - як розріджувачі: лактоза, декстроza, сахароза, маніт, сорбіт, целюлоза, гліцерин;
- як змашувальні речовини: силікагель, тальк, стеаринова кислота та її солі магнію та кальцію, поліетиленгліколь;
- як зв'язуючі речовини: силікат алюмінію-магнію, крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза та полівінілпіролідон;
- 55 - як дезінтегратори: агар, альгінова кислота та її натрієва сіль, шипучі суміші.

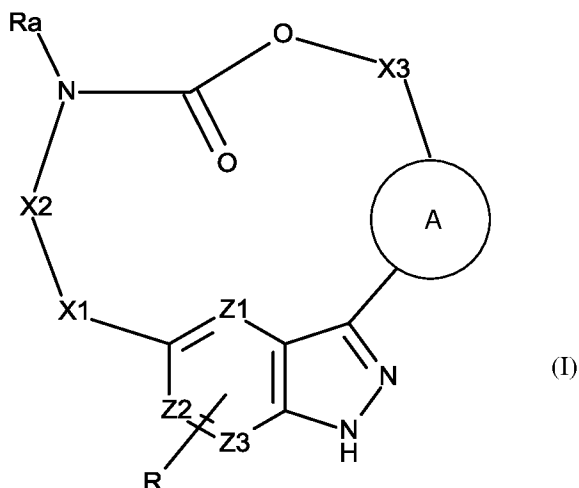
Дозування варіюється залежно від статі, віку та ваги пацієнта, шляху введення, природи терапевтичного показання або будь-яких супутніх лікувань, і знаходиться в діапазоні від 0,01 мг до 1 г на 24 години за одне або кілька введень.

Наступні методики отримання проміжних сполук і прикладів ілюструють винахід, але жодним чином не обмежують його.

Сполуки цього винаходу можна отримати будь-яким із декількох стандартних способів синтезу, що зазвичай використовуються фахівцями в галузі органічної хімії. Сполуки зазвичай отримують із вихідних речовин, які або доступні для придбання, або можуть бути отримані стандартними способами, очевидними для фахівців у цій галузі.

ЗАГАЛЬНІ СХЕМИ

Як зазначено в цій заявці вище, цей винахід забезпечує сполуку відповідно до формули (I):



де R, Z1, Z2, Z3, X1, X2, X3, Ra і A є такими, як визначено для формули (I).

Що стосується загальних схем реакцій, придатних для отримання зазначених сполук, які можуть бути представлені формулою (I), такі загальні схеми реакцій можна знайти в цьому документі нижче. У загальних схемах нижче R, Z1, Z2, Z3, X1, X2, X3, Ra та A матимуть значення, подібні до значень, визначених для формули (I).

Конденсована піразолобіциклічна структура, що містить Z1, Z2, Z3 і R, далі буде називатися конденсованою піразолоструктурою.

У наведених нижче загальних схемах Lg₁ і Lg₂ кожен незалежно являє собою відповідну відхідну групу. Pg₁ і Pg₃ кожен самостійно представляє відповідну захисну групу, яку можна використовувати для захисту X1 та/або X2. Pg₂ являє собою захисну групу, придатну для захисту NH-групи конденсованої піразолоструктури.

Rb в схемах нижче може являти собою H, алкіл або циклічний алкіл.

У разі сполук, для яких використовують реакцію транскарбамілювання, фрагмент CbzX₂Lg₂ можна отримати або за реакцією з відповідного бромалкіламіну за допомогою взаємодії з Cbz хлоридом, або за реакцією гідроксіалкіламіну за допомогою взаємодії з Cbz хлоридом з подальшим мезилуванням або тозилуванням.

У всіх наведених нижче загальних схемах перед зняттям захисту з NH-групи конденсованої піразолоструктури карбамат може бути необов'язково заміщений за реакцією алкілювання з отриманням сполуки формули (XIIIa), після чого може бути знятий захист з NH-групи конденсованої піразолоструктури з отриманням в результаті кінцевої сполуки формули (I).

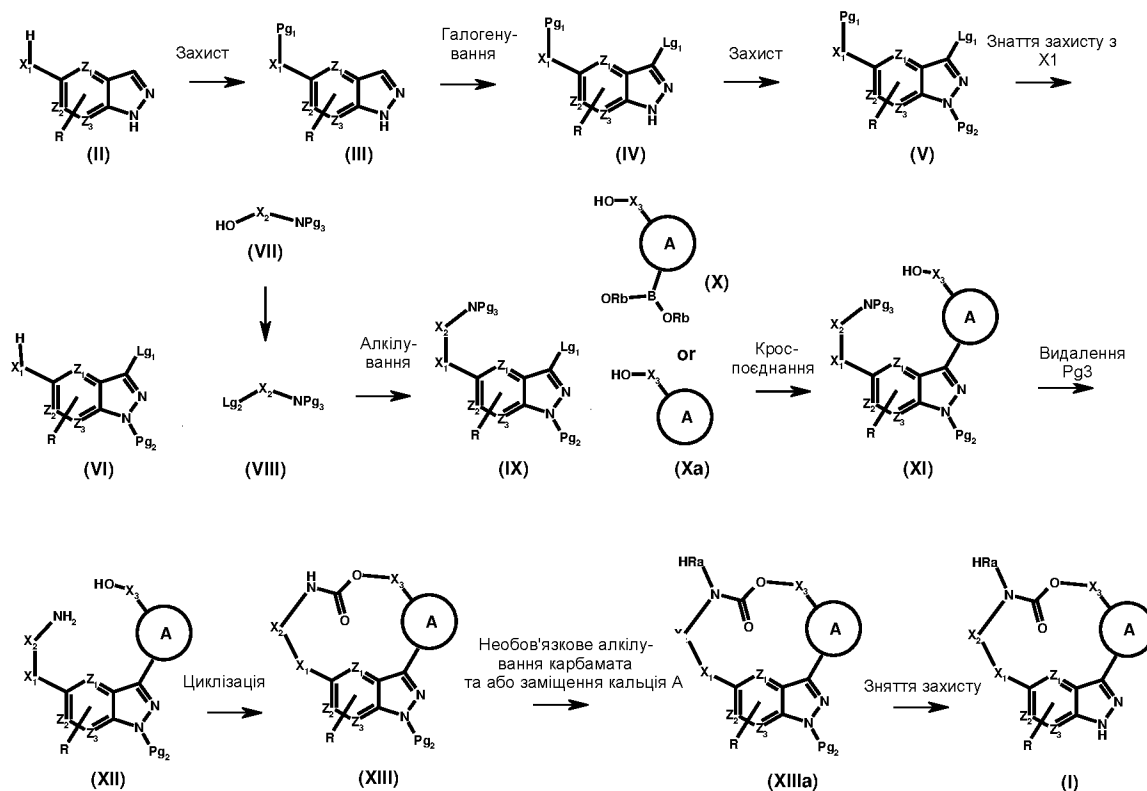
Альтернативно, у всіх наведених нижче загальних схемах перед зняттям захисту з NH-групи конденсованої піразолоструктури

на (гетеро-)ароматичному кільці, яке містить відхідну групу, таку як галогенід, можна провести необов'язкову реакцію крос-сполучення, таку як реакція Бухвальда, Сузукі, Соногашіри або, альтернативно, О-алкілювання або нуклеофільне ароматичне заміщення, з утворенням сполуки формули (XIIIa). Після реакції крос-сполучення, такої як реакція Бухвальда, Сузукі, Соногашіри або, альтернативно, О-алкілювання або нуклеофільного ароматичного заміщення, з N-групи конденсованої піразолоструктури захист можна зняти з отриманням кінцевої сполуки формули (i).

Сполуки формули (I) можна отримати як показано на загальній Схемі А нижче, де сполуку формули (II) перетворюють в захищену сполуку формули (III). Цю сполуку формули (III) можна перетворити на сполуку формули (IV), що містить відхідну групу, на конденсованій піразолоструктурі, а потім у захищену азотом сполуку формули (V).

Сполуку формули (V) можна перетворити на селективно захищену конденсовану піразолоструктуру формули (VI), яку потім алкілюють проміжною сполукою формули (VIII), що містить відхідну групу, що призводить до сполуки формули (IX). Сполуку формули (VIII) можна отримати із сполуки формули (VII) за допомогою реакції нуклеофільного заміщення. Сполуку формули (IX) можна піддати поєднанню за реакцією металоорганічного крос-сполучення, наприклад, Сузукі або Ульмана, з (гетеро-)арилом формули (X) або (Xa) для утворення сполуки формули (XI). Потім зі сполуки формули (XI) можна селективно зняти захист, отримуючи сполуку формули (XII) перед її циклізацією з утворенням сполуки формули (XIII). Заключне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури або після алкілювання карбаматного фрагмента та/або заміщення кільця A, або без них, призводить до сполуки формули (I).

Схема А



На наведений вище реакційній Схемі А реакцію між сполукою формули (VI) та сполукою формули (VIII) можна здійснити в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід або ацетонітрил, і за наявності основи, такої як карбонат цезію або карбонат калію.

У наведеній вище реакції між сполукою формули (IX) та сполукою формули (X), відхідна група Lg₁ у кращому варіанті означає атом галогену, такий як хлор, бром або йод. Таку реакцію заміщення атома галогену можна здійснити в умовах реакції крос-сполучення, таких як умови реакції Сузукі, використовуючи паладієві каталізатори, такі як, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), в комбінації з 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбифенілом (Xphos) або без нього, і за наявності ортофосфата калію в суміші розчинників, такий як, наприклад, 1,4-діоксан/вода, при підвищеній температурі, такий як, наприклад, 90 °C, або в умовах мікрохвильового опромінення, або ні.

Альтернативно, реакцію заміщення галогену можна здійснити в умовах реакції Ульмана, використовуючи йодид міді за наявності карбонату калію і 8-гідроксихіноліну в розчиннику, такому як наприклад, диметилсульфоксид, за підвищеної температури, такої як, наприклад, 70 °C.

Підходящі сполуки формули (X) або формули (Xa) можуть бути або придбані комерційно, або отримані за допомогою різних стадій введення і зняття селективного захисту, що відомі фахівцям у цій галузі. Для синтезу сполук формули (Xa) може знадобитися етап борилювання.

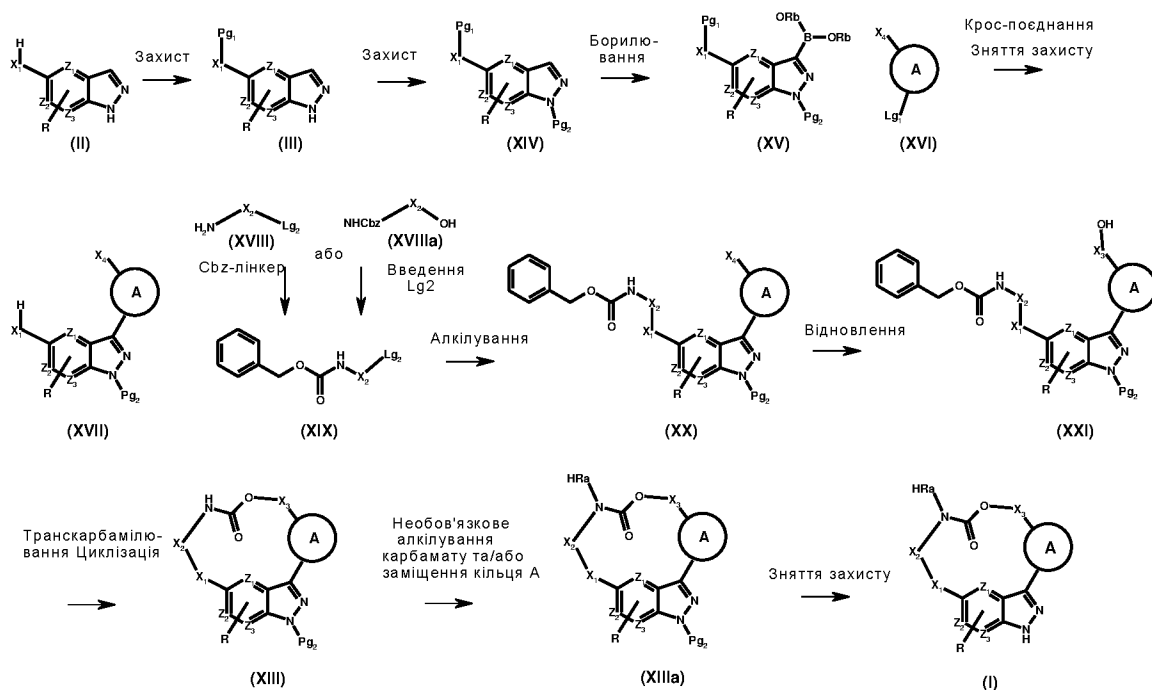
Зняття захисної групи Pg₃ призводить до сполуки формули (XII).

Циклізацію сполуки формули (XII) з отриманням сполуки формули (XIII) можна виконати методом, відомим фахівцеві у цій галузі техніки як реакція карбамілювання, наприклад, за допомогою обробки 1,1'-карбонілдіімідазолом і N,N-діізопропілетиламіном, або гідридом натрію в розчиннику, такому як N,N-диметилацетамід, за, наприклад, 90 °С.

Заклучне зняття захисту з NH-групи конденсованої піразолоструктури в кислому середовищі або після алкілювання карбамату та/або заміщення кільця А, або ні, призводить до отримання кінцевої сполуки формули (I).

Альтернативно, сполуки формули (I) можна отримати як показано на загальній Схемі В нижче, де конденсовану піразолоструктуру формули (II) перетворюють в захищену сполуку формули (III). Групу NH конденсованої піразолоструктури можна захистити з отриманням сполуки формули (XIV). Цю сполуку формули (XIV) можна перетворити на боронову кислоту (або боронатний ефір) формули (XV). Сполука формули (XV) може бути поєднана за реакцією металоорганічного крос-сполучення, такою як реакція сполучення Сузукі, з (гетеро-)арилом формули (XVI), утворюючи сполуку формули (XVII). Сполука формули (XVII) може бути алкілована проміжною сполукою формули (XIX), що містить карбаматну групу, таку як бензилкарбамат, що призводить до сполуки формули (XX). Сполука формули (XX) може бути придбана комерційно або отримана із сполуки формули (XVIII) за допомогою реакції з CbzCl або за допомогою введення відхідної групи Lg2 у сполуку формули (XVIIIa). Фрагмент X4 сполуки (XX) можна перетворити на X3-OH, як правило, за допомогою зменшення карбонової кислоти або ефіру карбонової кислоти, або (цикло)алкілкарбонілу або гетероциклоалкілкарбонілу. Потім сполука формули (XXI) може бути циклізована реакцією транскарбамілювання з утворенням сполуки формули (XIII). Заклучне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури або після алкілювання карбамату та/або заміщення кільця А, або ні, призводить до сполуки формули (I).

Схема В



На наведеній вище реакційній Схемі В борилування конденсованої піразолоструктури сполуки формули (XV) для отримання сполуки формули (XVI) може здійснюватися за допомогою іридієвого каталізатора та біс(пінаколато)дибору в розчиннику, такому як TBME.

У наведеній вище реакції між сполукою формули (XV) та сполукою формули (XVI), відхідна група Lg₁ у кращому варіанті означає атом галогену, такий як хлор, бром або йод. Таку реакцію заміщення атома галогену можна провести в умовах реакції крос-сполучення, таких як умови реакції Сузукі, використовуючи паладієві каталізатори, такі як, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), в комбінації з 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфенілом (Xphos) або без нього, і за

наявності ортофосфата калію в суміші розчинників, такий як, наприклад, 1,4-діоксан/вода, при підвищеній температурі, такий як, наприклад, 110 °С, або в умовах мікрохвильового опромінення, або ні.

На наведеній вище реакційній схемі алкілювання сполуки формули (XVII) сполукою формули (XIX) можна виконати в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід або ацетонітрил, і за наявності основи, такої як карбонат цезію або карбонат калію, за підвищеної температури, такої як 120 °С. Підходящі сполуки формули (XIX) можуть бути придбані комерційно або отримані за допомогою реакції сполуки формули (XVIII) з CbzCl та гідроксидом натрію у воді як розчинником. Альтернативно, сполука формули (XIX) може бути отримана за допомогою введення Lg2 у сполуку формули (XVIIIa).

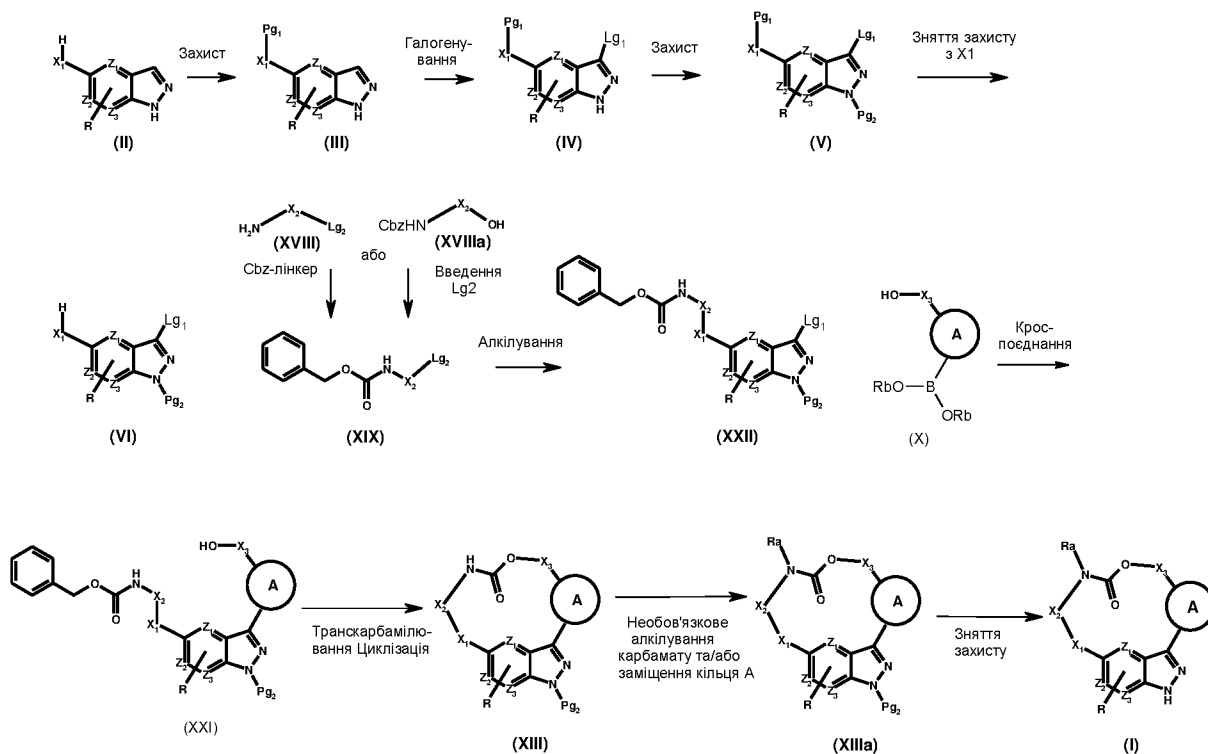
X4 у сполуці формули (XX) може бути (цикло)алкілкарбонільним, гетероциклоалкілкарбонільним або карбоксильним похідним (похідним карбонової кислоти або її складного ефіру), яке можна відновити у відповідний спирт з використанням борогідриду натрію або алюмогідриду літію в розчиннику, такому як ТГФ, за підвищеної температури, такої як 120 °С.

Транскарбамілювання сполуки формули (XXI) з отриманням макроциклу формули (XIII) можна виконати з використанням карбонату калію або карбонату цезію, або гідроксиду калію в розчиннику, такому як ацетонітрил, за температури в діапазоні від КТ до температури дефлегмації розчинника, або з використанням гідриду натрію в сухому розчиннику, такому як толуол, за температури від 0 °С до температури дефлегмації розчинника, або в умовах мікрохвильового опромінення, або ні.

Заключне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури в кислому середовищі або після алкілювання карбамату та/або заміщення кільця А, або ні, призводить до отримання кінцевої сполуки формули (I).

Альтернативно, сполуки формули (I) можна отримати як показано на загальній Схемі С нижче, де конденсовану піразолоструктуру формули (II) перетворюють в захищену сполуку формули (III). Цю сполуку формули (III) можна перетворити на сполуку формули (IV), що містить відхідну групу, на конденсованій піразолоструктурі, а потім у захищену азотом сполуку формули (V). Сполуку формули (V) можна перетворити на селективно захищену конденсовану піразолоструктуру формули (VI), яку потім алкілюють проміжною сполукою формули (XIX), що містить відхідну групу, що призводить до сполуки формули (XXII). Сполука формули (XIX) може бути придбана комерційно або отримана із сполуки формули (XVIII) за допомогою реакції з CbzCl або за допомогою введення відхідної групи Lg2 у сполуку формули (XVIIIa). Сполука формули (XXII) може бути поєднана за реакцією металоорганічного крос-сполучення, такою як реакція сполучення Сузукі, з (гетеро-)арилом формули (X), утворюючи сполуку формули (XXI). Потім сполука формули (XXI) може бути циклізована реакцією транскарбамілювання з утворенням сполуки формули (XIII). Заключне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури або після алкілювання карбамату та/або заміщення кільця А, або ні, призводить до сполуки формули (I).

Схема С



На наведеній вище реакційній схемі Схемі Салкіування сполуки формули (VI) сполукою формули (XIX) можна виконати в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід або ацетонітрил, і за наявності основи, такої як карбонат цезію або карбонат калію, за підвищеної температури, такої як 120 °C.

Підходящі сполуки формули (XIX) можуть бути придбані комерційно або отримані за допомогою реакції сполуки формули (XVIII) з CbzCl та гідроксидом натрію у воді як розчинником. Альтернативно, сполука формули (XIX) може бути отримана за допомогою введення Lg2 у сполуку формули (XVIIIa).

У наведеній вище реакції між сполукою формули (XXII) та сполукою формули (X), відхідна група Lg₁ у кращому варіанті означає атом галогену, такий як хлор, бром або йод. Таку реакцію заміщення атома галогену можна здійснити в умовах металорганічного поєднання, таких як умови реакції Сузукі, використовуючи паладієві каталізатори, такі як, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), в комбінації з 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфенілом (Xphos) або без нього, і за наявності ортофосфата калію в суміші розчинників, такий як, наприклад, 1,4-діоксан/вода, при підвищеній температурі, такий як, наприклад, 110 °C, або в умовах мікрохвильового опромінення, або ні.

Підходящі сполуки формули (X) можуть бути або придбані комерційно, або отримані за допомогою різних стадій введення і зняття селективного захисту, що відомі фахівцям у цій галузі. Може знадобитися стадія борилування з отриманням сполук формули (X).

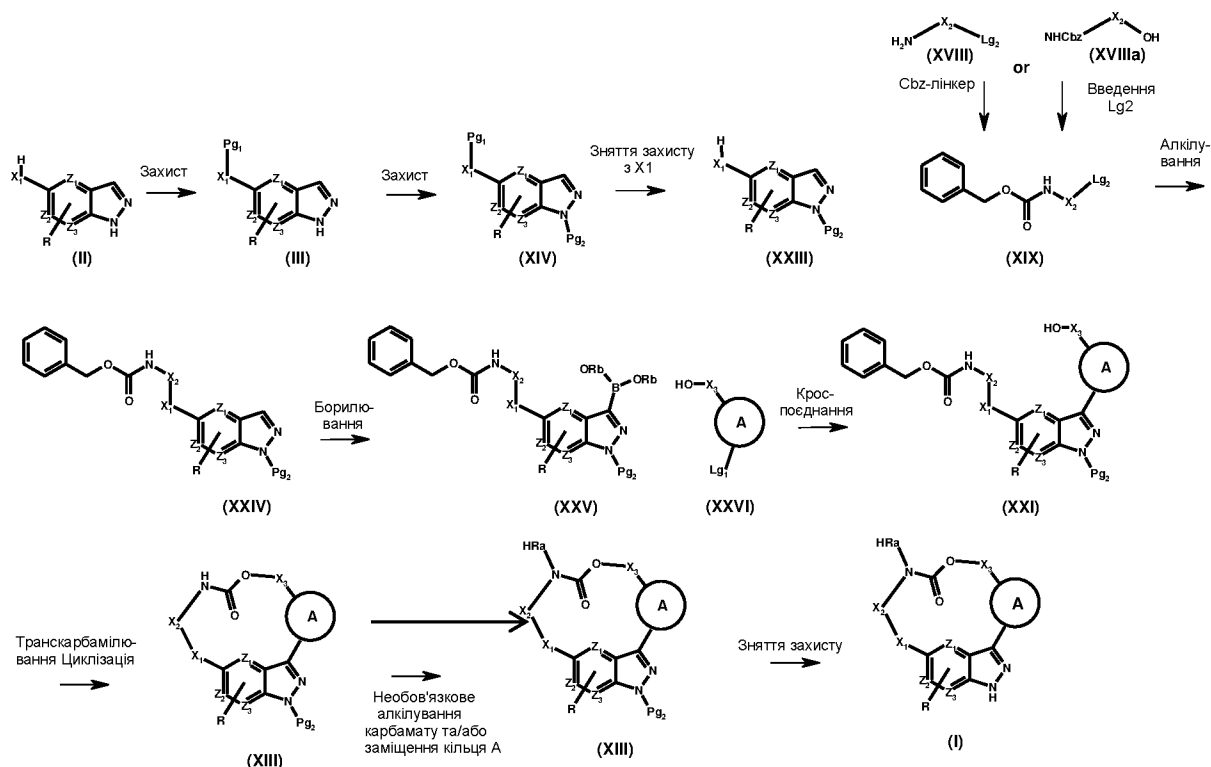
Транскарбамілювання сполуки формули (XXI) з отриманням макроциклу формули (XIII) можна виконати з використанням карбонату калію або карбонату цезію, або гідроксиду калію в розчиннику, такому як ацетонітрил, за температури в діапазоні від КТ до температури дефлегмації розчинника, або з використанням гідриду натрію в сухому розчиннику, такому як толуол, за температури від 0 °C до температури дефлегмації розчинника, або в умовах мікрохвильового опромінення, або ні.

Заключне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури в кислому середовищі або після алкілювання карбамату та/або заміщення кільця А, або ні, призводить до отримання кінцевої сполуки формули (I).

Альтернативно, сполуки формули (I) можна отримати, як показано на загальній Схемі D нижче, де конденсовану піразолоструктуру формули (II) перетворюють в захищену сполуку формули (III) і потім в захищену за азотом сполуку формули (XIV). Сполука формули (XIV) може бути перетворена в селективно захищену конденсовану піразолоструктуру формули (XXIII), яку потім алкілюють проміжною сполукою (XIX), що містить групу Cbz, з отриманням сполуки формули (XXIV). Сполука формули (XIX) може

бути отримана із сполуки формули (XVIII) за допомогою реакції з CbzCl або за допомогою введення відхідної групи Lg2 у сполуку формули (XVIIIa). Сполуку формули (XXIV) можна борувати з отриманням сполуки формули (XXV). Борировані сполуки формули (XXV) можуть бути перетворені в реакції крос-сполучення, такі як реакція сполучення Сузукі, з (гетеро-)арилом формули (XXVI), утворюючи сполуку формули (XXI). Потім сполука формули (XXI) може бути циклізована реакцією транскарбамілювання з утворенням сполуки формули (XIII). Заклучне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури або після алкілування карбамату та/або заміщення кільця A, або ні, призводить до сполуки формули (I).

Схема D



На наведеній вище реакційній Схемі D реакцію між сполукою формули (XXIII) та сполукою формули (XIX) можна здійснити в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід або ацетонітрил, і за наявності основи, такої як карбонат цезію або карбонат калію.

Підходящі сполуки формули (XIX) можуть бути придбані комерційно або отримані за допомогою реакції сполуки формули (XVIII) з CbzCl та гідроксидом натрію у воді як розчинником. Альтернативно, сполука формули (XIX) може бути отримана за допомогою введення Lg2 у сполуку формули (XVIIIa).

На наведеній вище реакційній схемі борилування конденсованої піразолоструктури сполуки формули (XXIV) для отримання сполуки формули (XXV) може здійснюватися за допомогою іридієвого каталізатора та біс(пінаcolato)дибору в розчиннику, такому як TBME.

У наведеній вище реакції між сполукою формули (XXV) та сполукою формули (XXVI), відхідна група Lg1 у кращому варіанті означає атом галогену, такий як хлор, бром або йод. Таку реакцію заміщення атома галогену можна здійснити в умовах металорганічного крос-сполучення, таких як умови реакції Сузукі, використовуючи паладієві каталізатори, такі як, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), в комбінації з 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбифенілом (Xphos) або без нього, за наявності ортофосфата калію в суміші розчинників, такий як, наприклад, 1,4-діоксан/вода, при підвищеній температурі, такий як, наприклад, 90 °C, або в умовах мікрохвильового опромінення, або ні.

Підходящі сполуки формули (XXVI) можуть бути або придбані комерційно, або отримані за допомогою різних реакцій, що включають стадії введення і зняття

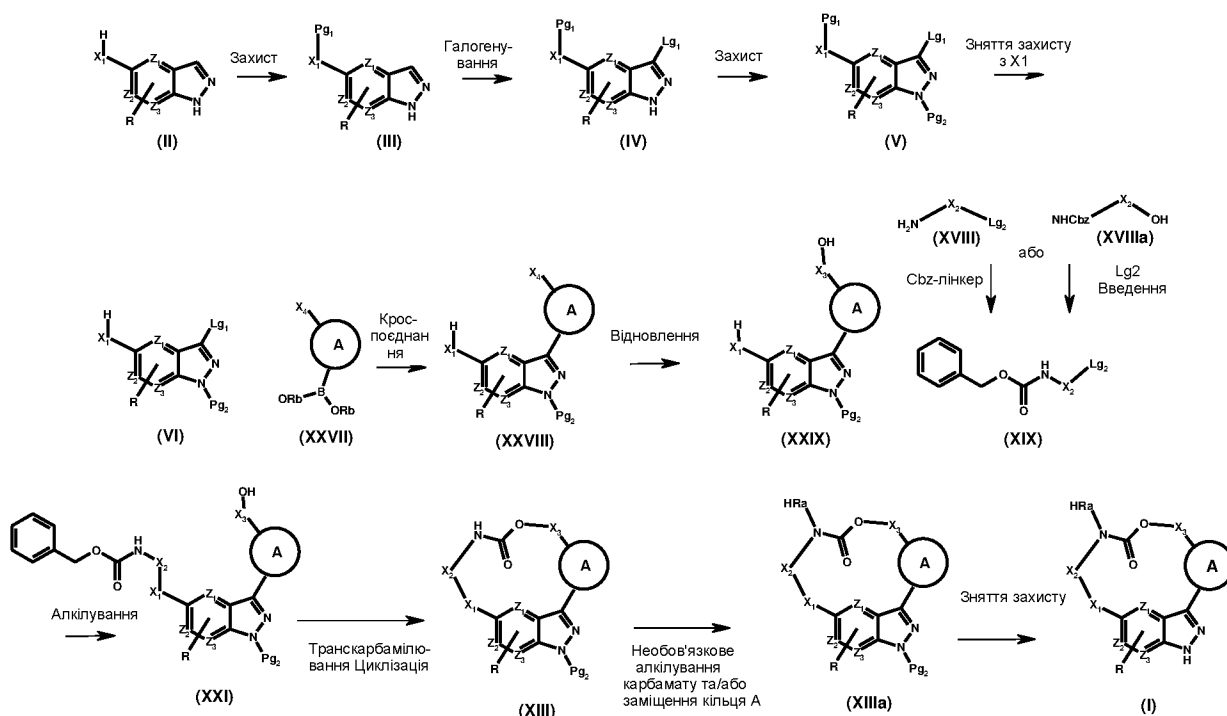
селективного захисту, що відомі фахівцям у цій галузі.

Транскарбамілювання сполуки формули (XXI) з отриманням макроциклу формули (XIII) можна виконати з використанням карбонату калію або карбонату цезію, або гідроксиду калію в розчиннику, такому як ацетонітрил, за температури в діапазоні від КТ до температури дефлегмації розчинника, або з використанням гідриду натрію в сухому розчиннику, такому як толуол, за температури від 0 °С до температури дефлегмації розчинника, або в умовах мікрохвильового опромінення, або ні.

Заклучне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури в кислому середовищі або після алкілювання карбамату та/або заміщення кільця А, або ні, призводить до отримання кінцевої сполуки формули (I).

Альтернативно, сполуки формули (I) можна отримати як показано на загальній Схемі Е нижче, де конденсовану піразолоструктуру формули (II) перетворюють в захищену сполуку формули (III). Цю сполуку формули (III) можна перетворити на сполуку формули (IV), що містить відхідну групу, на конденсованій піразолоструктурі, а потім у захищену азотом сполуку формули (V). Сполуку формули (V) можна перетворити в селективно захищену конденсовану піразолоструктуру формули (VI), яку потім поєднують в реакції крос-поєднання, такий як реакція сполучення Сузукі, з (гетеро-)арилом формули (XXVII) з утворенням сполуки формули (XXVIII). Фрагмент Х4 у сполучі формули (XXVII) містить попередник карбонілу, такий як (цикло)алкілкарбоніл, гетероциклоалкілкарбоніл, залишок карбонової кислоти або її складного ефіру, який можна відновити у сполуку формули (XXIX). Потім сполука формули (XXIX) алкілується проміжною сполукою формули (XIX), що містить відхідну групу, що призводить до сполуки формули (XXI). Сполука формули (XXI) може бути придбана комерційно або отримана із сполуки формули (XVIII) за допомогою реакції з CbzCl або за допомогою введення відхідної групи Lg2 у сполуку формули (XVIIIa). Потім сполука формули (XXI) може бути циклізована реакцією транскарбамілювання з утворенням сполуки формули (XIII). Заклучне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури або після алкілювання карбамату та/або заміщення кільця А, або ні, призводить до сполуки формули (I).

Схема Е



На наведений вище реакційній Схемі Е у реакції між сполуками формул (VI) та (XXVII) відхідна група Lg₁ у кращому варіанті означає атом галогену, такий як хлор, бром або йод. Таку реакцію заміщення атома галогену можна провести в умовах реакції металоорганічного крос-сполучення, таких як умови реакції Сузукі, використовуючи паладієві каталізатори, такі як, наприклад, тетраакс(трифенілфосфін)паладій(0), в комбінації з 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-тріізопропілбифенілом (Xphos) або без

нього, за наявності ортофосфата калію в суміші розчинників, такий як, наприклад, 1,4-діоксан/вода, за підвищеної температури, такої як, наприклад, 110 °C, або в умовах мікрохвильового опромінення, або ні.

Підходящі сполуки формули (XXVII) містять фрагмент-попередник спирту, такий як
5 фрагмент складного ефіру або карбонової кислоти. Сполуки формули (XXVII) можуть бути або придбані комерційно, або отримані за допомогою різних реакцій, що включають стадії введення і зняття селективного захисту, що відомі фахівцям у цій галузі. Для синтезу сполук формули (XXVII) може знадобитися етап борилування.

Відновлення X4 карбонілу в сполуці формули (XXVIII) призводить до сполуки
10 формули (XXIX).

На наведеній вище реакційній схемі алкілювання сполуки формули (XXIX) сполукою формули (XIX) можна виконати в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід або ацетонітрил, і за наявності основи, такої як карбонат цезію або карбонат калію, за підвищеної температури, такої як 120 °C.

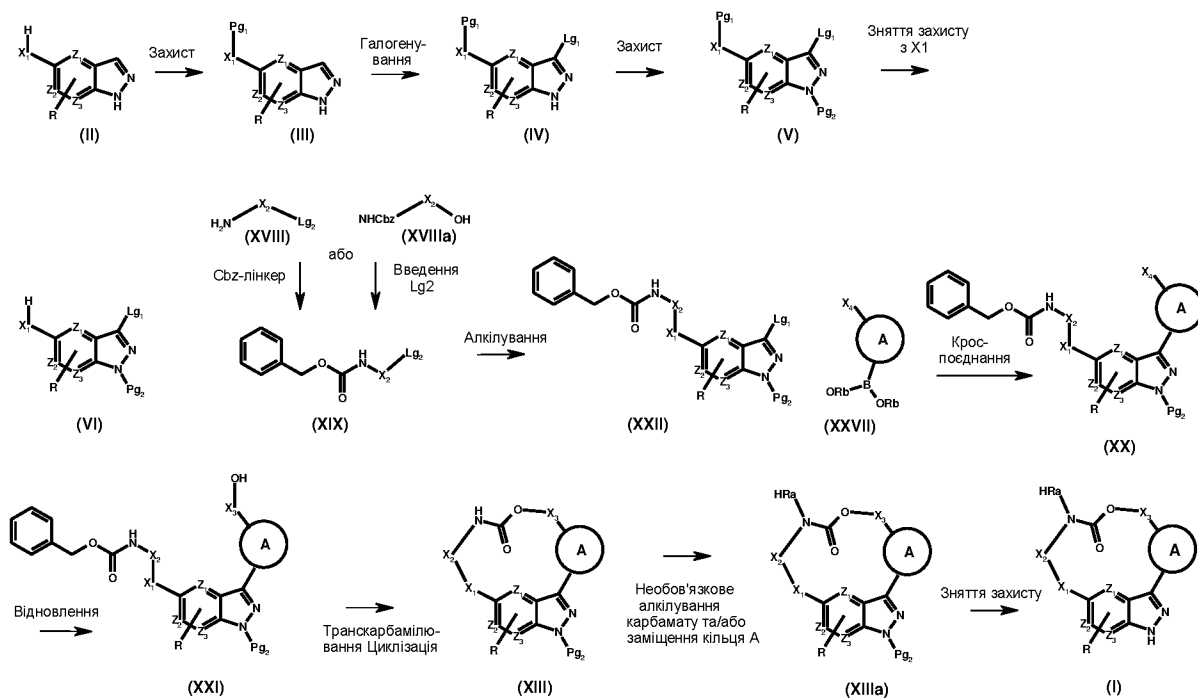
Підходящі сполуки формули (XIX) можуть бути придбані комерційно або отримані за
15 допомогою реакції сполуки формули (XVIII) з CbzCl та гідроксидом натрію у воді як розчинником. Альтернативно, сполука формули (XIX) може бути отримана за допомогою введення Lg2 у сполуку формули (XVIIIa).

Транскарбамілювання сполуки формули (XXI) з отриманням макроциклу формули
20 (XIII) можна виконати з використанням карбонату калію або карбонату цезію, або гідроксиду калію в розчиннику, такому як ацетонітрил, за температури в діапазоні від КТ до температури дефлегмації розчинника, або з використанням гідриду натрію в сухому розчиннику, такому як толуол, за температури від 0 °C до температури дефлегмації розчинника, або в умовах мікрохвильового опромінення, або ні.

Заключне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури в кислому
25 середовищі або після алкілювання карбамату та/або заміщення кільця А, або ні, призводить до отримання кінцевої сполуки формули (I).

Альтернативно, сполуки формули (I) можна отримати як показано на загальній Схемі
F нижче, де конденсовану піразолоструктуру формули (II) перетворюють в захищену
30 сполуку формули (III). Цю сполуку формули (III) можна перетворити на сполуку формули (IV), що містить відхідну групу, на конденсованій піразолоструктурі, а потім у захищену азотом сполуку формули (V). Сполуку формули (V) можна перетворити на селективно захищену конденсовану піразолоструктуру формули (VI), яку потім алкілюють проміжною сполукою формули (XIX), що містить відхідну групу, що призводить до сполуки формули
35 (XXII). Сполука формули (XIX) може бути придбана комерційно або отримана із сполуки формули (XVIII) за допомогою реакції з CbzCl або за допомогою введення відхідної групи Lg2 у сполуку формули (XVIIIa). Сполука формули (XXII) може бути поєднана за реакцією металоорганічного крос-сполучення, такою як реакція сполучення Сузукі, з (гетеро-)арилом формули (XXVII), утворюючи сполуку формули (XX). Фрагмент X4 у
40 сполуці формули (XX) містить попередник карбонілу, такий як (цикло)алкілкарбоніл, гетероциклоалкілкарбоніл, залишок карбонової кислоти або її складного ефіру, який можна відновити у сполуку формули (XXI). Потім сполука формули (XXI) може бути циклізована реакцією транскарбамілювання з утворенням сполуки формули (XIII). Заключне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури або після алкілювання
45 карбамату та/або заміщення кільця А, або ні, призводить до сполуки формули (I).

Схема F



На наведеній вище реакційній схемі Схемі F алкілювання сполуки формули (VI) сполукою формули (XIX) можна виконати в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід або ацетонітрил, і за наявності основи, такої як карбонат цезію або карбонат калію, за підвищеної температури, такої як 120 °С.

Підходящі сполуки формули (XIX) можуть бути придбані комерційно або отримані за допомогою реакції сполуки формули (XVIII) з CbzCl та гідроксидом натрію у воді як розчинником. Альтернативно, сполука формули (XIX) може бути отримана за допомогою введення Lg2 у сполуку формули (XVIIIa).

У наведеній вище реакції між сполукою формули (XXII) та сполукою формули (XXVII), відхідна група Lg1 у кращому варіанті означає атом галогену, такий як хлор, бром або йод. Таку реакцію заміщення атома галогену можна провести в умовах реакції крос-сполучення, таких як умови реакції Сузукі, використовуючи паладієві каталізатори, такі як, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), в комбінації з 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбифенілом (Xphos) або без нього, за наявності ортофосфата калію в суміші розчинників, такий як, наприклад, 1,4-діоксан/вода, при підвищеній температурі, такий як, наприклад, 110 °С, або в умовах мікрохвильового опромінення, або ні.

Підходящі сполуки формули (XXVII) можуть бути або придбані комерційно, або отримані за допомогою різних реакцій, що включають стадії введення і зняття селективного захисту, що відомі фахівцям у цій галузі. Для синтезу сполук формули (XXVII) може знадобитися етап борилування.

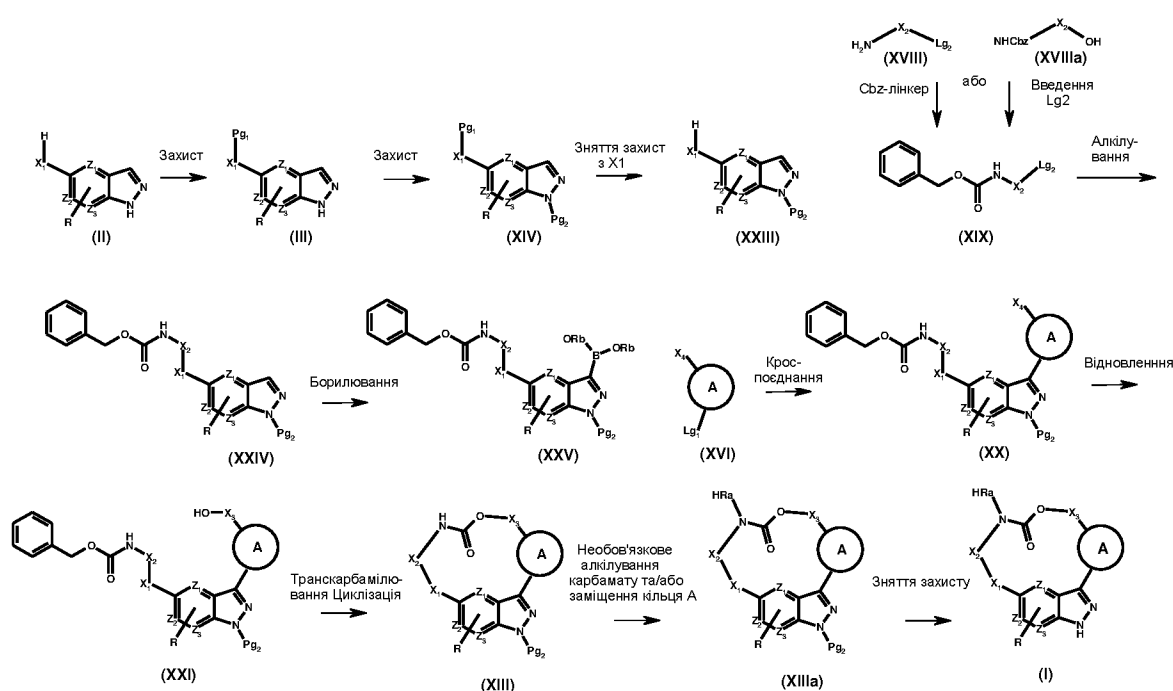
Відновлення X4 карбонілу в сполуці формули (XX) призводить до сполуки формули (XXI).

Транскарбамілювання сполуки формули (XXI) з отриманням макроциклу формули (XIII) можна виконати з використанням гідриду натрію в сухому толуолі за підвищеної температури, такої як в діапазоні від 130 °С або 150 °С. Альтернативно, транскарбамілювання можна проводити за допомогою карбонату калію або КОН у розчиннику, такому як ацетонітрил, за підвищеної температури, наприклад 140 °С. Заключне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури в кислому середовищі або після алкілювання карбамату та/або заміщення кільця А, або ні, призводить до отримання кінцевої сполуки формули (I).

Альтернативно, сполуки формули (I) можна отримати, як показано на загальній Схемі G нижче, де конденсовану піразолоструктуру формули (II) перетворюють в захищену сполуку формули (III) і потім в захищену за азотом сполуку формули (XIV). Сполука формули (XIV) може бути перетворена в селективно захищену конденсовану піразолоструктуру формули (XXIII), яку потім алкілюють проміжною сполукою (XIX), що містить групу Cbz, з отриманням сполуки формули (XXIV). Сполука формули (XIX) може

бути отримана із сполуки формули (XVIII) за допомогою реакції з CbzCl або за допомогою введення відхідної групи Lg2 у сполуку формули (XVIIIa). Сполуку формули (XXIV) можна борувати з отриманням сполуки формули (XXV). Борировані сполуки формули (XXV) можуть бути перетворені в реакції крос-сполучення, такі як реакція сполучення Сузукі, з (гетеро-)арилом формули (XVI), утворюючи сполуку формули (XX). Фрагмент X4 у сполуці формули (XX) містить попередник карбонілу, такий як (цикло)алкілкарбоніл, гетероциклоалкілкарбоніл, залишок карбонової кислоти або її складного ефіру, який можна відновити у сполуку формули (XXI). Потім сполука формули (XXI) може бути циклізована реакцією транскарбамілювання з утворенням сполуки формули (XIII). Заклучне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури або після алкілювання карбамату та/або заміщення кільця A, або ні, призводить до сполуки формули (I).

Схема G



На наведеній вище реакційній Схемі G реакцію між сполукою формули (XXIII) та сполукою формули (XIX) можна здійснити в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід або ацетонітрил, і за наявності основи, такої як карбонат цезію або карбонат калію.

Підходящі сполуки формули (XIX) можуть бути придбані комерційно або отримані за допомогою реакції сполуки формули (XVIII) з CbzCl та гідроксидом натрію у воді як розчинником. Альтернативно, сполука формули (XIX) може бути отримана за допомогою введення Lg2 у сполуку формули (XVIIIa).

На наведеній вище реакційній схемі борювання конденсованої піразолоструктури сполуки формули (XXIV) для отримання сполуки формули (XXV) може здійснюватися за допомогою іридієвого каталізатора та біс(пінаcolato)дибору в розчиннику, такому як TBME.

У наведеній вище реакції між сполукою формули (XXV) та сполукою формули (XVI), відхідна група Lg1 у кращому варіанті означає атом галогену, такий як хлор, бром або йод. Таку реакцію заміщення атома галогену можна провести в умовах реакції крос-сполучення, таких як умови реакції Сузукі, використовуючи паладієві каталізатори, такі як, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), в комбінації з 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбифенілом (Xphos) або без нього, за наявності ортофосфата калію в суміші розчинників, такий як, наприклад, 1,4-діоксан/вода, при підвищеній температурі, такий як, наприклад, 90 °C, або в умовах мікрохвильового опромінення, або ні.

Підходящі сполуки формули (XVI) можуть бути або придбані комерційно, або отримані за допомогою різних реакцій, що включають стадії введення і зняття селективного захисту, що відомі фахівцям у цій галузі.

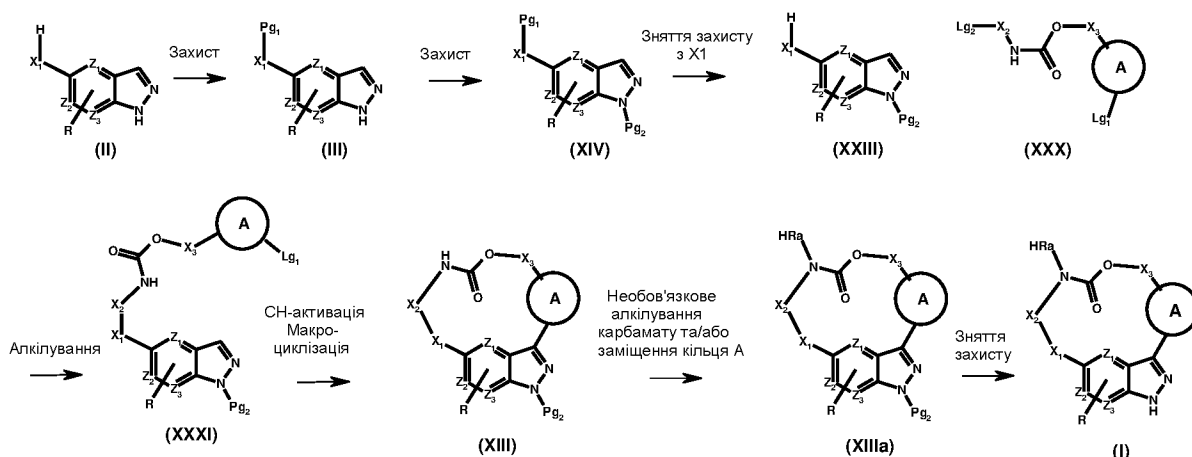
Карбонільний фрагмент X4 у сполуці формули (XX) можна відновити у відповідний спирт, використовуючи, наприклад, борогідрид натрію або алюмогідрид літію в розчиннику, такому як ТГФ, за підвищеної температури, наприклад 120 °С.

Транскарбамілювання сполуки формули (XXI) з отриманням макроциклу формули (XIII) можна виконати з використанням карбонату калію або карбонату цезію, або гідроксиду калію в розчиннику, такому як ацетонітрил, за температури в діапазоні від КТ до температури дефлегмації розчинника, або з використанням гідриду натрію в сухому розчиннику, такому як толуол, за температури від 0 °С до температури дефлегмації розчинника, або в умовах мікрохвильового опромінення, або ні.

Заключне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури в кислому середовищі або після алкілювання карбамату та/або заміщення кільця А, або ні, призводить до отримання кінцевої сполуки формули (I).

Альтернативно, сполуки формули (I) можна отримати, як показано на загальній Схемі Н нижче, де конденсовану піразолоструктуру формули (II) перетворюють в захищену сполуку формули (III) і потім в захищену за азотом сполуку формули (XIV). Сполуку формули (XIV) можна перетворити на селективно захищену конденсовану піразолоструктуру формули (XXIII), яку потім алкілюють проміжною сполукою (XXX), що містить (гетеро-)ароматичну групу, з отриманням в результаті сполуки формули (XXXI). Сполуку формули (XXXI) можна отримати з використанням різних реакційних стадій, відомих фахівцеві в цій галузі та детально описаних для сполук, наведених як приклади. Сполуку формули (XXXI) можна піддати макроциклізації за реакцією СН-активації. Заключне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури або після алкілювання карбамату та/або заміщення кільця А, або ні, призводить до сполуки формули (I).

Схема Н



На наведеній вище реакційній схемі Схемі Н алкілювання сполуки формули (XXIII) сполукою формули (XXX) можна виконати в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід або ацетонітрил, і за наявності основи, такої як карбонат цезію або карбонат калію, за підвищеної температури, такої як 80 °С.

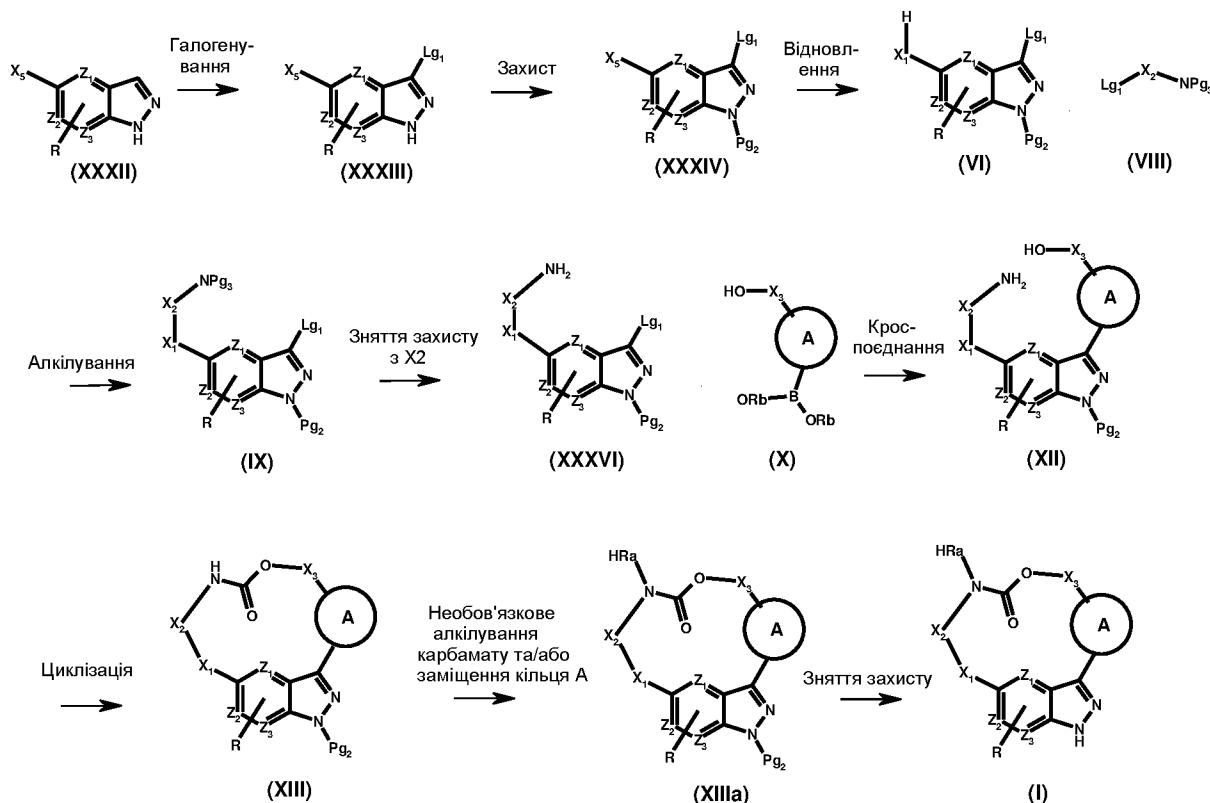
Підходящі сполуки формули (XXX) можуть бути придбані комерційно або отримані способами синтезу, доступними в літературі. У наведеній вище реакції між сполукою формули (XXX) та сполукою формули (XXIII) відхідна група Lg_2 у кращому варіанті означає мезилатну групу.

СН-активацію в сполуці формули (XXXI) з отриманням макроциклу формули (XIII) можна виконати з використанням $Cat/CXium$, ацетату паладію й ацетату калію в сухому толуолі в умовах мікрохвильового опромінення за підвищеної температури, такої як 140 °С. Відхідна група Lg_1 у кращому варіанті означає атом галогену, такий як хлор, бром або йод. Заключне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури в кислому середовищі або після алкілювання карбамату та/або заміщення кільця А, або ні, призводить до отримання кінцевої сполуки формули (I).

Альтернативно, сполуки формули (I), окремий випадок сполук формули (I), де X_1 означає $NR'a$, можна отримати, як показано на загальній Схемі І нижче, де конденсовану піразолоструктуру формули (XXXII), в якій X_5 означає, наприклад, нітрогрупу, перетворюють в захищену сполуку формули (XXXIII) і потім у захищену за азотом

сполуку формули (XXXIV). Сполука формули (XXXIV) може бути перетворена в селективно захищену конденсовану піразолоструктуру формули (VI), яку потім алкілюють сполукою формули (VIII), що містить захисну групу Pg3. Після алкілювання зняття захисту з X2 призводить до сполуки формули (XXXVI), яку потім поєднують у реакції крос-поєднання, такий як реакції Сузукі, зі сполукою формули (X). Отриману в результаті сполуку формули (XII) можна піддати макроциклізації з отриманням сполуки формули (XIII). Заключне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури або після алкілювання карбамату та/або заміщення кільця A, або ні, призводить до сполуки формули (I).

Схема I



На наведеній вище реакційній Схемі I X5 означає нітрогрупу і X1 на цій схемі означає, зокрема, NR'a. Галогенування конденсованої піразолоструктури можна здійснити за допомогою, наприклад, йоду та гідроксиду калію в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід, за підвищеної температури, такої як 60 °C.

Відновлення нітрогрупи можна здійснити за допомогою заліза за наявності хлориду аміаку в суміші розчинників, таких як EtOH, THF та вода, за підвищеної температури, такої як 80 °C, з отриманням сполуки формули (VI).

Алкілювання сполуки формули (VI) сполукою формули (VIII) можна виконати в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід або ацетонітрил, і за наявності основи, такої як карбонат цезію або карбонат калію, за підвищеної температури, такої як 80 або 90 °C. Сполука формули (VIII) містить захисну групу Pg3, яка може бути фталімідною групою.

Зняття захисту X2-NPG3 у сполуці формули (IX) можна здійснити за допомогою реагенту, такого як гідразин, у розчиннику, такому як EtOH, за підвищеної температури, такої як 60 °C.

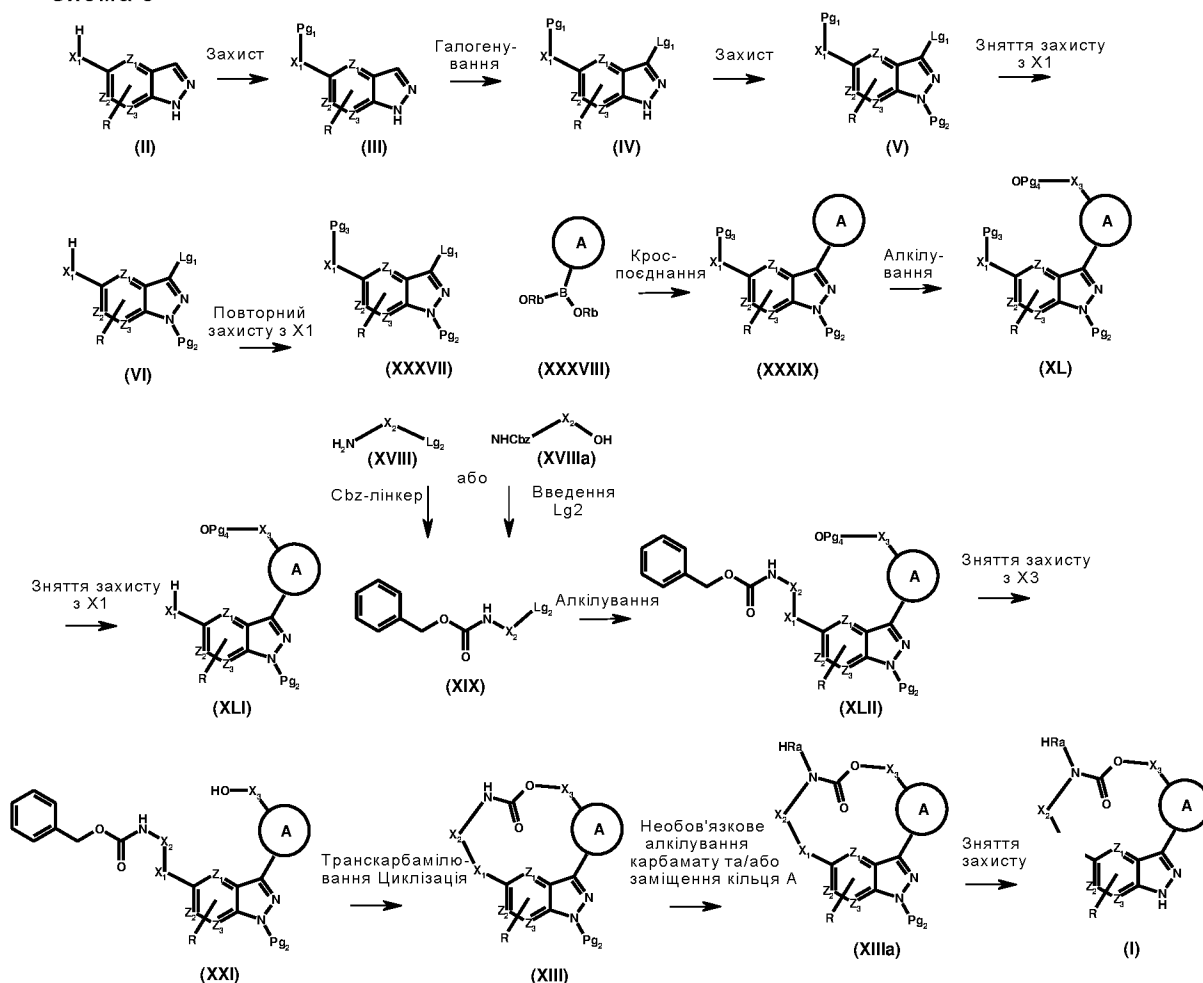
Реакцію металоорганічного крос-сполучення, таку як реакція сполучення Сузукі сполуки формули (XXXVI) зі сполукою формули (X), можна виконати з використанням паладієвих каталізаторів, таких як, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), в комбінації з 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-тріізопропілбіфенілом (Xphos) або без нього, за наявності ортофосфата калію в суміші розчинників, такий як, наприклад, 1,4-діоксан/вода, за підвищеної температури, такої як, наприклад, 120 °C, або в умовах мікрохвильового опромінення, або ні.

Циклізацію сполуки формули (XII) з отриманням сполуки формули (XIII) можна

виконати методом, відомим фахівцеві в цій галузі техніки, таким як реакція карбамілювання, наприклад, шляхом обробки 1,1'-карбонілдіімідазолом і N,N-діізопропілетиламіном в розчиннику, такому як N,N-диметилацетамід, за, наприклад, 90 °С. Заклучне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури в кислому середовищі або після алкілювання карбамату та/або заміщення кільця А, або ні, призводить до отримання кінцевої сполуки формули (I).

Альтернативно, сполуки формули (I) можна отримати як показано на загальній Схемі J нижче, де конденсовану піразолоструктуру формули (II) перетворюють в захищену сполуку формули (III). Цю сполуку формули (III) можна перетворити на сполуку формули (IV), що містить відхідну групу на конденсованій піразолоструктурі, а потім у захищену за азотом сполуку формули (V). Сполуку формули (V) можна перетворити на селективно захищену конденсовану піразолоструктуру формули (VI), в якій X1 потім захищають, утворюючи сполуку формули (XXXVII). Сполука формули (XXXVII) може бути поєднана за реакцією металоорганічного перехресного сполучення, такою як реакція сполучення Сузукі, з (гетеро-)арилом формули (XXXVIII), утворюючи сполуку формули (XXXVIII). Алкілювання (гетеро-)ароматичного кільця призводить до сполуки формули (XL). Зняття захисту з X1 з подальшим алкілюванням сполукою формули (XIX) призводить до сполуки формули (XLII). Сполука формули (XIX) може бути придбана комерційно або отримана із сполуки формули (XVIII) за допомогою реакції з CbzCl або за допомогою введення відхідної групи Lg2 у сполуку формули (XVIIIa). Зняття захисту з X3 призводить до сполуки формули (XXI). Потім сполука формули (XXI) може бути циклізована реакцією транскарбамілювання з утворенням сполуки формули (XIII). Заключне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури або після алкілювання карбамату та/або заміщення кільця A, або ні, призводить до сполуки формули (I).

Схема J



На наведений вище реакційній Схемі J захист групи X1 сполуки формули (VI) можна виконати за допомогою бензилхлориду в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід або ацетонітрил, та основи, такої як карбонат цезію або карбонат калію, за кімнатної

температури або за підвищеної температури.

У наведеній вище реакції між сполукою формули (XXXVII) та сполукою формули (XXXVIII), відхідна група Lg_1 у кращому варіанті означає атом галогену, такий як хлор, бром або йод. Таку реакцію заміщення атома галогену можна здійснити в умовах металорганічного крос-сполучення, таких як умови реакції Сузукі, використовуючи паладієві каталізатори, такі як, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), в комбінації з 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбифенілом (Xphos) або без нього, за наявності ортофосфата калію в суміші розчинників, такий як, наприклад, 1,4-діоксан/вода, при підвищеній температурі, такий як, наприклад, 110 °C, або в умовах мікрохвильового опромінення, або ні.

Підходящі сполуки формули (XXXVIII) можуть бути або придбані комерційно, або отримані за допомогою різних реакцій, що включають стадії введення і зняття селективного захисту, що відомі фахівцям у цій галузі. Для синтезу сполук формули (XXXVIII) може знадобитися етап борилування.

На наведеній вище реакційній схемі алкілювання сполуки формули (XXXIX) можна виконати з використанням (2-брометокси)(трет-бутил)диметилсилану в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід, і основи, такої як гідрид натрію, за 0 °C або за кімнатної температури.

Зняття захисту з X_1 у сполучі формули (XL) можна здійснити за допомогою газоподібного водню за наявності Pd/C у розчиннику, такому як EtOH, за кімнатної температури.

Алкілювання сполуки формули (XLI) сполукою формули (XIX) можна виконати в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід або ацетонітрил, і за наявності основи, такої як карбонат цезію або карбонат калію, за підвищеної температури, такої як 120 °C.

Підходящі сполуки формули (XIX) можуть бути придбані комерційно або отримані за допомогою реакції сполуки формули (XVIII) з CbzCl та гідроксидом натрію у воді як розчинником. Альтернативно, сполука формули (XIX) може бути отримана за допомогою введення Lg_2 у сполуку формули (XVIIIa).

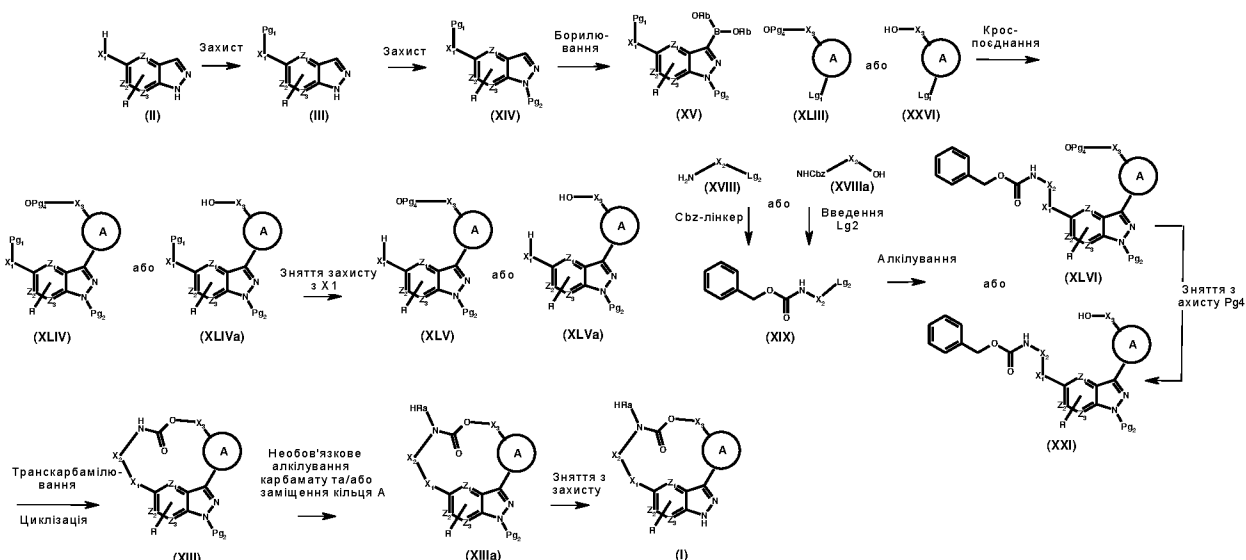
Зняття захисту X_3-OPg_4 у сполучі формули (XLII) можна здійснити за допомогою TBAF у розчиннику, такому як ТГФ, за кімнатної температури.

Транскарбамілювання сполуки формули (XXI) з отриманням макроциклу формули (XIII) можна виконати з використанням карбонату калію або карбонату цезію, або гідроксиду калію в розчиннику, такому як ацетонітрил, за температури в діапазоні від КТ до температури дефлегмації розчинника, або з використанням гібриду натрію в сухому розчиннику, такому як толуол, за температури від 0 °C до температури дефлегмації розчинника, або в умовах мікрохвильового опромінення, або ні.

Заключне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури в кислому середовищі або після алкілювання карбамату та/або заміщення кільця А, або ні, призводить до отримання кінцевої сполуки формули (I).

Альтернативно, сполуки формули (I) можна отримати як показано на загальній Схемі К нижче, де конденсовану піразолоструктуру формули (II) перетворюють в захищену сполуку формули (III). Групу NH конденсованої піразолоструктури можна захистити з отриманням сполуки формули (XIV). Цю сполуку формули (XIV) можна перетворити на боронову кислоту (або боронатний ефір) формули (XV). Сполуку формули (XV) можна піддати поєднанню за реакцією металоорганічного крос-сполучення, такою як реакція сполучення Сузукі, з (гетеро-)арилом формули (XLIII) або формули (XXVI), утворюючи сполуку формули (XLIV) або сполуку формули (XLIVa). Зняття захисту з X_1 призводить до сполуки формули (XLV) або сполуки формули (XLVa). Сполука формули (XLV) або сполука формули (XLVa) може бути алкілована проміжною сполукою формули (XIX), що містить карбаматну групу, що призводить до сполуки формули (XLVI) або сполуки формули (XXI). Зняття захисту X_3-OPg_4 у сполучі формули (XLVI) призводить до сполуки формули (XXI). Потім сполука формули (XXI) може бути циклізована реакцією транскарбамілювання з утворенням сполуки формули (XIII). Заключне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури або після алкілювання карбамату та/або заміщення кільця А, або ні, призводить до сполуки формули (I).

Схема К



На наведеній вище реакційній Схемі К борилування конденсованої піразолоструктури сполуки формули (XIV) для отримання сполуки формули (XV) може здійснюватися за допомогою іридієвого каталізатора та біс(пінаcolato)дибору в розчиннику, такому як TBME.

У наведеній вище реакції між сполукою формули (XV) та сполукою формули (XIII) або сполукою формули (XXVI) відхідна група Lg_1 у кращому варіанті означає атом галогену, такий як хлор, бром або йод. Таку реакцію заміщення атома галогену можна провести в умовах реакції крос-сполучення, таких як умови реакції Сузукі, використовуючи паладієві каталізатори, такі як, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), в комбінації з 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфенілом (Xphos), за наявності ортофосфата калію в суміші розчинників, такий як, наприклад, 1,4-діоксан/вода, при підвищеній температурі, такий як, наприклад, 90 °C, або в умовах мікрохвильового опромінення, або ні.

Зняття захисту з X_1 у сполучі формули (XIV) або у сполучі формули (XIVa) можна здійснити за допомогою реагенту, такого як TBAF у розчиннику, такому як ТГФ, за кімнатної температури.

На наведеній вище реакційній схемі алкілювання сполуки формули (XIV) або сполуки формули (XIVa) сполукою формули (XIX) можна виконати в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід або ацетонітрил, і за наявності основи, такої як карбонат цезію або карбонат калію, за підвищеної температури, такої як 50 °C. Підходящі сполуки формули (XIX) можуть бути придбані комерційно або отримані за допомогою реакції сполуки формули (XVIII) з CbzCl та гідроксидом натрію у воді як розчинником. Альтернативно, сполука формули (XIX) може бути отримана за допомогою введення Lg_2 у сполуку формули (XVIIIa).

Зняття захисту X_3-OPg_4 у сполучі формули (XIV) можна здійснити за допомогою таких умов, як карбонат калію в розчиннику, такому як MeOH, за кімнатної температури.

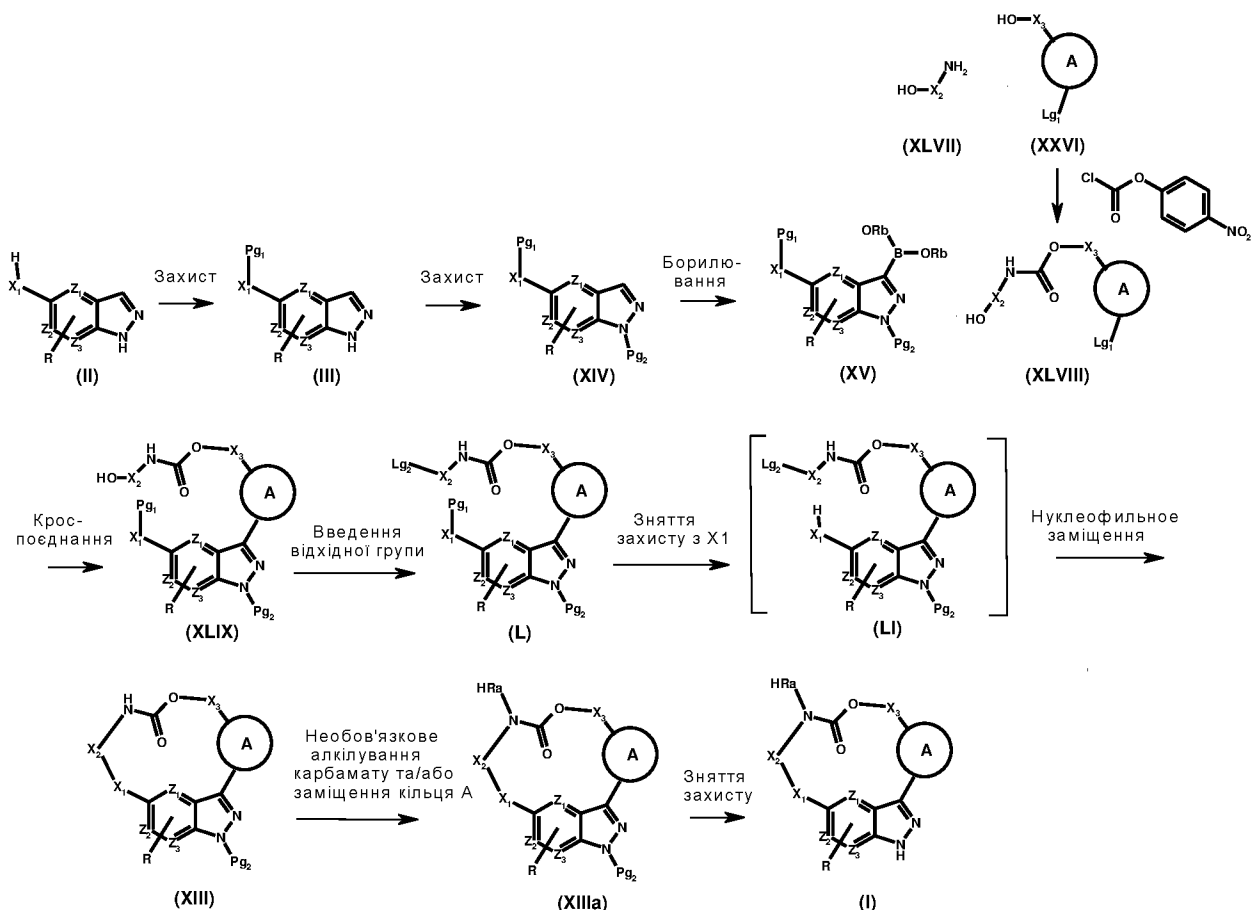
Транскарбамілювання сполуки формули (XXI) з отриманням макроциклу формули (XIII) можна виконати з використанням карбонату калію або карбонату цезію, або гідроксиду калію в розчиннику, такому як ацетонітрил, за температури в діапазоні від КТ до температури дефлегмації розчинника, або з використанням гідриду натрію в сухому розчиннику, такому як толуол, за температури від 0 °C до температури дефлегмації розчинника, або в умовах мікрохвильового опромінення, або ні.

Заключне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури в кислому середовищі або після алкілювання карбамату та/або заміщення кільця A, або ні, призводить до отримання кінцевої сполуки формули (I).

Альтернативно, сполуки формули (I) можна отримати як показано на загальній Схемі L нижче, де конденсовану піразолоструктуру формули (II) перетворюють в захищену сполуку формули (III). Групу NH конденсованої піразолоструктури можна захистити з отриманням сполуки формули (XIV). Цю сполуку формули (XIV) можна перетворити на боронову кислоту (або боронатний ефір) формули (XV). Сполуку формули (XV) можна піддати поєднанню в реакції крос-сполучення, такий як реакція сполучення Сузукі, з

- (гетеро-)арилом формули (XLVIII), утворюючи сполуку формули (XLIX). Введення відхідної групи В Х2 призводить до сполуки формули (L). Зняття захисту з Х1 призводить до сполуки формули (LI). Потім сполуку формули (LI) можна циклізувати за реакцією нуклеофільного заміщення, утворюючи сполуку формули (XIII). Заключне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури або після алкілування карбамату та/або заміщення кільця А, або ні, призводить до сполуки формули (I).

Схема L



10

На наведений вище реакційній Схемі L борилування конденсованої піразолоструктури сполуки формули (XIV) для отримання сполуки формули (XV) може здійснюватися за допомогою іридієвого каталізатора та біс(пінаcolato)дибору в розчиннику, такому як TBME.

15

У наведеній вище реакції між сполукою формули (XV) та сполукою формули (XLVIII), відхідна група Lg_1 у кращому варіанті означає атом галогену, такий як хлор, бром або йод. Таку реакцію заміщення атома галогену можна здійснити в умовах металорганічного крос-сполучення, таких як умови реакції Сузукі, використовуючи паладієві каталізатори, такі як, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), в комбінації з 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбифенілом (Xphos) або без нього, за наявності ортофосфата калію в суміші розчинників, такий як, наприклад, 1,4-діоксан/вода, при підвищеній температурі, такий як, наприклад, 90 °C, або в умовах мікрохвильового опромінення, або ні.

20

25

Сполуку формули (XLVIII) можна отримати за реакцією спирту формули (XXVI), хлорформіату, такого як нітро-фенілхлорформіат, та аміну формули (XLVII).

Введення відхідної групи в Х2, такої як мезилат, у сполуці формули (XLIX) може бути виконано з використанням мезилхлориду за наявності основи, такої як триметиламін, у розчиннику, такому як ДХМ, за кімнатної температури та призводить до сполуки формули (I).

30

Зняття захисту з Х1 з отриманням сполуки формули (LI) можна здійснити за допомогою реагенту, такого як TBAF, у розчиннику, такому як ТГФ, за кімнатної температури.

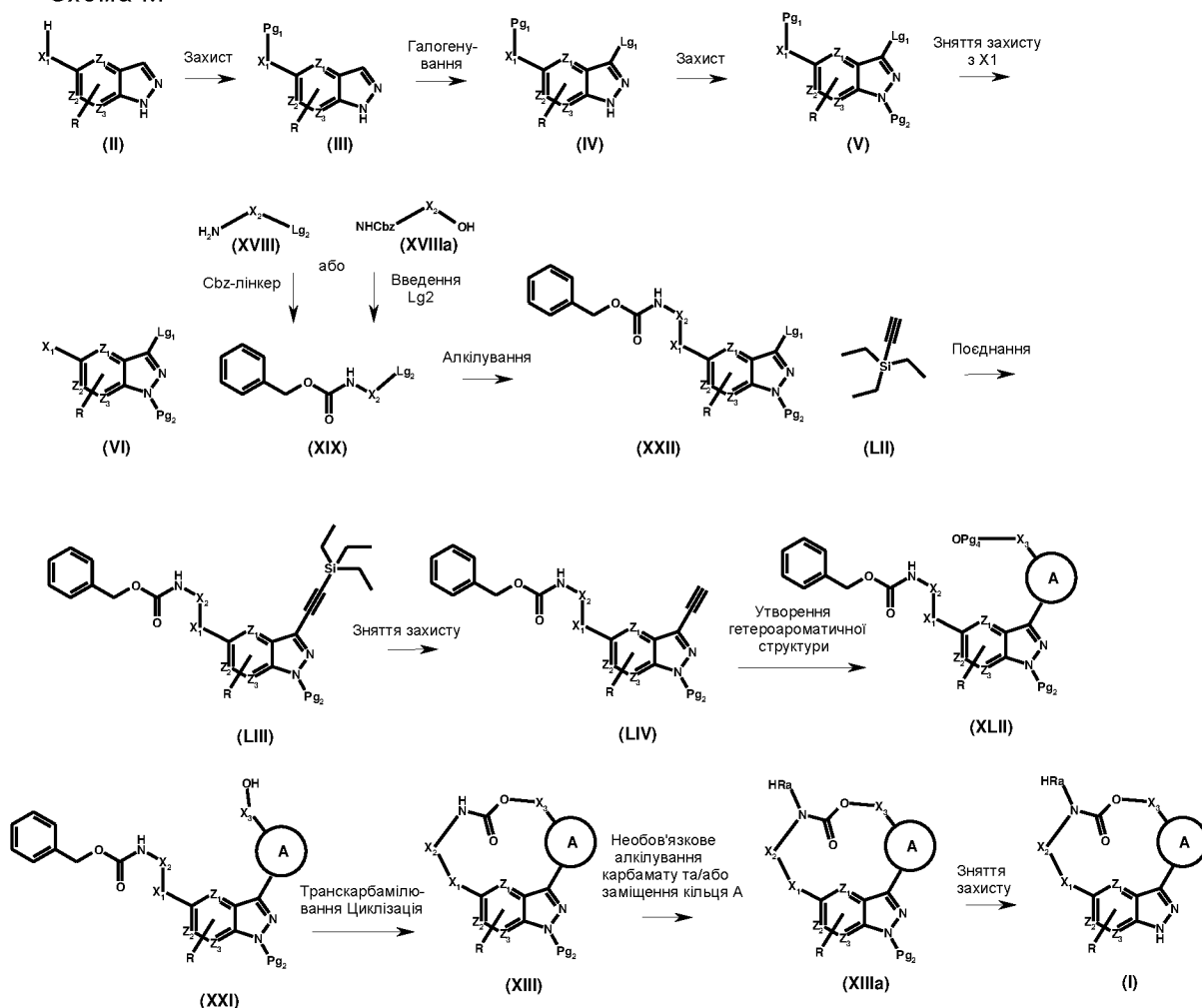
Макроциклізація сполуки формули (LI) за допомогою нуклеофільного заміщення може бути виконана у разі використання карбонату цезію в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід, за підвищеної температури, такої як 80 °C, і призводить до сполуки формули (XIII).

Заключне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури в кислому середовищі або після алкілювання карбамату та/або заміщення кільця А, або ні, призводить до отримання кінцевої сполуки формули (I).

Альтернативно, сполуки формули (I) можна отримати як показано на загальній Схемі М нижче, де конденсовану піразолоструктуру формули (II) перетворюють в захищену сполуку формули (III). Цю сполуку формули (III) можна перетворити на сполуку формули (IV), що містить відхідну групу, на конденсованій піразолоструктурі, а потім у захищену азотом сполуку формули (V). Сполуку формули (V) можна перетворити на селективно захищену конденсовану піразолоструктуру формули (VI), яку потім алкілюють проміжною сполукою формули (XIX), що містить відхідну групу, що призводить до сполуки формули (XXII). Сполука формули (XXII) може бути придбана комерційно або отримана із сполуки формули (XVIII) за допомогою реакції з CbzCl або за допомогою введення відхідної групи Lg2 у сполуку формули (XVIIIa). Сполуку формули (XXII) можна піддати поєднанню в опосередкованій міддю реакції сполучення із захищеним алкіном (LII) з утворенням сполуки формули (LIII).

Зняття захисту з алкіна призводить до сполуки формули (LIV). З алкіну може утворюватися (гетеро-)ароматичне кільце, що призводить до сполуки формули (XLII). Зняття захисту X3-OPg4 призводить до сполуки формули (XXI). Потім сполука формули (XXI) може бути циклізована реакцією транскарбамілювання з утворенням сполуки формули (XIII). Заключне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури або після алкілювання карбамату та/або заміщення кільця А, або ні, призводить до сполуки формули (I).

Схема М



На наведеній вище реакційній Схемі М А означає 5-членну ароматичну циклічну групу, як визначено для формули (а), де А4 означає атом вуглецю і А5 являє собою необов'язково заміщений атом вуглецю.

5 На наведеній вище реакційній схемі алкілювання сполуки формули (VI) сполукою формули (XIX) можна виконати в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід або ацетонітрил, і за наявності основи, такої як карбонат цезію або карбонат калію, за підвищеної температури, такої як 120 °С.

10 Підходящі сполуки формули (XIX) можуть бути придбані комерційно або отримані за допомогою реакції сполуки формули (XVIII) з CbzCl та гідроксидом натрію у воді як розчинником. Альтернативно, сполука формули (XIX) може бути отримана за допомогою введення Lg2 у сполуку формули (XVIIIa).

15 У наведеній вище реакції між сполукою формули (XXII) та сполукою формули (LII) відхідна група Lg₁ у кращому варіанті означає атом галогену, такий як хлор, бром або йод. Таку реакцію заміщення атома галогену можна здійснити в умовах застосування паладієвих каталізаторів, таких як, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), у комбінації з CuI або без нього, за наявності тріетиламіну в розчиннику, такому як наприклад, ТГФ, за підвищеної температури, такої як, наприклад, 80 °С.

20 Зняття захисту з алкіну можна здійснити за допомогою TBAF у розчиннику, такому як ТГФ, за кімнатної температури з отриманням сполуки формули (LIV).

Утворення гетероароматичного кільця з отриманням сполуки формули (XLII) можна здійснити за допомогою реакції з реагентом, таким як трет-бутил-(3-нітропропокси)-дифенілсилан, за наявності PhNCO та триметиламіну, у розчиннику, такому як ТГФ, за підвищеної температури, такої як 80 °С.

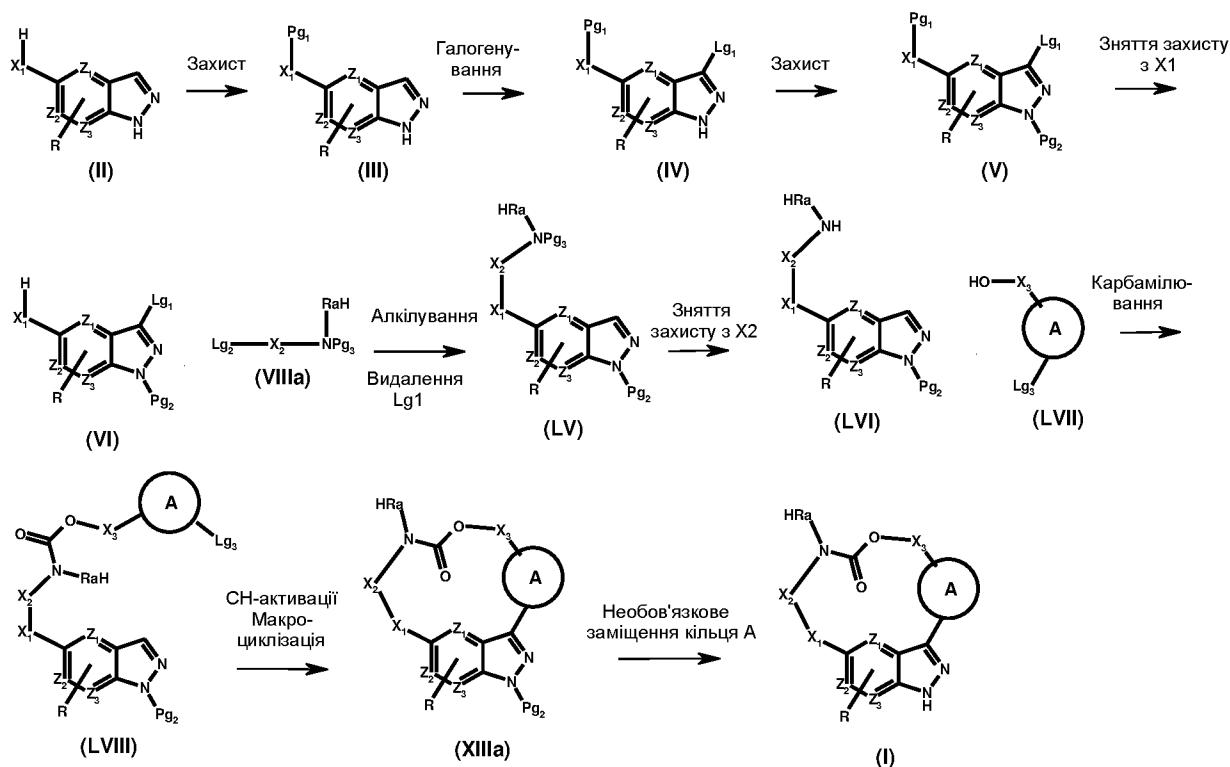
25 Зняття захисту Х3-OPg4 у сполуці (XLII) можна здійснити за допомогою TBAF у розчиннику, такому як ТГФ, за кімнатної температури з отриманням сполуки формули (XXI).

30 Транскарбамілювання сполуки формули (XXI) з отриманням макроциклу формули (XIII) можна виконати з використанням карбонату калію або карбонату цезію, або гідроксиду калію в розчиннику, такому як ацетонітрил, за температури в діапазоні від КТ до температури дефлегмації розчинника, або з використанням гідриду натрію в сухому розчиннику, такому як толуол, за температури від 0 °С до температури дефлегмації розчинника, або в умовах мікрохвильового опромінення, або ні.

35 Заключне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури в кислому середовищі або після алкілювання карбамату та/або заміщення кільця А, або ні, призводить до отримання кінцевої сполуки формули (I).

Альтернативно, сполуки формули (I) можна отримати як показано на загальній Схемі N нижче, де конденсовану піразолоструктуру формули (II) перетворюють в захищену сполуку формули (III). Цю сполуку формули (III) можна перетворити на сполуку формули (IV), що містить відхідну групу, на конденсованій піразолоструктурі, а потім у захищену азотом сполуку формули (V). Сполуку формули (V) можна перетворити в селективно захищену конденсовану піразолоструктуру формули (VI). Сполука формули (VI) алкілується сполукою формули (VIIIa) з утворенням сполуки формули (LV). Зняття захисту Х2-п (Ra)Pg3 призводить до сполуки формули (LVI). Сполуку формули (LVI) можна піддати поєднанню з (гетеро-)ароматичною сполукою формули (LVII) за реакцією з CDI. Потім сполука формули (LVIII) може бути циклізована реакцією активації СН, утворюючи сполуку формули (XIII). Заключне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури або після алкілювання карбамату та/або заміщення кільця А, або ні, призводить до сполуки формули (I).

50 Схема N



На наведеній вище реакційній Схемі N алкілювання сполуки формули (VI) сполукою формули (VIIIa) можна виконати в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід або ацетонітрил, і за наявності основи, такої як карбонат цезію або карбонат калію, за кімнатної температури або за підвищеної температури. Підходящі сполуки формули (VIIIa) можуть бути або придбані комерційно, або отримані за допомогою різних стадій введення і зняття селективного захисту, що відомі фахівцям у цій галузі.

Зняття захисту сполуки формули (LV) можна здійснити за допомогою паладію на деревному вугіллі та газоподібного водню за кімнатної температури в розчиннику, такому як MeOH.

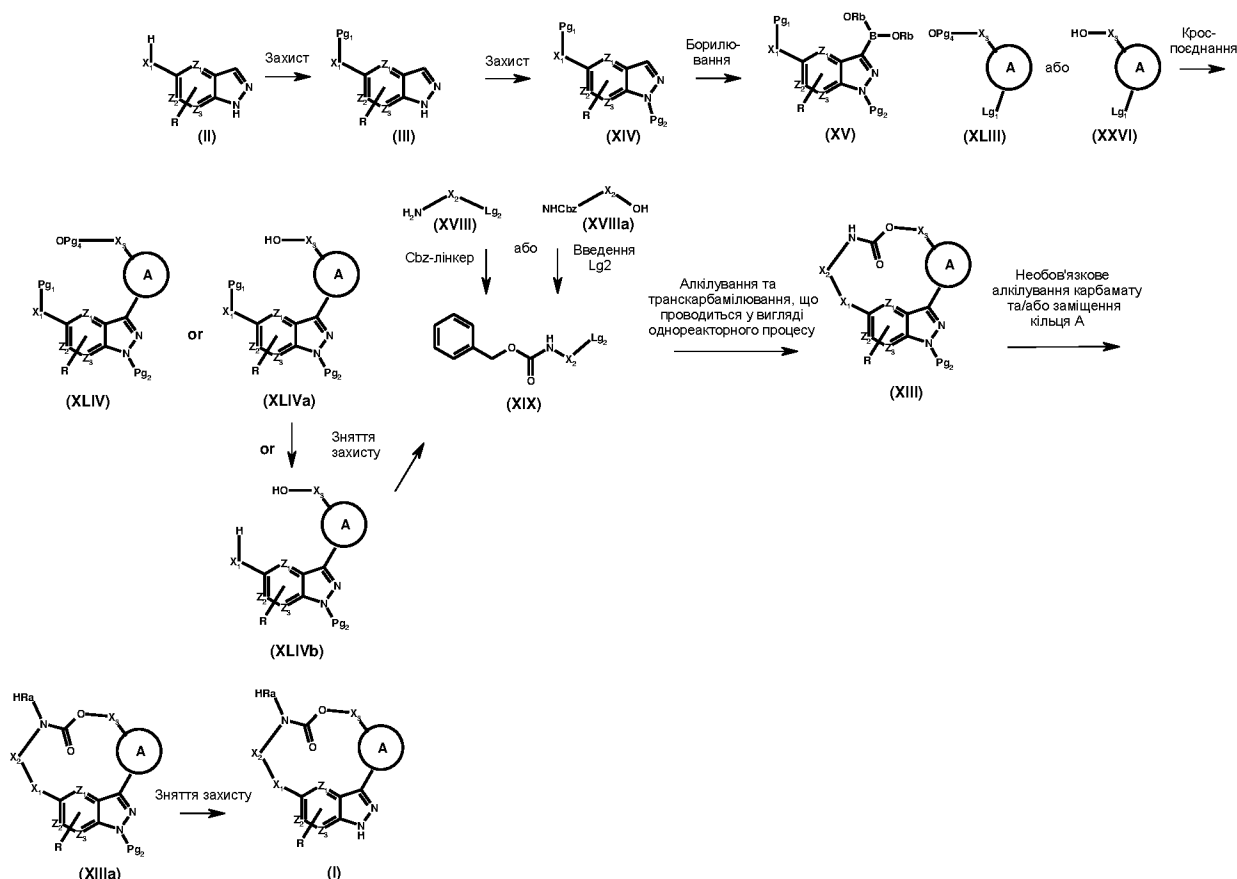
Поєднання (гетеро-)ароматичної частини у формулі (LVI) можна виконати за кімнатної температури з використанням 1,1'-карбонілдіімідазолу та основи, такої як карбонат цезію, у розчиннику, такому як N,N-диметилацетамід.

Замикання кільця за допомогою СН-активації сполуки формули (LVIII) з отриманням макроциклу формули (XIII) можна виконати з використанням *cataCXium*, ацетату паладію й ацетату калію в сухому толуолі в умовах мікрохвильового опромінення за підвищеної температури, такої як 150 °C.

Заключне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури в кислому середовищі або після алкілювання карбамату та/або заміщення кільця A, або ні, призводить до отримання кінцевої сполуки формули (I).

Альтернативно, сполуки формули (I) можна отримати як показано на загальній Схемі О нижче, де конденсовану піразолоструктуру формули (II) перетворюють в захищену сполуку формули (III). Групу NH конденсованої піразолоструктури можна захистити з отриманням сполуки формули (XIV). Цю сполуку формули (XIV) можна перетворити на боронову кислоту (або боронатний ефір) формули (XV). Сполука формули (XV) може бути поєднана за реакцією металоорганічного крос-сполучення, такою як реакція сполучення Сузукі, з (гетеро-)арилом формули (XLIII) або формулою (XXVI), утворюючи сполуку формули (XLIV) або сполуку формули (XLIVa), яку потім можна алкілювати сполукою формули (XIX) і циклізувати реакцією транскарбамілювання, що проводиться як однореакторний процес, утворюючи сполуку формули (XIII). Альтернативно, зі сполуки формули (XLIVa) можна спочатку зняти захист з отриманням сполуки формули (XLIVb), після чого виконати однореакторний процес алкілювання та циклізації. Заключне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури або після алкілювання карбамату та/або заміщення кільця A, або ні, призводить до сполуки формули (I).

Схема О



На наведеній вище реакційній Схемі О борілювання конденсованої піразолоструктури сполуки формули (XIV) для отримання сполуки формули (XV) може здійснюватися за допомогою іридієвого каталізатора та біс(пінаколато)дибору в розчиннику, такому як TBME.

У наведеній вище реакції між сполукою формули (XV) та сполукою формули (XLIII) або сполукою формули (XXVI) відхідна група Lg_1 у кращому варіанті означає атом галогену, такий як хлор, бром або йод. Таку реакцію заміщення атома галогену можна провести в умовах реакції крос-сполучення, таких як умови реакції Сузукі, використовуючи паладієві каталізатори, такі як, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), в комбінації з 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфенілом (Xrphos), за наявності ортофосфата калію в суміші розчинників, такий як, наприклад, 1,4-діоксан/вода, при підвищеній температурі, такий як, наприклад, 90 °C, або в умовах мікрохвильового опромінення, або ні.

Можливо, зняття захисту з X_1 можна здійснити за допомогою TBAF у розчиннику, такому як ТГФ, за такої температури, як кімнатна температура.

Можливо, однореакторний процес алкілювання сполукою формули (XIX) та транскарбамілювання з отриманням макроциклу формули (XIII) можна виконати за допомогою карбонат цезію у розчиннику, такому як ацетонітрил, за температури від КТ до 80 °C.

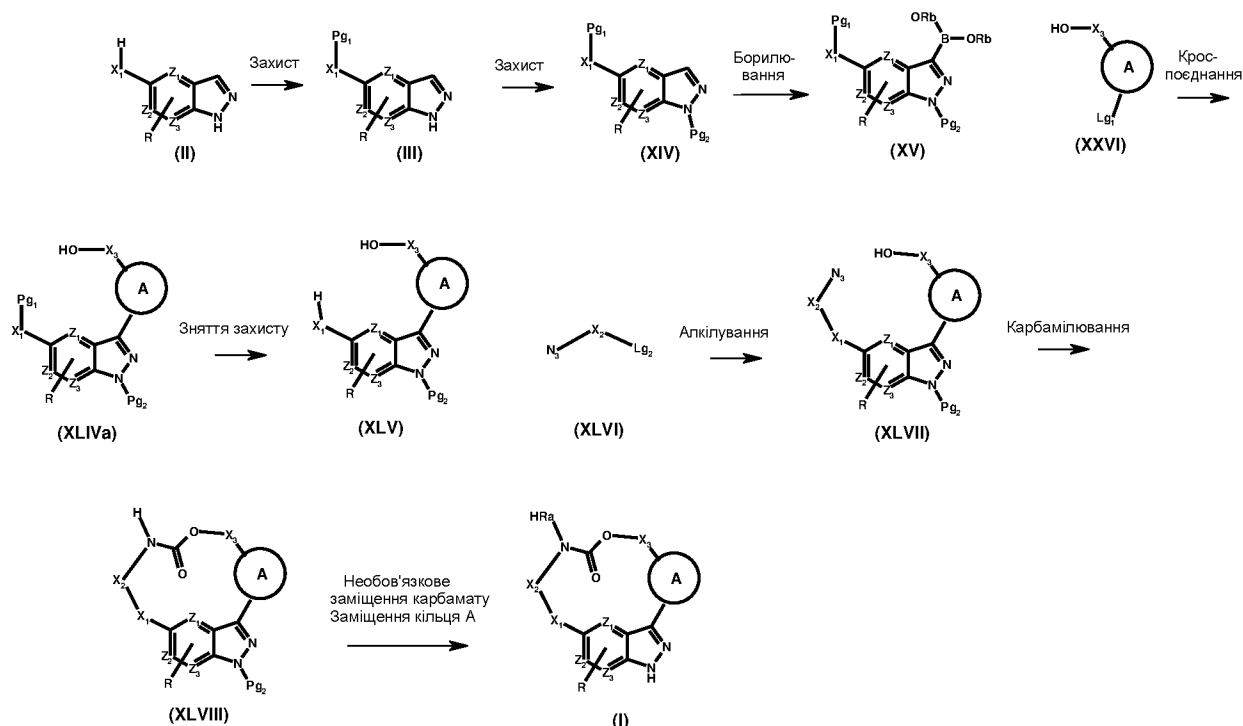
Заключне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури в кислому середовищі або після алкілювання карбамату та/або заміщення кільця А, або ні, призводить до отримання кінцевої сполуки формули (I).

Альтернативно, сполуки формули (I) можна отримати як показано на загальній Схемі Р нижче, де конденсовану піразолоструктуру формули (II) перетворюють в захищену сполуку формули (III). Групу NH конденсованої піразолоструктури можна захистити з отриманням сполуки формули (XIV). Цю сполуку формули (XIV) можна перетворити на боронову кислоту (або боронатний ефір) формули (XV). Сполуку формули (XV) можна піддати поєднанню за реакцією металоорганічного крос-сполучення, такою як реакція сполучення Сузукі, з (гетеро-)арилом формули (XXVI), утворюючи сполуку формули (XLIVa), яку потім можна алкілювати сполукою формули (XLVI) і циклізувати за

допомогою реакції карбамілювання з утворенням сполуки формули (XLVIII). Заключне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури або після алкілювання карбамату та/або заміщення кільця А, або ні, призводить до сполуки формули (I).

Схема Р

5



На наведеній вище реакційній Схемі Р борилування конденсованої піразолоструктури сполуки формули (XIV) для отримання сполуки формули (XV) може здійснюватися за допомогою іридієвого каталізатора та біс(пінаcolato)дибору в розчиннику, такому як TBME.

У наведеній вище реакції між сполукою формули (XV) та сполукою формули (XXVI) відхідна група Lg_1 у кращому варіанті означає атом галогену, такий як хлор, бром або йод. Таку реакцію заміщення атома галогену можна провести в умовах реакції крос-сполучення, таких як умови реакції Сузукі, використовуючи паладієві каталізатори, такі як, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), в комбінації з 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбифенілом (Xphos), за наявності ортофосфата калію в суміші розчинників, такий як, наприклад, 1,4-діоксан/вода, при підвищеній температурі, такий як, наприклад, 90 °C, або в умовах мікрохвильового опромінення, або ні.

Алкілювання сполуки формули (XLV) сполукою формули (XLVI) можна здійснити за допомогою карбонату цезію в розчиннику, такому як ацетонітрил, за температури від КТ до 80 °C.

Карбамілювання сполуки формули (XLVIII) можна здійснити за допомогою реагенту, такого як CDI, $COCl_2$, CO_2 або CO.

Заключне зняття захисту з азоту конденсованої піразолоструктури в кислому середовищі або після алкілювання карбамату та/або заміщення кільця А, або ні, призводить до отримання кінцевої сполуки формули (I).

ПРИКЛАДИ

Назви сполук винаходу за номенклатурою IUPAC генерували з використанням такого програмного забезпечення:

Версія продукту: MarvinSketch 18.3.0

Дата збірки: 2018-01-26

Внутрішній ідентифікатор збірки: 18.3.0-7913

Операційна система: amd64 Windows 10.10.0

Кодування символів: windows-1252

Мова Java: Jeroen Frijters Java 1.8.0

Пам'ять: загальна 43,8 М, вільна 10,0 М

Середовище: Application

Версія. Net: v2.0.50727

Версія IKVM: 8.10.1.2

5 Версія API збірки JChem.NET: 18.3.07913

Версія API файлу JChem.NET: 18.3.0.7913

Версія Marvin.NET: 18.3.0.137

Тип процесу: x64

<http://www.chemaxon.com>

10 У разі розбіжності між зображеними хімічними структурами та відповідними хімічними назвами, зображені хімічні структури слід вважати правильними структурами.

Якщо не обумовлено інше, для отримання сполук, описаних у прикладах, виконували протоколи експериментів, наведені нижче.

15 Якщо не вказано інше, реакційні суміші перемішували магнітною мішалкою за кімнатної температури. Коли органічні розчини "сушили", їх зазвичай сушили над висушальною речовиною, такою як сульфат натрію або сульфат магнію. Коли суміші, розчини та екстракти "концентрували", їх зазвичай концентрували на роторному випарнику при зниженому тиску.

20 Усі проміжні сполуки та наведені як приклади кінцеві сполуки аналізували за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), дотримуючись одного з описаних нижче методів.

РХМС метод А

25 Аналізи проводили на колонці Thermo Scientific Accucore C18 (довжина 50 мм x 2,1 мм в. д., 2,6 мкм) за 35 °С, за швидкості потоку 1,50 мл/хв. Градієнтне елювання виконували сумішами від 95 % (води + 0,1 % мурашиної кислоти)/5 % ацетонітрилу до 5 % (води + 0,1 % мурашиної кислоти)/95 % ацетонітрилу за 1,30 хвилин; отриманий в результаті склад витримували протягом 0,5 хв; потім використовували остаточний склад рухомої фази; від 5 % (води + 0,1 % мурашиної кислоти)/95 % ацетонітрилу до 90 % (води + 0,1 % мурашиної кислоти)/10 % ацетонітрилу за 0,10 хвилин. Об'єм проби, що
30 вводиться, становив 1 мкл. Діапазон МС-сканування і УФ-детектор були налаштовані на відповідно 100-1000 m/z і 190-400 нм.

РХМС метод В

35 Аналізи проводили на колонці Phenomenex Kinetex 00B-4475-AN C18 (довжина 50 мм x 2,1 мм в. д.; частинки 1,7 мкм) за 60 °С, за швидкості потоку 1,5 мл/хв. Градієнтне елювання виконували сумішами від 90 % (води + 0,1 % мурашиної кислоти)/10 % ацетонітрилу до 10 % (води + 0,1 % мурашиної кислоти)/90 % ацетонітрилу за 1,50 хвилин; отриманий в результаті склад витримували протягом 0,40 хв; потім використовували остаточний склад рухомої фази; від 10 % (води + 0,1 % мурашиної кислоти)/90 % ацетонітрилу до 90 % (води + 0,1 % мурашиної кислоти)/10 % ацетонітрилу за 0,10 хвилин. Об'єм проби, що вводиться, становив 2 мкл у випадку автоматичного дозатора/інжектора Agilent або 5 мкл у випадку інжектора GERSTEL MPs. Діапазон МС-сканування і ДМД-детектор були налаштовані на відповідно 100-800 m/z і 190-400 нм.

РХМС метод С

45 Аналізи проводили на колонці YMC pack ODS-AQ C18 (довжина 50 мм x 4,6 мм в. д.; розмір частинок 3 мкм) за 35 °С, за швидкості потоку 2,6 мл/хв. Градієнтне елювання виконували сумішами від 95 % (води + 0,1 % мурашиної кислоти)/5 % ацетонітрилу до 5 % (води + 0,1 % мурашиної кислоти)/95 % ацетонітрилу за 4,8 хв; отриманий в результаті склад витримували протягом 1,0 хв; потім від 5 % (води + 0,1 % мурашиної
50 кислоти)/95 % ацетонітрилу до 95 % (води + 0,1 % мурашиної кислоти)/5 % ацетонітрилу за 0,2 хв. Стандартний об'єм проби, що вводиться, становив 2 мкл. Діапазони сканування були встановлені на 190-400 нм для УФ-ФДМ-детектора і 100-1400 m/z для ВП-РХМС-детектора. Загальний час хроматографування: 6,2 хв.

РХМС метод D

55 Аналізи проводили на колонці Phenomenex Kinetex C18 (довжина 50 мм x 2,1 мм в. д.; розмір частинок 2,6 мкм) за 35 °С, за швидкості потоку 0,7 мл/хв. Градієнтне елювання виконували сумішами від 95 % (води + 50 мМ ацетат амонію)/5 % ацетонітрилу до 5 % (води + 50 мМ ацетат амонію)/95 % ацетонітрилу за 4,8 хв; отриманий в результаті склад витримували протягом 1,0 хв; потім від 5 % (води + 50 мМ ацетат амонію)/95 % ацетонітрилу до 95 % (води + 50 мМ ацетат амонію)/5 % ацетонітрилу за 0,2 хв.
60

Стандартний об'єм проби, що вводиться, становив 2 мкл. Діапазони сканування були встановлені на 190-400 нм для УФ-ФДМ-детектора і 100-1400 m/z для МС-детектора. Загальний час хроматографування: 6,2 хв.

РХМС метод Е

- 5 Аналізи проводили на колонці YMC pack ODS-AQ C18 (довжина 50 мм х 4,6 мм в. д.; розмір частинок 3 мкм) за 35 °С, за швидкості потоку 2,6 мл/хв. Градієнтне елюювання виконували сумішами від 95 % (води + 0,1 % мурашиної кислоти)/5 % ацетонітрилу до 5 % (води + 0,1 % мурашиної кислоти)/95 % ацетонітрилу за 4,8 хв; отриманий в результаті склад витримували протягом 1,0 хв; потім від 5 % (води + 0,1 % мурашиної кислоти)/95 % ацетонітрилу до 95 % (води + 0,1 % мурашиної кислоти)/5 % ацетонітрилу за 0,2 хв. Стандартний об'єм проби, що вводиться, становив 2 мкл. Діапазони сканування були встановлені на 190-400 нм для УФ-ФДМ-детектора і 100-1400 m/z для МС-детектора.

РХМС метод F

- 15 Аналітичну ВЕРХ проводили на колонці x-Select CSH C18 XP (2,5 мкм 30 х 4,6 мм в. д.), елюючи 0,1 % розчином мурашиної кислоти у воді (розчинник А) і 0,1 % розчином мурашиної кислоти в ацетонітрилі (розчинник В) з використанням такого градієнта елюювання: 0-3 хв: від 5 % до 100 % В, 3-4 хв: 100 % В, за швидкості потоку 1,8 мл/хв за 40 °С. Мас-спектри (МС) реєстрували на мас-спектрометрі Waters ZQ (сканування в діапазоні 200-900 а. о. м.) з використанням електророзпилювальної іонізації в режимі позитивно заряджених іонів [ES + з отриманням [M + H]⁺ молекулярних іонів] або електророзпилювальної іонізації в режимі негативно заряджених іонів [ES-з отриманням [M-H]⁻ молекулярних іонів] при напрузі на конусі 20 В.

РХМС метод G

- 25 Аналітичну ВЕРХ проводили на колонці x-Select CSH C18 XP (2,5 мкм 30 х 4,6 мм в. д.), елюючи 2 г/л водн. розчином (NH₄)₂CO₃ (розчинник А) і ацетонітрилом (розчинник В) з використанням такого градієнта елюювання: 0-3 хв: від 5 % до 100 % В, 3-4 хв: 100 % В, за швидкості потоку 1,8 мл/хв за 40 °С. Мас-спектри (МС) реєстрували на мас-спектрометрі Waters ZQ (сканування в діапазоні 200-900 а. о. м.) з використанням електророзпилювальної іонізації в режимі позитивно заряджених іонів [ES + з отриманням [M + H]⁺ молекулярних іонів] або електророзпилювальної іонізації в режимі негативно заряджених іонів [ES-з отриманням [M-H]⁻ молекулярних іонів] при напрузі на конусі 20 В.

РХМС метод H

- 35 Аналітичну ВЕРХ проводили на колонці x-Select CSH C18 XP (2,5 мкм 30 х 4,6 мм в. д.), елюючи 0,1 % розчином мурашиної кислоти у воді (розчинник А) і 0,1 % розчином мурашиної кислоти в ацетонітрилі (розчинник В) з використанням такого градієнта елюювання: 0-4 хв: від 0 % до 50 % В, за швидкості потоку 1,8 мл/хв за 40 °С. Мас-спектри (МС) реєстрували на мас-спектрометрі Waters ZQ (сканування в діапазоні 200-900 а. о. м.) з використанням електророзпилювальної іонізації в режимі позитивно заряджених іонів [ES + з отриманням [M+H]⁺ молекулярних іонів] або електророзпилювальної іонізації в режимі негативно заряджених іонів [ES-з отриманням [M-H]⁻ молекулярних іонів] при напрузі на конусі 20 В.

РХМС метод I

- 45 Аналітичну ВЕРХ проводили на колонці x-Select CSH C18 XP (2,5 мкм 30 х 4,6 мм в. д.), елюючи 0,1 % розчином мурашиної кислоти у воді (розчинник А) і 0,1 % розчином мурашиної кислоти в ацетонітрилі (розчинник В) з використанням такого градієнта елюювання: 0-4 хв: від 40 % до 100 % В, 4-5 хв: 100 % В, за швидкості потоку 1,8 мл/хв за 40 °С. Мас-спектри (МС) реєстрували на мас-спектрометрі Waters ZQ (сканування в діапазоні 200-900 а. о. м.) з використанням електророзпилювальної іонізації в режимі позитивно заряджених іонів [ES + з отриманням [M+H]⁺ молекулярних іонів] або електророзпилювальної іонізації в режимі негативно заряджених іонів [ES-з отриманням [M-H]⁻ молекулярних іонів] при напрузі на конусі 20 В.

РХМС метод J

- 55 Аналітичну ВЕРХ проводили на колонці x-Select CSH C18 XP (2,5 мкм 30 х 4,6 мм в. д.), елюючи 0,1 % розчином мурашиної кислоти у воді (розчинник А) і 0,1 % розчином мурашиної кислоти в ацетонітрилі (розчинник В) з використанням такого градієнта елюювання: 0-6 хв: від 5 % до 100 % В, 6-7 хв: 100 % В, за швидкості потоку 1,8 мл/хв за 40 °С. Мас-спектри (МС) реєстрували на мас-спектрометрі Waters ZQ (сканування в діапазоні 200-900 а. о. м.) з використанням електророзпилювальної іонізації в режимі

позитивно заряджених іонів [ES + з отриманням [M+H]⁺ молекулярних іонів] або електророзпилювальної іонізації в режимі негативно заряджених іонів [ES-з отриманням [M-H]⁻ молекулярних іонів] при напрузі на конусі 20 В.

Хіральну аналітичну НКФХ проводили на колонці Whelk O1 (R, R) (1,8 мкм 100 x 4,6 мм в. д.), елюючи сумішшю CO₂/метанол (70/30) за швидкості потоку 2,5 мл хв за 35°C.

Всі наведені як приклади кінцеві сполуки аналізували за допомогою протонного ЯМР.

Спектри ¹H ЯМР або записували в CDCl₃, d6-DMCO, або CD₃OD на спектрометрі Bruker Avance 400 МГц, або записували на спектрометрі Bruker Ultrashield AV300 МГц з 5 мм зондом Bruker BBI 1H/D-Bb Z-GRD, використовуючи пристрій для зміни зразків BACS-60, і реєстрували за допомогою програмного забезпечення Bruker Topspin 2.1. Хімічні зрушення наведені в мільйонних частках (м. ч.) щодо залишкового протонного розчинника (7,26 м. ч. для CDCl₃, 2.50 м. ч. для d6-DMCO і 3.31 м. ч. для CD₃OD). Для спектрів ¹H ЯМР в дужках вказані мультиплетність, постійні спин-спінової взаємодії в герцах і число протонів. Скорочення, застосовані до даних ЯМР, такі: s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квадруплет, m = мультиплет, br s = широкий синглет.

Альтернативно, запис спектрів ¹H-ЯМР проводили на спектрометрі Bruker Avance III 500 МГц, використовуючи DMCO-d6 (гексадейтеродиметилсульфоксид) або CDCl₃ (дейтерохлороформ) як розчинник. Дані ¹H-ЯМР наведені у формі дельта-значень, виражених у мільйонних частках (м. ч.), з використанням залишкового піку розчинника (2.50 м. ч. для DMCO-d6 і 7.26 м. ч. для CDCl₃) як внутрішній стандарт. Структури розщеплення позначені наступним чином: s (синглет), 2s (2x синглет), d (дублет), 2d (2x дублет), t (триплет), 2t (2x триплет), q (квартет), 2q (2x квартет), quint (квінтет), sept (септет), m (мультиплет), 2m (2x мультиплет), brs (широкий синглет), brd (широкий дублет), brt (широкий триплет), brq (широкий квартет), brm (широкий мультиплет), vbrs (дуже широкий синглет), dd (дублет дублетів), td (триплет дублетів), dt (дублет триплетів), dq (дублет квартету), ddd (дублет дублету дублетів), dm (дублет мультиплетів), tm (триплет мультиплетів), qm (квартет мультиплетів).

Скорочення:

У цій заявці використовуються такі скорочення:

Ph = феніл
Ac = ацетат
Bn = бензил
t-Bu = трет-бутил
n-Bu = лінійний бутил
Me = метил
Et = етил
Pr = пропіл
iPr = ізопропіл
Bu = бутил
TMS = триметилсиліл
TBS = трет-бутилдиметилсиліл
ТФО = трифтороцтова кислота
i-Pr₂NEt або DIPEA = N,N-діізопропілетиламін
TEA = триетиламін
DMAP = 4-диметиламінопіридин
Pd/C = паладій на вугіллі
KOH = гідроксид калію
NaOH = гідроксид натрію
LiOH = гідроксид літію
Ar = аргон
N₂ = азот
H₂ = водень
LAH = алюмогідрид літію
Boc = трет-бутоксикарбоніл
Cbz = карбоксибензил
LDA = діізопропіламід літію
NBS = N-бромсукцинімід
NIS = N-йодсукцинімід
ACN = ацетонітрил
PTSA = е-толуолсульфонова кислота

ТГФ = тетрагідрофуран

ДХМ = дихлорметан

ДМФА = N,N- диметилформамід

АА = оцтова кислота

5 ТВМЕ = простий метил-трет- бутиловий ефір

Hept = гептан

EtOAc = етилацетат

DHP = 3,4-дигідро-2H-піран

THP = тетрагідропіран

10 TBAF = фторид тетрабутиламонію

cataCXium = ді(1-адамантил)-н-бутилфосфін

XPhos = 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-тріізопропілбіфеніл

drpf = 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен

мас.% = % вміст за масою

15 e. e. = енантіомерний надлишок

хв = хвилина(хвилини)

год = година(години)

л = літр(літри)

мл = мілілітр(мілілітри)

20 мкл = мікролітр(мікролітри)

г = грам(грами)

мг = міліграм(міліграми)

моль = моль(молі)

ммоль = мілімоль(мілімолі)

25 КТ = кімнатна температура

t_R = час утримання

насич. = насичений

водн. = водний

ТШХ = тонкошарова хроматографія

30 ВЕРХ = високоефективна рідинна хроматографія

RX/МС = рідинна хроматографія/мас-спектрометрія

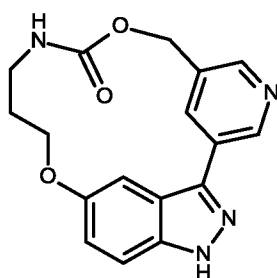
МС або Мас. Спектр. = мас-спектрометрія

ЯМР = ядерний магнітний резонанс

м. ч. = мільйонні частки

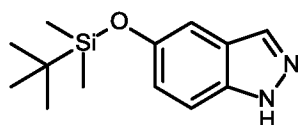
35

Приклад 1: 7-метил-8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.12,6.018,21]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



40

Приклад 1 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній Схемі А. Отримання проміжної сполуки 1: 5-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1H-індазол



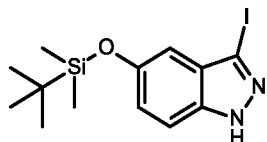
45

1H-індазол-5-ол (19 г, 141,643 ммоль) розчиняли в 425 мл ДХМ, потім додавали імідазол (11,572 г, 169,972 ммоль) і трет-бутилхлордиметилсилан (23,485 г, 155,807 ммоль), і суміш перемішували за КТ протягом 16 годин. Додавали насичений розчин

NaHCO₃, і реакційну суміш екстрагували за допомогою ДХМ (2х). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші Hept/EtOAc (від 100:0 до 70:30). Цільові фракції об'єднували та концентрували при зниженому тиску з отриманням 5-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1H-індазолу 1 у вигляді помаранчево-рожевої твердої речовини.

РХМС метод А: [M + H]⁺ = 249.0, t_R = 0.997 хв

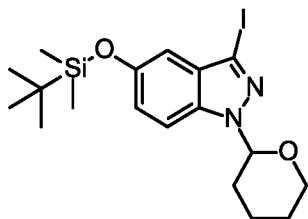
Отримання проміжної сполуки 2: 5-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-йод-1H-індазол



5-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-йод-1H-індазол 1 (20 г, 80,515 ммоль) розчиняли в 240 мл ДХМ, додавали N-йодсукцинімід (19,021 г, 84,541 ммоль), і суміш перемішували за КТ протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли ДХМ і додавали насичений розчин NaHCO₃. Два шари розділяли і водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (2х). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням сирого продукту, який очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші Hept/EtOAc (від 100:0 до 80:20) як елюент. Цільові фракції об'єднували, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням 5-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-йод-1H-індазолу 2 у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

РХМС метод А: [M + H]⁺ = 374.9, t_R = 1.156 хв

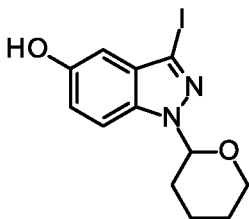
Отримання проміжної сполуки 3: 5-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-йод-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол



До розчину 5-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-йод-1H-індазолу 2 (27,960 г, 74,699 ммоль) в 224 мл ДХМ додавали моногідрат 4-метилбензолсульфонової кислоти (1,421 г, 7,470 ммоль) і 3,4-дигідро-2H-піран (20.490 мл, 224.097 ммоль). Реакційну суміш перемішували за КТ протягом 16 год. Суміш розбавляли ДХМ і додавали насичений розчин NaHCO₃. Два шари розділяли і водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (2х). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Концентрований залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель; гептан/EtOAc, від 100:0 до 95:5). Цільові фракції об'єднували, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням 5-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-йод-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу 3 у вигляді світло-оранжевої олійної речовини.

РХМС метод А: [M + H]⁺ = 458.9, t_R = 1.377 хв

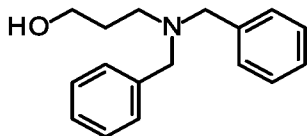
Отримання проміжної сполуки 4: 3-йод-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-5-ол



5-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-йод-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол 3 (10.000 г, 21.814 ммоль) розчиняли в 62 мл ТГФ. Додавали ТВАФ [1М] в ТГФ (32.8 мл, 32.800 ммоль) за 0 °С. Реакційну суміш перемішували за КТ протягом 16 год. Додавали насичений розчин NaHCO_3 і два шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (2х). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , фільтрували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель; гептан/ EtOAc від 100:0 до 60:40). Фракції, що містять цільовий продукт, об'єднували, а розчинник упарювали при зниженому тиску з отриманням 3-йод-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-5-олу 4 у вигляді кремової твердої речовини.

РХМС метод В: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 345.0$, $t_R = 0.767$ хв

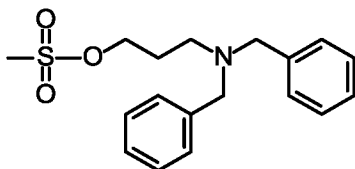
Отримання проміжної сполуки 5: 3-(добензиламіно)пропан-1-ол



До розчину 3-амінопропан-1-олу (5 г, 66.569 ммоль) в 200 мл обережно додавали EtOH , карбонат калію (18.861 г, 136.466 ммоль) і бензилбромід (17.395 мл, 146.452 ммоль), і отриману в результаті суміш перемішували при нагріванні до 70 °С зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміш фільтрували, а фільтрат промивали водою. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2х), а об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням сирого продукту, який очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші Hept/EtOAc (від 100:0 до 80:20) як елюент. Цільові фракції об'єднували, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням 3-(добензиламіно)пропан-1-олу 5 у вигляді жовтуватої олійної речовини.

РХМС метод В: m/z не виявлено, $t_R = 0.248$ хв

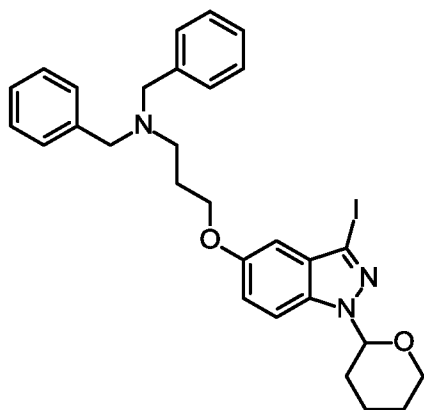
Отримання проміжної сполуки 6: 3-(добензиламіно)пропілметансульфонат



3-(добензиламіно)пропан-1-ол 5 (5.000 г, 19.580 ммоль) розчиняли в 60 мл ДХМ і додавали триетиламін (8.187 мл, 58.740 ммоль). Суміш охолоджували до 0°C і додавали метансульфонілхлорид (1.970 мл, 25.454 ммоль). Суміш перемішували за КТ протягом 16 год. Додавали ДХМ і насичений розчин NaHCO_3 . Два шари розділяли, а суміш екстрагували за допомогою ДХМ (х2). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , фільтрували, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням 3-(добензиламіно)пропілметансульфонату 6 у вигляді жовтої олійної речовини, яку використовували на наступній стадії без очищення.

РХМС метод В: m/z не виявлено, $t_R = 0.380$ хв

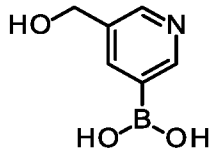
Отримання проміжної сполуки 7: N, N-добензил-3-((3-йод-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-5-іл)окси)пропан-1-амін



3-(дибензиламіно)пропілметансульфонат 6 (сирий, 6.298 г, 18.888 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміду і додавали до суміші 3-йод-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-5-ола 4 (5.000 г, 14.529 ммоль) і карбонату цезію (7.101 г, 21.794 ммоль), що перемішується, в 40 мл N,N- диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували за КТ протягом 30 хв, а потім нагрівали за 85 °С протягом 2 год. Суміш розбавляли EtOAc і додавали воду. Два шари розділяли, а водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (x2). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували, а фільтрат концентрували за зниженого тиску. Сирий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші Hept/EtOAc (від 100:0 до 80:20). Фракції, що містять цільову сполуку, об'єднували, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням N,N-дибензил-3-((3-йод-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-5-іл)окси)пропан-1-аміну 7 у вигляді жовтуватої олійної речовини.

РХМС метод В: [M + H]⁺ = 582.2, t_R = 0.890 хв

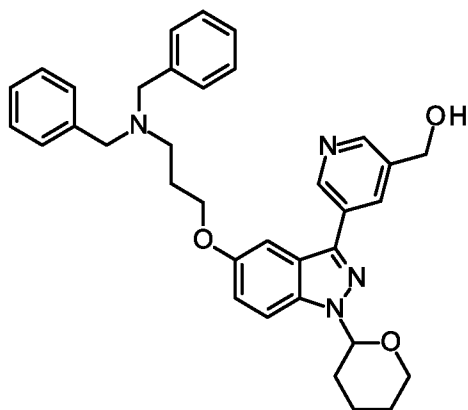
Отримання проміжної сполуки 8: (5-(гідроксиметил)піридин-3-іл)боронова кислота



(5-бромпіридин-3-іл)метанол (3.000 г, 15.956 ммоль), біс(пінаcolato)дибор (4.862 г, 19.147 ммоль) і ацетат калію (4.698 г, 47.868 ммоль) розчиняли в 50 мл 1,4-діоксану. Після дегазування за допомогою N₂ протягом 5 хв, додавали Pd(dppf)Cl₂ * ДХМ (1.303 г, 1.596 ммоль), і реакційну суміш перемішували за 110 °С протягом 4 год. Суміш розбавляли EtOAc і фільтрували через прокладку целіту. Розчинник упарювали при зниженому тиску з отриманням (5-(гідроксиметил)піридин-3-іл)боронової кислоти 8 у вигляді темно-коричневої твердої речовини. Сирий продукт використовували на наступній стадії без очищення.

РХМС метод В: [M + H]⁺ = 154.1, t_R = 0.107 хв

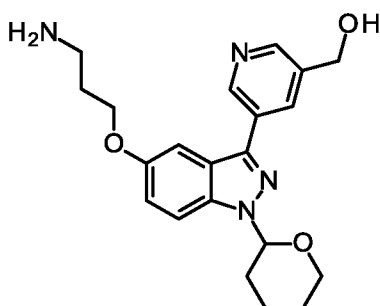
Отримання проміжної сполуки 9: {5-[3-(дибензиламінопропокси)-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-3-іл]-піридин-3-іл}-метанол



Тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (1.411 г, 1.221 ммоль) і XPhos (0.291 г, 0.611 ммоль) додавали до суміші N,N-дибензил-3-((3-йод-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-5-іл)окси)пропан-1-аміну 7 (7.100 г, 12.210 ммоль), (5-(гідроксиметил)піридин-3-іл)боронової кислоти 8 (сира, 8.84 г, 15.873 ммоль) і ортофосфату калію (7.77 г, 36.63 ммоль) в 122.00 мл суміші 1,4-діоксан/Н₂O (3:1). Реакційну суміш дегазували за допомогою N₂ протягом 5 хв і перемішували за 90 °С протягом 16 годин. Суміш розбавляли EtOAc і додавали воду. Два шари розділяли, а водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (х2). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували, а фільтрат концентрували за зниженого тиску. Сирий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші ДХМ:MeOH (від 100:0 до 98:2). Цільові фракції об'єднували, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням {5-[5-(3-дибензиламінопропокси)-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-3-іл]-піридин-3-іл}-метанолу 9 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод В: [M + H]⁺ = 563.3, t_R = 0.749 хв

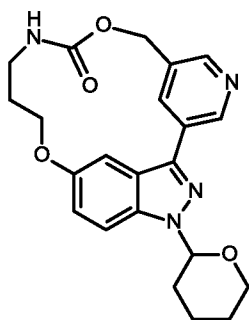
Отримання проміжної сполуки 10: {5-[5-(3-амінопропокси)-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-3-іл]-піридин-3-іл}-метанол



{5-[5-(3-дибензиламінопропокси)-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-3-іл]-піридин-3-іл}-метанол 9 (6.000 г, 10.662 ммоль) розчиняли в 106 мл EtOAc, дегазованого за допомогою N₂. Додавали Pd/C 10 % мас./мас. (6.000 г), і реакційну суміш перемішували в атмосфері H₂ з балона за КТ протягом 66 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту та промивали сумішшю ДХМ:MeOH:DMA (9:1:1). Фільтрат концентрували при зниженому тиску з отриманням сирого продукту, який очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, ДХМ/MeOH/MeOH (NH₃), від 100:0:0 до 90:9:1). Цільові фракції об'єднували, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням {5-[5-(3-амінопропокси)-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-3-іл]-піридин-3-іл}-метанолу 10 у вигляді кремової твердої речовини.

РХМС метод В: [M + H]⁺ = 383.3, t_R = 0.316 хв

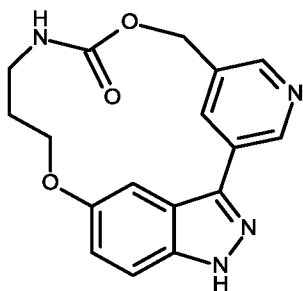
Отримання проміжної сполуки 11: 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетра-цикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



CDI (0.103 г, 0.633 ммоль) додавали до розчину 5-(5-(3-амінопропокси)-1-(тетрагідро-
 2H-піран-2-іл)-1H-індазол-3-іл)піридин-3-іл)метанолу 10 (0.220 г, 0.575 ммоль) в 133 мл
 DMA. Суміш перемішували за КТ протягом 2 годин і за 90 °С протягом 72 годин.
 Реакційну суміш розбавляли EtOAc, охолоджували до 0 °С і додавали насичений розчин
 NaHCO₃. Два шари розділяли, а водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (x2).
 Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували, а фільтрат концентрували за
 зниженого тиску. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель,
 ДХМ:MeOH, від 100:0 до 97.5:2.5). Цільові фракції об'єднували, а розчинник видаляли
 при зниженому тиску з отриманням 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20-
 тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она 11 у
 вигляді безбарвної піни.

РХМС метод В: [M + H]⁺ = 409.1, t_R = 0.753 хв

Отримання прикладу 1: 7-метил-8,14-діокса-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



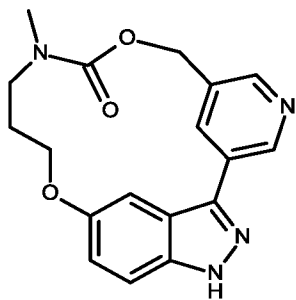
Суміш 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20-
 тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 11
 (0.135 г, 0.331 ммоль) в HCl в 1,4-діоксані [4 Н.] (33 мл) перемішували за КТ протягом 2
 год. Суміш охолоджували до 0 °С, розбавляли ДХМ і обережно гасили насиченим
 розчином NaHCO₃. Два шари розділяли, а водний шар екстрагували за допомогою ДХМ
 (x2). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували, а фільтрат
 концентрували за зниженого тиску. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії
 на силікагелі (ДХМ:MeOH, від 100:0 до 94:6). Цільові фракції об'єднували, а розчинник
 видаляли при зниженому тиску з отриманням 8,14-діокса-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-ону-
 прикладу 1 у вигляді білого твердої речовини.

РХМС метод С: [M + H]⁺ = 325.05, t_R = 2.020 хв

РХМС метод D: [M + H]⁺ = 325.1, t_R = 3.945 хв

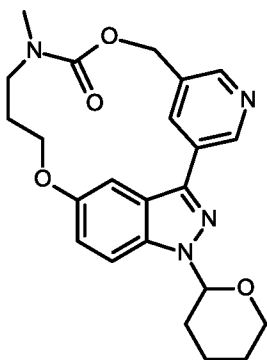
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 13.32 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (t,
 J = 5.9 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 5.28 (brs, 2H),
 4.29 (t, J = 8.3 Гц, 2H), 3.17 (d, J = 4.6 Гц, 2H), 1.97 (brs, 2H) м. ч.

Приклад 2: 10-метил-8,14-діокса-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



Приклад 2 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі А.

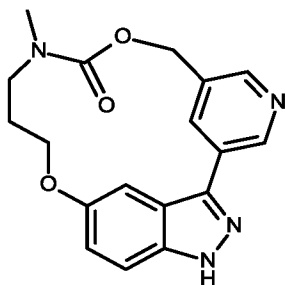
Отримання проміжної сполуки 12: 10-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



До розчину проміжної сполуки 11 (0.05 г, 0.12 ммоль) в 5 мл сухого N,N-диметилформаміду в атмосфері азоту за 0 °С додавали 60 % гідрід натрію в мінеральному олії (0.007 г, 0.15 ммоль). Суміш перемішували за 0 °С протягом 15 хвилин, потім додавали йодметан (0.02 мл, 0.33 ммоль), і суміш перемішували за КТ протягом 15 хвилин. Суміш охолоджували до 0 °С, розбавляли EtOAc і обережно гасили водою. Два шари розділяли, а водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (x2). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (ДХМ:MeOH, від 100:0 до 97.5:2.5). Цільові фракції об'єднували, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням 10-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-она 12 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод В: [M + H]⁺ = 423.1, t_R = 0.897 хв

Отримання прикладу 2: 10-метил-8,14-діокса-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



Суміш 10-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-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-ону 12 (0.042 г, 0.099 ммоль) в HCl в 1,4-діоксані [4 н.] (5,0 мл) перемішували за КТ протягом 2

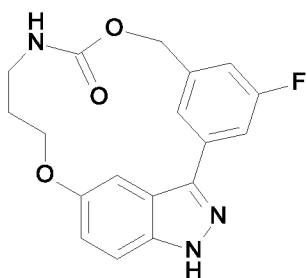
год. Суміш охолоджували до 0 °С, розбавляли ДХМ і обережно гасили насиченим розчином NaHCO_3 . Два шари розділяли, а водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (х2). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , фільтрували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (ДХМ:MeOH, від 100:0 до 94:6). Цільові фракції об'єднували, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням 10-метил-8,14-діокса-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-ону-прикладу 2 у вигляді білого твердої речовини.

РХМС метод E: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 339.1$, $t_R = 2.298$ хв

РХМС метод D: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 339.1$, $t_R = 3.425$ хв

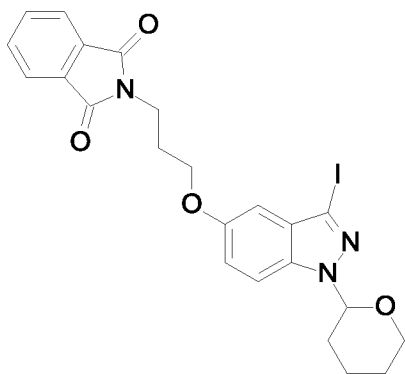
^1H ЯМР (300 МГц, 100 °С, d_6 -ДМСО) δ 13.00 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.52 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 9.0, 2.3 Гц, 1H), 5.40 (brs, J = 17.6 Гц, 2H), 4.32 (t, J = 8.4 Гц, 2H), 3.68-3.21 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.33-2.04 (m, 2H) м. ч.

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



Приклад 3 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі А.

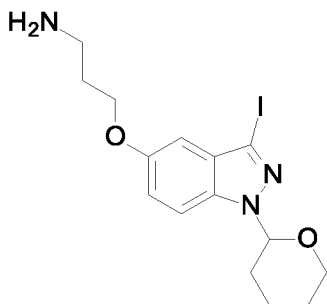
Отримання проміжної сполуки 13: 2-[3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл)індазол-5-іл)оксипропіл]ізоіндолін-1,3-діон



Суспензію 3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-олу 4 (4 г, 11.63 ммоль), карбонату цезію (7.560 г, 23.26 ммоль) і N-(3-бромпропіл)фталіміду (4.679 г, 17.45 ммоль) в N,N-диметилформаміді (48 мл) нагрівали за 60 °С протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Отриману в результаті білу тверду речовину розтирали з етилацетатом, і речовину виділяли. Виділений фільтрат промивали водою. Водний шар екстрагували етилацетатом (3 х). Об'єднаний органічний шар промивали водою, потім соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і випарювали у вакуумі з отриманням кремової твердої речовини. Обидві, білу та кремову тверді речовини збирали, отримуючи 2-[3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл)індазол-5-іл)оксипропіл]ізоіндолін-1,3-діон 13 у вигляді кремової твердої речовини.

РХМС метод F: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 532$, $t_R = 3.12$ хв

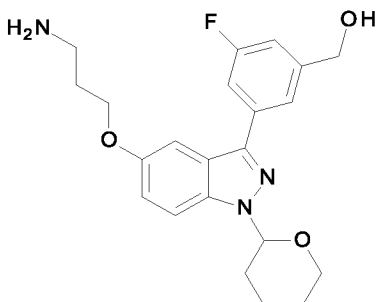
Отримання проміжної сполуки 14: 3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл)індазол-5-іл)оксипропан-1-амін



Суміш 2-[3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксипропіл] ізоіндолін-1,3-діону 13 (6.176 г, 11.63 ммоль) і гідразину моногідрату (2.04 мл, 58.15 ммоль) в EtOH (40 мл) нагрівали за 50 °С протягом 16 год. Реакційну суміш упарювали при зниженому тиску і до білої твердої речовини додавали EtOH. Тверду речовину фільтрували, промивали EtOH (3 х) і фільтрат упарювали при зниженому тиску з отриманням 3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксипропан-1-аміну 14 у вигляді блідо-коричневої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M + H]^+ = 402$, $t_R = 1.65$ хв

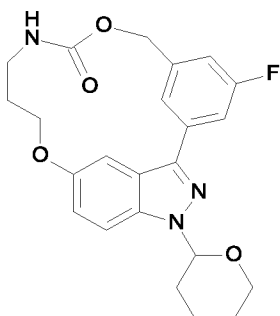
Отримання проміжної сполуки 15: [3-[5-(3-амінопропокси)-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-5-фторфеніл]метанол



До дегазованого розчину 3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксипропан-1-аміну 14 (200 мг, 0.500 ммоль), 3-фтор-5-(гідроксиметил)фенілборонової кислоти (127 мг, 0.750 ммоль), трикалійфосфату (318 мг, 1.500 ммоль) і xPhos (24 мг, 0.050 ммоль) в 1,4-діоксані (3.2 мл) і воді (1.4 мл) додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (29 мг, 0.025 ммоль). Реакційну суміш опромінювали мікрохвильовим опроміненням (Biotage initiator+), рівень поглинання: високий, за 120 °С протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту, потім целіт промивали етилацетатом. Фільтрат розбавляли водою й екстрагували етилацетатом (3х). Органічний шар промивали водою, потім соляним розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску з отриманням [3-[5-(3-амінопропокси)-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-5-фторфеніл]метанолу 15 у вигляді блідо-жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M + H]^+ = 400$, $t_R = 1.76$ хв

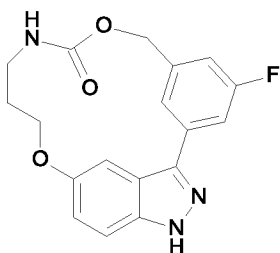
Отримання проміжної сполуки 16: 4-фтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



До розчину [3-[5-(3-амінопропоксі)-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-5-фторфеніл]метанолу 15 (199 мг, 0.499 ммоль) в DMA (150 мл) додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (89 мг, 0.549 ммоль). Реакційну суміш перемішували за КТ протягом 2 год., потім нагрівали до 90 °С протягом 48 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, потім додавали етилацетат і насичений водний розчин NaHCO₃. Суміш екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні шари промивали водою та потім соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищали колонковою хроматографією, елюючи сумішами циклогексан/EtOAc/EtOH (3-1): 100/0 до 70/30, отримуючи 4-фтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокс-10,19,20-тріазатетрацикло[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 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: [M + H]⁺ = 426, t_R = 2.84 хв

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



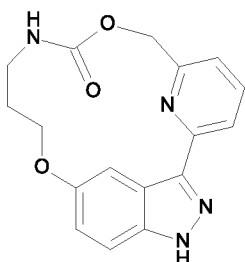
До розчину 4-фтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону 16 (92 мг, 0.217 ммоль) в 1,4-діоксані (2.6 мл) додавали 4М розчин HCl в 1,4-діоксані (0.54 мл, 2.17 ммоль), і реакційну суміш перемішували за КТ протягом 1 год 30 хв. Реакційну суміш нагрівали за 50 °С протягом 60 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, а кремову тверду речовину перекристалізовували з ацетонітрилу з отриманням 4-фтор-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону-прикладу 3 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: [M + H]⁺ = 342, t_R = 2.16 хв

РХМС метод G: [M + H]⁺ = 342, t_R = 2.24 хв

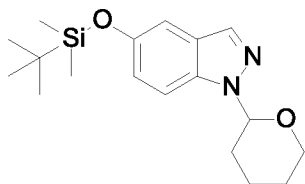
¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 13.06 (1H, s), 7.74 (2H, m), 7.62-7.58 (1H, m), 7.52-7.49 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.14-7.11 (1H, m), 7.00 (1H, m), 5.29 (2H, s), 4.33 (2H, t), 3.22-3.18 (2H, m), 2.06-2.05 (2H, m) м. ч.

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



Приклад 4 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі В.

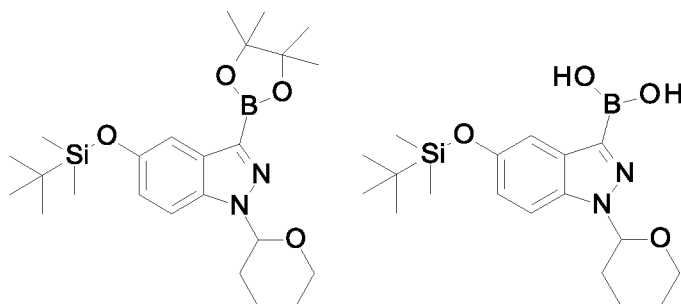
Отримання проміжної сполуки 17: трет-бутилдиметил-(1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксисилан



До розчину трет-бутил-(1H-індазол-5-ілокси)-диметилсилану 1 (15.95 г, 64.28 ммоль) в ДХМ (200 мл) і ТГФ (100 мл) за КТ додавали метансульфонову кислоту (0.834 мл, 12.86 ммоль) і DHP (17.59 мл, 192.84 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували за КТ протягом ночі. Залишок розбавляли насиченим розчином бікарбонату натрію та двічі екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (120 г силікагелю, Biotage) (циклогексан-етилацетат, від 1:0 до 90/10). Цільові фракції об'єднували, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням трет-бутилдиметил-(1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксисилану 17 у вигляді білих кристалів.

РХМС метод F: $[M + H]^+ = 333.2$, $t_R = 3.53$ хв

Отримання проміжної сполуки 18: [5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]боронова кислота і 5-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]-1-(оксан-2-іл)-3-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол

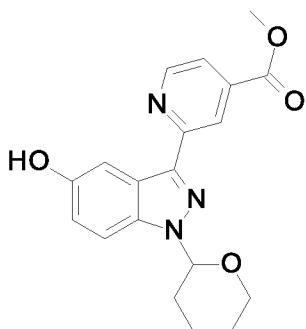


У закупорену пробірку завантажували трет-бутилдиметил-(1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксисилан 17 (3 г; 9.03 ммоль), ТВМЕ (15 мл), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолан (2.3 г; 9.03 ммоль), 4,4'-ді-трет-бутил-2,2'-біпіридин (145 мг; 0.54 ммоль) і димер(1,5-циклооктадієн)(метокси)іридію(I) (119 мг; 0.18 ммоль). Реакційну суміш дегазували аргонном протягом 10 хв, і потім залишали стояти протягом ночі за 80 °С, забезпечуючи тим самим протікання перетворення. Розчинник видаляли при зниженому тиску, олійну речовину потім розчиняли в суміші етилацетату і води. Шари розділяли, а водний шар два рази екстрагували етилацетатом. Органічні шари об'єднували, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням суміші [5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]боронової кислоти і 5-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]-1-(оксан-2-іл)-3-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазолу 18 у вигляді коричневої олійної речовини. Продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС метод F: $[M + H]^+ = 459$, $t_R = 3.80$ хв

РХМС метод G: $[M + H]^+ = 377.2$, $t_R = 3.15$ хв

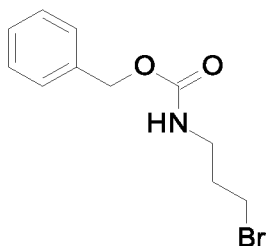
Отримання проміжної сполуки 19: 2-(5-гідрокси-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл)піридин-4-карбоксилат



До розчину [5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]боронової кислоти і 5-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]-1-(оксан-2-іл)-3-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазолу 18 (1.5 г, 3.99 ммоль) в N,N-диметилформамід (5 мл) за КТ додавали метил 6-бромпіридин-2-карбоксилат (1.030 г, 4.78 ммоль), карбонат цезію (3.8 г, 11.96 ммоль) і PdCl₂dppf.ДХМ (163 мг, 0.2 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували за 110 °С протягом ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску, а олійну речовину розчиняли в суміші EtOAc і води. Два шари розділяли, а водну фазу два рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (30 г силікагелю, BIOTAGE) (циклогексан-етилацетат, від 100/0 до 50/50) з отриманням метил 2-(5-гідрокси-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл)піридин-4-карбоксилату 19 у вигляді жовтого порошку.

РХМС метод F: [M + H]⁺ = 354.1, t_R = 2.59 хв

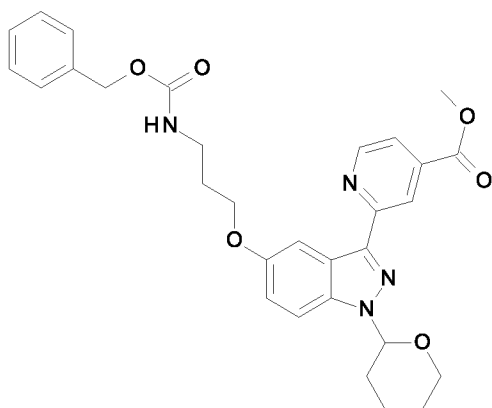
Отримання проміжної сполуки 20: бензил N-(3-бромпропіл)карбамат



До розчину гідрохлориду 3-бромпропіламіну (6 г, 27 ммоль) у водному 10 % розчині NaOH (40 мл) за 0 °С повільно додавали CbzCl (4.3 мл, 30 ммоль) і 10 % розчин NaOH (40 мл). Через 12 год реакційну суміш розбавляли ДХМ. Водний шар двічі екстрагували ДХМ (100 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Цей залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (Macherey Nagel, 80 г) з градієнтним елюванням: циклогексан/EtOAc 0-20 % з отриманням бензил N-(3-бромпропіл)карбамату 20 у вигляді прозорої маслянистої речовини.

РХМС метод F: [M + H]⁺ = 274, t_R = 2.41 хв

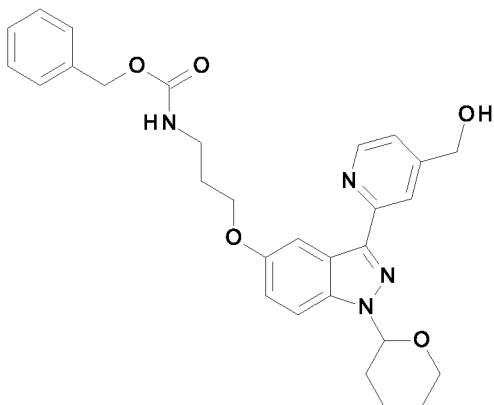
Отримання проміжної сполуки 21: метил 6-[[5-(3-бензилокси)карбоніл]аміно]пропокси-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-3-іл]піридин-2-карбоксилат



До розчину метил 6-[5-гідрокси-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-3-іл]піридин-2-карбоксилату 19 (1 г, 2.82 ммоль) в N,N-диметилформамід (100 мл) додавали карбонат цезію (1.83 г, 5.6 ммоль) і бензил N-(3-бромпропіл)карбамат 20 (0.765 г, 2.82 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 120 °С протягом 16 год. Суміш концентрували при зниженому тиску. Додавали воду (200 мл), а отриману суміш екстрагували за допомогою EtOAc (4 x 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (2 x 50 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували та упарювали при зниженому тиску з отриманням коричневої/помаранчевої олійної речовини. Цей залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (Macherey Nagel, 120 г) з градієнтним елюванням: циклогексан/EtOAc 0-70 % з отриманням метил 6-[5-(3-((бензилокси)карбоніл)аміно}пропокси)-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-3-іл]піридин-2-карбоксилату 21 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M + H]^+ = 545.2$, $t_R = 3.21$ хв

Отримання проміжної сполуки 22: бензил N-[3-((3-[6-(гідроксиметил)піридин-2-іл]-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-іл]окси)пропіл]карбамат

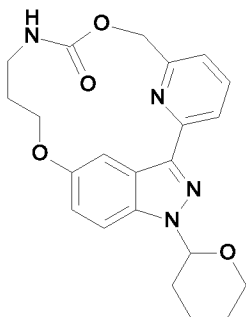


До метил 6-[5-(3-((бензилокси)карбоніл)аміно}пропокси)-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-3-іл]піридин-2-карбоксилату 21 (1.2 г, 2.2 ммоль) в ТГФ (50 мл) додавали 1 М розчин алюмогідриду літію (4.4 мл, 4.2 ммоль) за 0 °С. Суміш перемішували за 0 °С протягом 1 години. До реакційної суміші за 0 °С додавали EtOAc (10 мл), і суміш виливали в 10 % розчин солі Рошелля (100 мл) і EtOAc (100 мл). Суміш перемішували за КТ протягом 2 год. Після відділення водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2x50 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску до коричневої/помаранчевої олійної речовини. Цей залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (Macherey Nagel, 120 г) з градієнтним елюванням: циклогексан/EtOAc 0-100 % з отриманням бензил N-[3-((3-[6-(гідроксиметил)піридин-2-іл]-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-іл]окси)пропіл] карбамату 22 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M + H]^+ = 517.3$, $t_R = 2.76$ хв

Отримання проміжної сполуки 23: 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20,23-

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

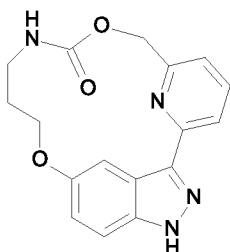


5 Розчин бензил N-[3-({3-[6-(гідроксиметил) піридин-2-іл]-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-іл}окси)пропіл] карбамату 22 (0.4 г; 0.775 ммоль) в 100 мл толуолу додавали протягом 30 хв до розчину гідриду натрію (60 % суспензія в парафіновій олії) (310 мг, 7.75 ммоль) в 100 мл толуолу за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували за КТ
10 протягом 5 хв, а потім одну годину за 130 °С. Реакційній суміші давали охолонути, а потім обережно додавали 10 мл EtOH. Додавали 100 мл води. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом (2 x 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску з отриманням помаранчевої олійної речовини. Очищення колонковою хроматографією (ДХМ/MeOH 0-10 %) призвело до отримання чистого 19-(оксан-2-іл)-
15 8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 23 у вигляді білуватої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M + H]^+ = 409.2$, $t_R = 2.53$ хв

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

20



До розчину 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 23
25 (0.2 г; 0.489 ммоль) в ДХМ (20 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0.38 мл, 4.89 ммоль) за кімнатної температури. Суміш перемішували за 50 °С протягом 24 годин. Реакційній суміші давали охолонитися. До розчину додавали 50 мл толуолу, а реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням помаранчевої олійної речовини. Додавали 25 мл води і 25 мл ДХМ, і 25 мас.% водного розчину аміаку (1.5 мл).
30 Після відділення водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (2x20 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску з отриманням помаранчевої олійної речовини. Очищення колонковою хроматографією (ДХМ/MeOH 0-5 %) призвело до отримання чистого
35 8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону прикладу 4 у вигляді білуватої твердої речовини.

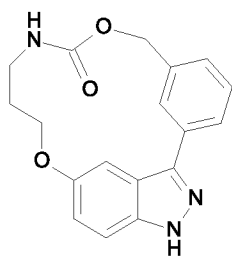
РХМС метод F: $[M + H]^+ = 325.2$, $t_R = 1.93$ хв

РХМС метод G: $[M + H]^+ = 325.2$, $t_R = 1.94$ хв

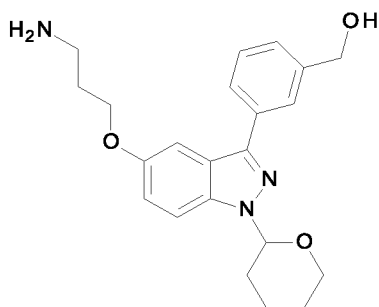
¹H ЯМР (400 МГц, d6-DMCO) δ 13.2 (1H, m), 8.08 (1H, d, J = 9.7 Гц), 7.90 (1H, d, J = 3.5 Гц), 7.83 (1H, t, J = 8.3 Гц), 7.75 (1H, t, J = 5.9 Гц), 7.47 (1H, d, J = 8.3 Гц), 7.26 (1H, d, J = 8.3 Гц), 6.97 (1H, dd, J = 2.5, 9.1 Гц), 5.31 (2H, m), 4.31 (2H, dd, J = 7.7, 8.6 Гц), 3.11-3.09 (2H, m), 1.97- 2.03 (2H, m) м. ч.

40 Приклад 5: 8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-

1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



- 5 Приклад 5 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі А.
Отримання проміжної сполуки 24: [3-[5-(3-амінопропоксі)-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]феніл]метанол



10

- До дегазованого розчину 3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксипропан-1-аміну 14 (400 мг, 0.998 ммоль), 3-(гідроксиметил)фенілборонової кислоти (227 мг, 1.497 ммоль), трикалійфосфату (636 мг, 2.994 ммоль) і xPhos (48 мг, 0.100 ммоль) в діоксані (6.4 мл) і воді (2.8 мл) додавали тетракис(трифенілфосфін)паладій (0) (58 мг, 0.050 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в умовах мікрохвильового опромінення (biotage initiator+) за 120 °С протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту, потім целіт промивали етилацетатом. Фільтрат потім розбавляли водою й екстрагували етилацетатом (3х). Органічний шар промивали водою, потім соляним розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску з отриманням [3-[5-(3-амінопропоксі)-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]феніл]метанолу 24 у вигляді блідо-жовтої олійної речовини.

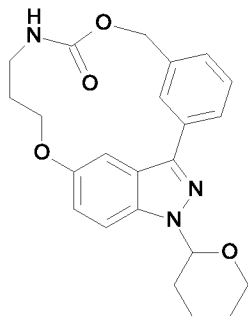
15

20

РХМС метод F: $[M + H]^+ = 382$, $t_R = 1.64$ хв

Отримання проміжної сполуки 25: 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он

25



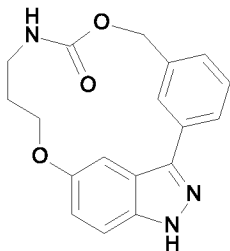
30

До розчину [3-[5-(3-амінопропоксі)-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]феніл]метанолу 24 (380 мг, 0.998 ммоль) в DMA (300 мл) додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (178 мг, 1.100 ммоль). Реакційну суміш перемішували за КТ протягом 2 год., потім за 90 °С протягом 64 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, потім додавали етилацетат і насичений водний розчин NaHCO₃. Суміш екстрагували етилацетатом (2 х). Об'єднані органічні шари промивали водою та потім соляним розчином, сушили над сульфатом натрію,

фільтрували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищали колонковою хроматографією, елюючи сумішами циклогексан/етилацетат-EtOH (3-1): 100/0 до 70/30, отримуючи білу тверду речовину. Тверду речовину перекристалізували з ацетонітрилу з отриманням 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 25 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 408$, $t_R = 2.76$ хв

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



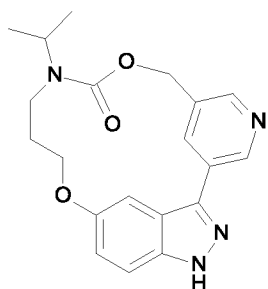
До розчину 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 25 (81 мг, 0.199 ммоль) в діоксані (2.4 мл) додавали 4М розчин HCl в діоксані (0.75 мл, 2.985 ммоль), і реакційну суміш нагрівали за 50 °C протягом 24 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ і тверду речовину фільтрували, а потім промивали простим діізопропіловим ефіром (3 х), отримуючи 8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 5 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M + H]^+ = 324$, $t_R = 2.02$ хв

РХМС метод G: $[M + H]^+ = 324$, $t_R = 2.10$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 7.93-7.87 (2H, m), 7.69-7.66 (1H, m), 7.50-7.44 (2H, m), 7.36 (1H, d, J = 2.3 Гц), 7.28-7.25 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 5.33-5.29 (3H, m), 4.32 (2H, m), 3.18 (2H, m), 2.04 (2H, m) м. ч.

Приклад 6: 10-(пропан-2-іл)-8,14-діокса-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



Приклад 6 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі А.

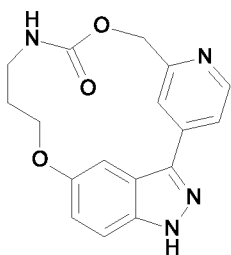
Приклад 6 отримували з використанням умов, аналогічних до умов отримання прикладу 2. 2-йодпропан використовували для стадії алкілювання карбамату з отриманням 10-(пропан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону-приклад 6.

РХМС метод E: $[M + H]^+ = 367.2$, $t_R = 2.829$ хв

РХМС метод D: $[M + H]^+ = 367.2$, $t_R = 3.832$ хв

¹H ЯМР (300 МГц, 100 °C, d6-ДМСО) δ 12.96 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.39 (t, J = 2.1 Гц, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 9.0, 2.3 Гц, 1H), 5.36 (brs, 2H), 4.28 (t, J = 8.6 Гц, 2H), 4.20-4.04 (m, 1H), 3.32 (brt, J = 7.3 Гц, 2H), 2.19 (brs, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (s, 3H) м. ч.

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



Приклад 7 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі В.

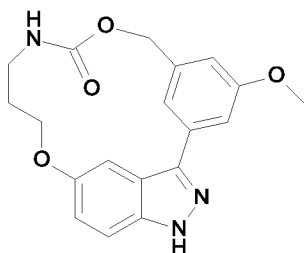
5 Приклад 7 отримували з використанням умов, аналогічних до умов отримання прикладу 4. Для реакції Сузукі використовували метил 4-бромпіридин-2-карбоксилат, отримуючи 8,14-діокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 7.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 325.1$, $t_R = 1.58$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 325.2$, $t_R = 1.83$ хв

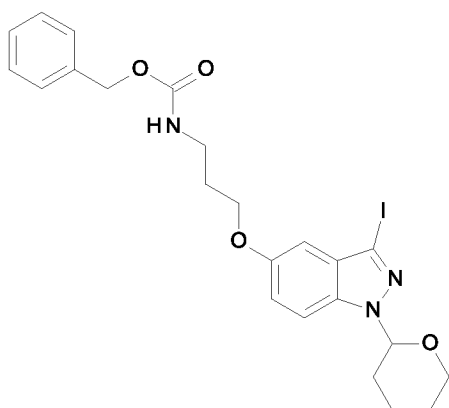
10 ¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.28 (1H, s), 8.59-8.57 (1H, m), 7.86 (2H, m), 7.83 (1H, dd, $J = 2.1, 5.5$ Гц), 7.55 (1H, d, $J = 9.0$ Гц), 7.44 (1H, d, $J = 2.1$ Гц), 7.03 (1H, dd, $J = 2.1, 9.0$ Гц), 5.32-5.31 (2H, m), 4.37 (2H, dd, $J = 8.3, 8.6$ Гц), 3.19-3.18 (2H, m), 2.10-2.05 (2H, m) м. ч.

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



Приклад 8 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С.

20 Отримання проміжної сполуки 26: бензил N-[3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксипропіл]карбамат



25 Суспензію 3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-ола 4 (17.012 г, 49.453 ммоль), карбонату цезію (32.144 г, 98.906 ммоль) і бензил N-(3-бромпропіл)карбамату 20 (10.6 мл, 54.398 ммоль) в N,N-диметилформамід (250 мл) нагрівали за 60 °С протягом 20 год. Реакційну суміш фільтрували та промивали ацетонітрилом. Фільтрат кристалізували, та його фільтрували з отриманням білої твердої речовини, яку промивали водою (3х).

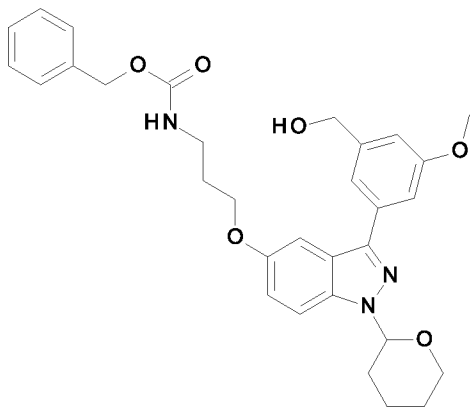
30 Фільтрат виділяли й упарювали при зниженому тиску з отриманням рожевої твердої речовини. Його солюбілізували в ДХМ і додавали воду. Суміш екстрагували за

допомогою ДХМ (2х), потім об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску з отриманням блідо-рожевої твердої речовини. Тверду речовину перекристалізували з ацетонітрилу для отримання бензил N-[3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксипропіл]карбамату 26 у вигляді білої

5

РХМС метод F: $[M + H]^+ = 536.0$, $t_R = 3.11$ хв

Отримання проміжної сполуки 27: бензил N-[3-[3-(гідроксиметил)-5-метокси-феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамат



10

До дегазованого розчину бензил N-[3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксипропіл]карбамату 26 (600 мг, 1.12 ммоль), [3-метокси-5-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]метанолу (444 мг, 1.68 ммоль), трикалійфосфату (713 мг, 3.36 ммоль) і xPhos (53 мг, 0.112 ммоль) в 1,4-діоксані (7 мл) і воді (4.8 мл) додавали тетракис(трифенілфосфін)паладій(0) (65 мг, 0.056 ммоль). Реакційну суміш опромінювали мікрохвильовим опроміненням (Biotage initiator+), рівень поглинання: високий, за 120 °С протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт, потім целіт промивали етилацетатом. Фільтрат потім розбавляли водою й екстрагували етилацетатом (3х). Органічний шар промивали водою, потім соляним розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи сумішами ДХМ/етилацетат, від 100/0 до 70/30, з отриманням бензил N-[3-[3-(гідроксиметил)-5-метокси-феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамату 27 у вигляді безбарвної олійної речовини.

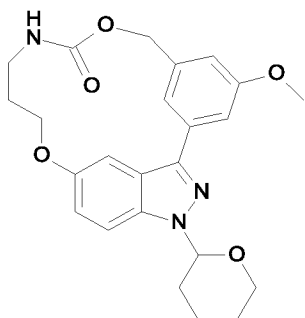
15

20

25

РХМС метод F: $[M + H]^+ = 546$, $t_R = 2.89$ хв

Отримання проміжної сполуки 28: 4-метокси-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



30

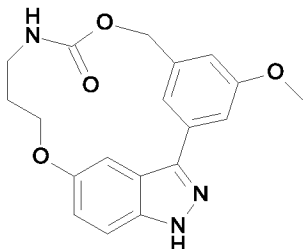
До суспензії карбонату калію (80 мг, 0.582 ммоль) в ацетонітрилі (12 мл) краплями додавали розчин бензил N-[3-[3-(гідроксиметил)-5-метокси-феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамату 27 (53 мг, 0.097 ммоль) в ацетонітрилі (7 мл) за КТ. Реакційну суміш нагрівали в умовах мікрохвильового опромінення за 140 °С протягом 6 год. Реакційну суміш фільтрували та безпосередньо очищали колонковою хроматографією, елюючи сумішами ДХМ/етилацетат, від 100/0 до 80/20, отримуючи 4-

35

метокси-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он 28 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 438$, $t_R = 2.76$ хв

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



До розчину 4-метокси-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 28 (23 мг, 0.053 ммоль) в ДХМ (4 мл) додавали трифтороцтову кислоту (80 мкл, 1.06 ммоль) за КТ. Реакційну суміш опромінювали мікрохвильовим опроміненням (Biotage initiator+), рівень поглинання: високий, за 80 °С протягом 1 год. 30 хв.

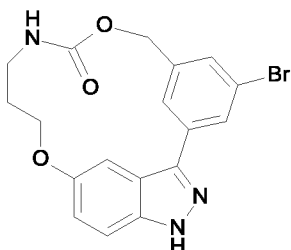
Сиру реакційну суміш очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії, елюючи сумішами ДХМ/етилацетат: від 100/0 до 80/20, з отриманням 4-метокси-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону-приклад 8 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M + H]^+ = 354$, $t_R = 2.07$ хв

РХМС метод G: $[M + H]^+ = 354$, $t_R = 2.09$ хв

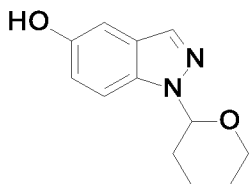
¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 12.89 (1H, s), 7.67 (1H, m), 7.52-7.47 (2H, m), 7.42-7.34 (2H, m), 6.99-6.96 (1H, m), 6.88 (1H, m), 5.25 (2H, m), 4.31 (2H, t), 3.86 (3H, s), 3.17 (2H, m), 2.03 (2H, m) м. ч.

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



Приклад 9 можна отримати відповідно до синтезу, описаному на загальних Схемах А, С і D.

Отримання проміжної сполуки 29: 1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-ол

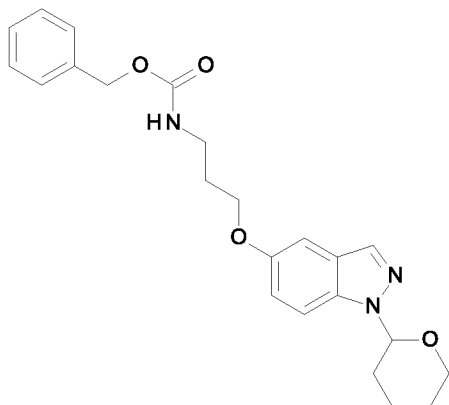


До розчину трет-бутилдиметил-(1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксисилану 17 (12.58 г, 37.8 ммоль) у тетрагідрофурані (100 мл) порціями додавали 1.0 М розчин фториду тетра-н-бутиламонію в ТГФ (47.58 мл, 47.58 ммоль) за КТ. Реакційну суміш перемішували за КТ протягом 1 год. Реакційну суміш виливали в крижану воду (300 мл) і перемішували протягом 1 год. Водну фазу екстрагували етилацетатом (2x150 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (150 мл), сушили над безводним

сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Очищення на колонці з силікагелем (RS SiOH 80 г) з використанням сумішей циклогексан/етилацетат, від 90/10 до 80/20, як елюенту, призводило до отримання 1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-олу 29 у вигляді безбарвної олійної речовини.

5 РХМС метод F: $[M + H]^+ = 219$, $t_R = 1.81$ хв

Отримання проміжної сполуки 30: бензил N-[3-(1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксипропіл]карбамат



10

До розчину 1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-олу 29 (7.06 г, 32.3 ммоль) в N,N-диметилформаміді (110 мл) додавали карбонат цезію (21.0 г, 64.6 ммоль) і бензил N-(3-бромпропіл)карбамат 20 (10.14 г, 37.3 ммоль) за КТ. Суміш перемішували за 80 °С протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали воду (100 мл) і етилацетат (200 мл). Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом (2x 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (100 мл), сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску насухо.

15

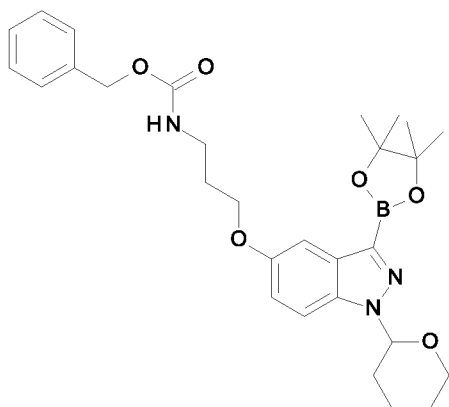
Очищення на колонці з силікагелем (RS SiOH 200 г) з використанням сумішей циклогексан/етилацетат, від 80/20 до 60/40, як елюенту призводило до отримання бензил N-[3-(1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксипропіл]карбамату 30 у вигляді бежевої твердої речовини.

20

РХМС метод F: $[M + H]^+ = 410.2$, $t_R = 2.77$ хв (струм 20в)

Отримання проміжної сполуки 31: бензил N-[3-[1-тетрагідропіран-2-іл-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індазол-5-іл]оксипропіл]карбамат

25



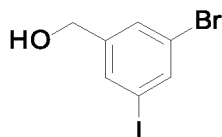
30

До розчину бензил N-[3-(1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксипропіл]карбамату 30 (11.42 г, 27.9 ммоль) в суміші ТВМЕ/ТГФ(500/100 мл) додавали 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолан (7.79 г, 30.69 ммоль) і 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-біпіридин (450 мг, 1.67 ммоль). Реакційну суміш дегазували за допомогою барботування азоту протягом 15 хв і додавали димер (1,5-циклооктадієн)(метоксі)іридію(I) (370 мг, 0.56 ммоль). Реакційну суміш перемішували за

80 °C протягом ночі в атмосфері азоту. Розчинник видаляли при зниженому тиску, олійну речовину потім розчиняли в суміші етилацетату і води. Шари розділяли, а водний шар два рази екстрагували етилацетатом. Органічні шари об'єднували, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням бензил N-[3-[1-тетрагідропіран-2-іл-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індазол-5-іл]оксипропіл]карбамату 31 у вигляді коричневої олійної речовини. Продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 536.2$, $t_R = 3.18$ хв (струм 20В)

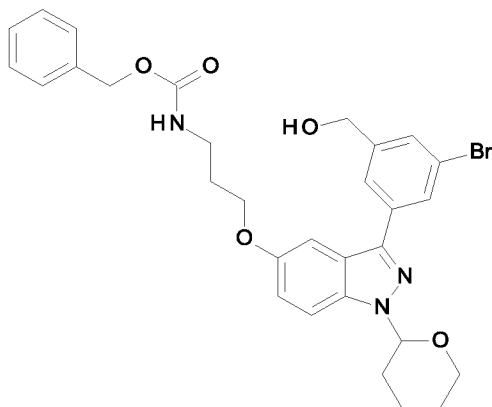
Отримання проміжної сполуки 32: (3-бром-5-йод-феніл)метанол



До розчину 3-бром-5-йодбензойної кислоти (10.0 г, 30.6 ммоль) в ТГФ (450 мл) повільно додавали твердий борогідрид натрію (3.47 г, 91.8 ммоль) за 0 °C. Після закінчення виділення газу (тобто 5 хв) краплинами додавали діетиленфосфат трифториду бору (11.3 мл, 91.8 ммоль) за 0 °C. Реакційній суміші давали нагрітися до КТ і перемішували за КТ протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C і повільно додавали 1 М водний розчин гідроксиду натрію (100 мл). Реакційну суміш фільтрували через шар целіту й елюювали етилацетатом. Розчин промивали водою (100 мл) і соляним розчином (100 мл). Органічний шар сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували та сушили при зниженому тиску з отриманням чистого (3-бром-5-йод-феніл)метанолу 32 у вигляді бежевої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M + H]^+ =$ не виявлено, $t_R = 2.54$ хв (струм 20в)

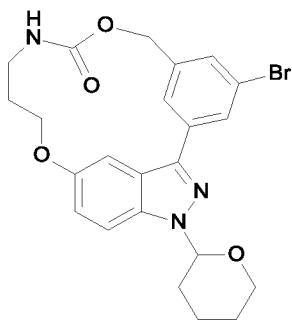
Отримання проміжної сполуки 33: бензил N-[3-[3-[3-бром-5-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксипропіл]карбамат



До розчину бензил N-[3-[1-тетрагідропіран-2-іл-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індазол-5-іл]оксипропіл]карбамату 32 (1.870 г, 3.50 ммоль) в N,N-диметилформамід (15 мл) за КТ додавали (3-бром-5-йодфеніл)метанол 31 (1.314 г, 4.20 ммоль) і Cs_2CO_3 (3.421 г, 10.50 ммоль). Реакційну суміш дегазували барботуванням азоту протягом 15 хв і додавали PdCl_2dppf (0.128 г, 0.18 ммоль). Отриману в результаті суміш перемішували за 110 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 50 хв. Реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали етилацетатом. Розчинник видаляли при зниженому тиску, а олійну речовину розчиняли в суміші EtOAc і води. Два шари розділяли, а водну фазу два рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (40 г RS SiOH) (циклогексан-етилацетат, від 100/0 до 50/50) призводило до отримання бензил N-[3-[3-[3-бром-5-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксипропіл]карбамату 33 у вигляді помаранчевої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 596.1$, $t_R = 3.07$ хв (струм 20В)

Отримання проміжної сполуки 34: бром-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



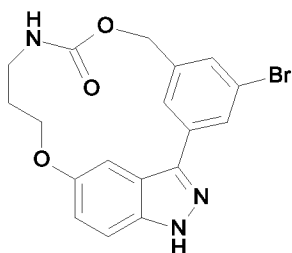
5

До розчину бензил N-[3-[3-[3-бром-5-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамату 33 (288 мг, 0.48 ммоль) у сухому толуолі (300 мл) додавали 60 % гідрид натрію в олії (480 мг, 12 ммоль) за КТ. Реакційну суміш перемішували за 130 °С протягом 1 год. Реакційну суміш потім перемішували за КТ протягом ночі та додавали 60 % гідрид натрію в олії (192 мг, 4.8 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 130 °С протягом 3 год. Додавали додаткову кількість 60 % гідриду натрію в олії (192 мг, 4.8 ммоль), і реакційну суміш перемішували за 140 °С протягом ночі. Додавали додаткову кількість 60 % гідриду натрію в олії (192 мг, 4.8 ммоль), і реакційну суміш перемішували за 140 °С протягом 5 год. Знову додавали 60 % гідрид натрію в олії (192 мг, 4.8 ммоль), і реакційну суміш перемішували за 140 °С протягом 1 год до завершення реакції. Реакційній суміші давали охолонути до КТ і охолоджували на крижаній бані. Повільно додавали EtOH (50 мл). Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (200 мл) і додавали воду (200 мл). Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом (x3 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (150 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та сушили при зниженому тиску з отриманням помаранчевої олійної речовини.

Очищення на колонці з силікагелем (RS SiOH 80 г) з використанням сумішей циклогексан/етилацетат, від 100/0 до 0/100, і ДХМ/MeOH 90/10 як елюентів призводила до отримання 60 мг цільового продукту. Забруднені фракції об'єднували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали на колонці силікагелю (RS SiOH 40 г), використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, від 100/0 до 50/50, як елюент, отримуючи 4-бром-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он 34 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M + H]^+ = 487.7$, $t_R = 3.05$ хв

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



До розчину 4-бром-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 34 (30 мг, 0.062 ммоль) в ДХМ (3 мл) додавали трифтороцтову кислоту (95 мкл, 1.24 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 80 °С під мікрохвильовим опроміненням протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли ДХМ (20 мл). Додавали воду (50 мл) і 25 мас.% водний розчин гідроксиду амонію (3 мл). Після відділення водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (3 x 10 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином карбонату натрію (30 мл) і сольовим розчином (30 мл). Органічний шар сушили

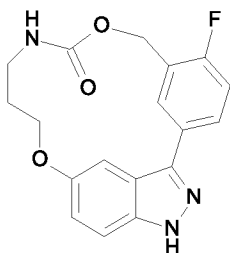
над сульфатом натрію, фільтрували та сушили при зниженому тиску з отриманням бежевої твердої речовини. До твердої речовини додавали ДХМ. Осад фільтрували та фільтрат очищали за допомогою препаративної ТШХ, використовуючи суміш циклогексан/етилацетат 50/50 як елюент. Отриманий продукт очищали вдруге за допомогою препаративної ТШХ, використовуючи суміш циклогексан/етилацетат 50/50 як елюент, отримуючи 4-бром-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 9 у вигляді бежевої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M + H]^+ = 403$, $t_R = 2.40$ хв

РХМС метод G: $[M + H]^+ = 403$, $t_R = 2.38$ хв

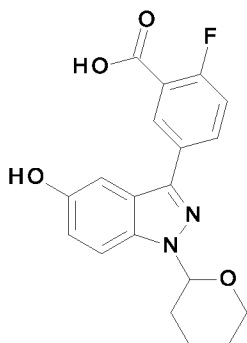
¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.07 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.51 (2H, q, J = 2.8 Гц), 7.32 (1H, d, J = 2.7 Гц), 7.00 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 5.29 (2H, m), 4.32 (2H, m), 3.18 (2H, m, J = 8.1 Гц), 2.03 (2H, m) м. ч.

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



Приклад 10 отримували відповідно до синтезу, описаного в загальній Схемі Е.

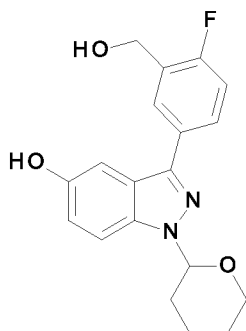
Отримання проміжної сполуки 35: 2-фтор-5-[5-гідрокси-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-3-іл]бензойна кислота



До розчину 3-йод-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-олу 4 (1 г, 2.90 ммоль) і 2-фтор-5-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойної кислоти (0.925 г, 2.52 ммоль) в суміші діоксан/вода 70/30 (12 мл) додавали трикалійфосфат (1.84 г, 8.7 ммоль). Суміш дегазували барботуванням азоту протягом 15 хв. Додавали Xrphos (0.138 г, 0.29 ммоль) і тетракис(трифенілфосфін)паладій (0.167 г, 0.145 ммоль). Суміш нагрівали за 120 °C протягом 2 годин під мікрохвильовим опроміненням (BIOTAGE). Реакційну суміш фільтрували через шар целіту й елюювали етилацетатом. Розчин промивали водою (50 мл) і соляним розчином (50 мл). Органічний шар сушили сульфатом натрію, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням коричневої олійної речовини. Очищення на колонці з силікагелем Biotage з використанням сумішей циклогексан/етилацетат, від 100/0 до 20/80, як елюенту призводило до отримання 2-фтор-5-[5-гідрокси-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-3-іл]бензойної кислоти 35 у вигляді білого порошку.

РХМС метод F: $[M + H]^+ = 357.1$, $t_R = 2.34$ хв

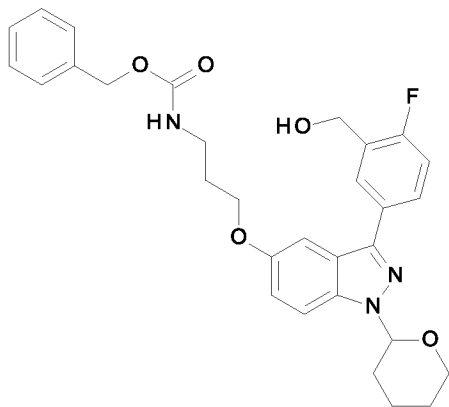
Отримання проміжної сполуки 36: 3-[4-фтор-3-(гідроксиметил)феніл]-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-ол



До розчину 2-фтор-5-[5-гідрокси-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-3-іл]бензойної кислоти 35 (0.2 г, 0.56 ммоль) у ТГФ (25 мл) додавали твердий борогідрид натрію (0.062 г, 1.68 ммоль) за КТ. Після закінчення виділення газу (тобто 5 хв) реакційну суміш охолоджували до 0 °С і краплинами додавали чистий діетиленфосфат трифториду бору (0.163 мл, 1.68 ммоль) протягом 1 год. Реакційній суміші давали нагрітися до КТ і перемішували за 65 °С протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і додавали 1 М водний розчин гідроксиду натрію (50 мл). Суміш перемішували за КТ протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт і елюювали етилацетатом. Розчин промивали водою (50 мл) і соляним розчином (50 мл). Органічний шар сушили сульфатом натрію, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням коричневої олійної речовини. Очищення (Biotage) на колонці з силікагелем із використанням сумішей циклогексан/етилацетат, від 100/00 до 50/50, як елюенту, призводило до отримання 3-[4-фтор-3-(гідроксиметил)феніл]-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-олу 36 у вигляді білого порошку.

РХМС метод F: $[M + H]^+ = 343.1$, $t_R = 2.27$ хв

Отримання проміжної сполуки 37: бензил N-[3-({3-[4-фтор-3-(гідроксиметил)феніл]-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-іл}окси)пропіл]карбамат

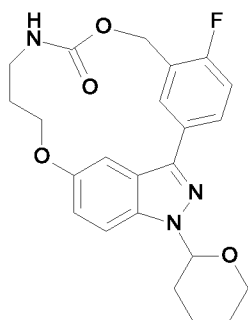


До розчину 3-[4-фтор-3-(гідроксиметил)феніл]-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-олу 36 (0.18 г, 0.52 ммоль) в N,N-диметилформаміді (10 мл) додавали карбонат цезію (0.338 г, 1.04 ммоль) і трет-бутил 3-[(метансульфонилокси)метил]піролідін-1-карбоксилат 20 (0.169 г, 0.624 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 80 °С протягом 16 год. Суміш концентрували при зниженому тиску. Додавали воду (50 мл), а отриману суміш екстрагували за допомогою EtOAc (4 x 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим соляним розчином (2 x 50 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням коричневої/помаранчевої олійної речовини. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (Macherey Nagel, 12 г) з градієнтним елююванням: циклогексан/EtOAc 0-70 % з отриманням бензил N-[3-({3-[4-фтор-3-(гідроксиметил)феніл]-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-іл}окси)пропіл]карбамату 37 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M + H]^+ = 534.2$, $t_R = 2.90$ хв

Отримання проміжної сполуки 38: 5-фтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-

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

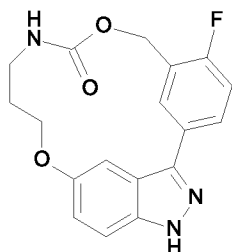


5 Розчин бензил N-[3-((3-[4-фтор-3-(гідроксиметил)феніл]-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-іл}окси)пропіл]карбамату 37 (0.153 г; 0.28 ммоль) в 50 мл толуолу додавали до розчину гідриду натрію (60 % суспензія в парафіновій олії) (114 мг, 24 ммоль) в 50 мл толуолу за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували за КТ протягом 5 хв, а потім одну годину за 130 °С. Реакційній суміші давали охолонути, а потім обережно додавали 10 мл
10 EtOH. Додавали 100 мл води. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом (2 x 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим соляним розчином, сушили над сульфатом натрію та розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням помаранчевої олійної речовини. Очищення колонковою хроматографією (ДХМ/MeOH 0-10 %) призвело до отримання чистого 5-фтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 38 у вигляді білуватої твердої речовини.

РХМС метод F: [M + H]⁺ = 426.2, t_R = 2.78 хв

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

20



До розчину 5-фтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 38 (35
25 мг, 0.082 ммоль) в ДХМ (5 мл) додавали трифтороцтову кислоту (63 мкл, 0.82 ммоль). Реакційну суміш перемішували за КТ протягом 6 год і за 30 °С протягом ночі. Додавали додаткову кількість трифтороцтової кислоти (32 мкл, 0.41 ммоль), і реакційну суміш перемішували за 50 °С протягом 5 год. Знову додавали додаткову кількість трифтороцтової кислоти (32 мкл, 0.41 ммоль), і реакційну суміш перемішували за 50 °С
30 протягом ще 2 год. Реакційну суміш упарювали насухо і потім упарювали спільно з толуолом. Додавали ДХМ (40 мл), воду (125 мл) і 25 мас.% водний розчин гідроксиду амонію (3 мл). Після відділення водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (3x 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином карбонату натрію (100 мл) і сольовим розчином (100 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, а розчинник
35 видаляли при зниженому тиску з отриманням бежевої твердої речовини.

Розтирання залишку один раз в ацетонітрилі, п'ять разів в ДХМ і два рази в EtOH призводило до отримання 5-фтор-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону-приклад 10 у вигляді білого порошку.

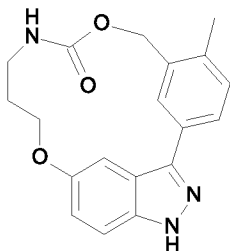
РХМС метод F: [M + H]⁺ = 342.1, t_R = 2.18 хв

40 РХМС метод G: [M + H]⁺ = 342.1, t_R = 2.36 хв

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

(2H, m) м. ч.

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

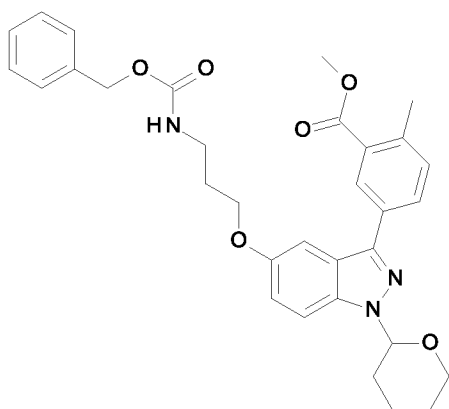


5

Приклад 11 отримували відповідно до синтезу, описаного в загальній Схемі F.

Отримання проміжної сполуки 39: метил 5-[5-[3-(бензилоксикарбоніламіно)пропокси]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-2-метилбензоат

10



Розчин бензил N-[3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксипропіл]карбамат 26 (1.2 г, припускається 2.2 ммоль), (3-метоксикарбоніл-4-метилфеніл)боронової кислоти (467 мг, 2.42 ммоль), ортофосфату калію (1.4 г, 6.6 ммоль) і тріетиламіну (1.4 мл, 9.9 ммоль) у суміші ТГФ/Н₂О (6.5/3.2 мл) дегазували протягом 15 хв. Додавали Pd(dppf)Cl₂.ДХМ (179 мг, 0.22 ммоль), і реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту за 100 °С протягом 17 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали EtOAc. Фільтрат розбавляли водою (100 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (2 x 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (2 x 50 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією (Macherey Nagel, 40 г), використовуючи суміші циклогексан/EtOAc (100/0 до 80/20) як елюент. Цільові фракції збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням метил 5-[5-[3-(бензилоксикарбоніламіно)пропокси]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-2-метилбензоату 39 (1.04 г, 1.87 ммоль) у вигляді білої твердої речовини.

15

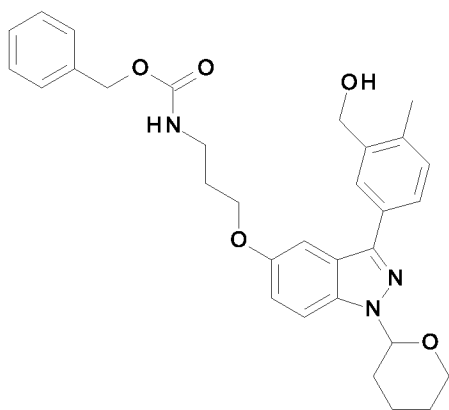
20

25

РХМС метод F: [M + H]⁺ = 558, t_R = 3.33 хв

Отримання проміжної сполуки 40: бензил N-[3-[3-(гідроксиметил)-4-метилфеніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамат

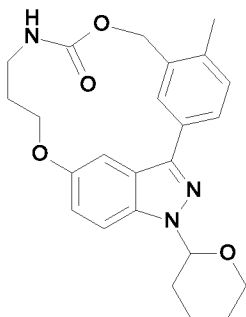
30



До розчину метил 5-[5-[3-(бензилоксикарбоніламіно)пропокси]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-2-метилбензоату 39 (1 г, 1.8 ммоль) у ТГФ (6 мл) в атмосфері N₂ додавали 1М розчин ЛАН у ТГФ (2.2 мл, 2.2 ммоль) за 0 °С. Реакційну суміш перемішували за 0 °С протягом 2 годин і 30 хвилин. Суміш гасили водою (1 мл), 10 % розчином NaOH (0.2 мл) і водою (0.5 мл). Суміш фільтрували і промивали EtOAc. Фільтрат розбавляли водою (50 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (3 x 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (2 x 50 мл), сушили безводним сульфатом натрію, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою колонки з силікагелем, використовуючи суміші циклогексан/EtOAc (60/40) як елюенту з отриманням бензил N-[3-[3-[3-(гідроксиметил)-4-метилфеніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамат 40 у вигляді білої олійної речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 530, t_R = 2.90 хв

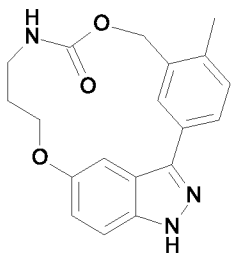
Отримання проміжної сполуки 41: 5-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



До розчину бензил N-[3-[3-[3-(гідроксиметил)-4-метилфеніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамат 40 (120 мг, 0.23 ммоль) в ацетонітрилі (40 мл) додавали карбонат калію (190 мг, 1.38 ммоль). Суміш розділяли на дві пробірки, а потім нагрівали в мікрохвильовій печі за 140 °С протягом 4 годин і 30 хвилин. Дві пробірки знову нагрівали в мікрохвильовій печі за 140 °С протягом 4 годин. Суміш фільтрували для видалення карбонату калію, а розчинник упарювали при зниженому тиску з отриманням 5-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 41 у вигляді білого порошку. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС метод F: [M + H]⁺ = 422, t_R = 2.87 хв

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



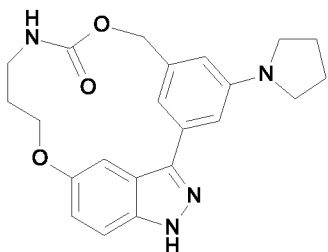
До розчину 5-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 41 (84 мг, 0.2 ммоль) у ДХМ (15 мл) додавали трифтороцтову кислоту (306 мкл, 4 ммоль). Суміш нагрівали в мікрохвильовій печі за 80 °С протягом 1 години. Розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням маслянистого залишку, який розчиняли в ДХМ (20 мл). Спостерігали утворення осаду, який потім відфільтрували. Тверду речовину розчиняли в суміші ДНМ/МеОН (15 мл), потім додавали насичений розчин NaHCO₃ (15 мл). Після відділення водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (3 x 10 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (20 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням 5-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону-приклад 11 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 338, t_R = 2.32 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 338, t_R = 2.35 хв

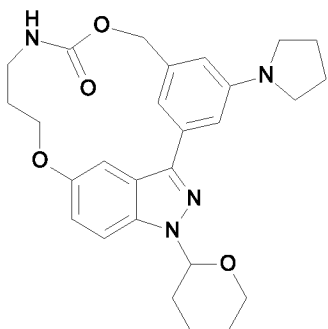
¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.86-12.79 (1H, m), 7.84 (1H, m), 7.82 (1H, m), 7.74 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.9 Гц), 7.42 (1H, m), 7.28 (1H, dd, J = 0.6, 8.3 Гц), 6.98 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Гц), 5.28 (2H, s), 4.34 (2H, dd, J = 8.2, 8.5 Гц), 3.2 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.04-1.99 (2H, m) м. ч.

Приклад 12: 4-(піролідин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Приклад 12 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С. Для реакції Бухвальда піролідин використовували з бромистою проміжною сполукою 34.

Отримання проміжної сполуки 42: 19-(оксан-2-іл)-4-(піролідин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он

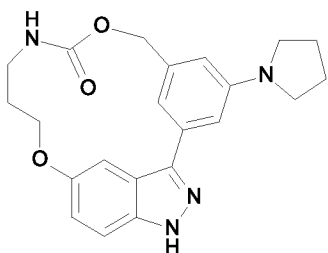


До дегазованого розчину 4-бром-10-метил-19-(оксан-2-іл)-7-окса-10,13,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.12,6.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15(22),16,18(21)-гептаен-

14-ону-приклад 9 (100 мг, 0.206 ммоль), піролідину (19 мкл, 0.227 ммоль), tBuONa (40 мг, 0.412 ммоль) і SPhos (3 мг, 0.008 ммоль) в діоксані (2.5 мл) додавали Pd₂dba₃ (4 мг, 0.004 ммоль) за КТ. Реакційну суміш перемішували під мікрохвильовим опроміненням протягом 45 хв за 60 °С. Додавали додаткову кількість піролідину (2 мкл; 0.021 ммоль), і реакційну суміш перемішували під мікрохвильовим опроміненням протягом 20 хв за 60 °С. Після охолодження до КТ реакційну суміш розбавляли водою та двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (5 г SiO₂) (циклогексан/етилацетат, від 1:0 до 50/50) з отриманням 19-(оксан-2-іл)-4-(піролідін-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 42 у вигляді білого порошку.

РХМС метод F: [M + H]⁺ = 477.2, t_R = 3.00 хв

Отримання прикладу 12: 4-(піролідін-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



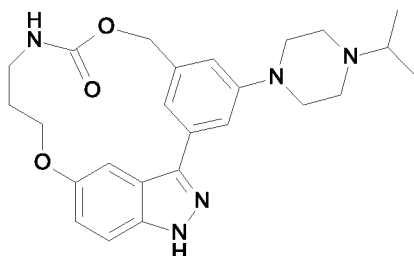
До суміші 19-(оксан-2-іл)-4-(піролідін-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 42 (60 мг; 0.126 ммоль) в ДХМ (2.5 мл) додавали ТФУ (48 мкл; 0.630 ммоль). Реакційну суміш перемішували під мікрохвильовим опроміненням за 80 °С протягом 30 хв. Розчинник видаляли при зниженому тиску, суміш розчиняли в EtOAc і промивали 1 н. розчином NaOH (pH=7), і потім водою. Органічний шар концентрували при зниженому тиску, та продукт очищали за допомогою хроматографії, використовуючи 4 г SiO₂ колонку з елюванням сумішами ДХМ/MeOH, від 100/0 до 90/10. Цільові фракції об'єднували з отриманням 4-(піролідін-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону-приклад 12 у вигляді жовтого порошку.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 393.1, t_R = 2.39 хв (струм 20В)

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 393.1, t_R = 2.47 хв (pH10 струм 20В)

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

Приклад 13: 4-[4-(пропан-2-іл)піперазин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



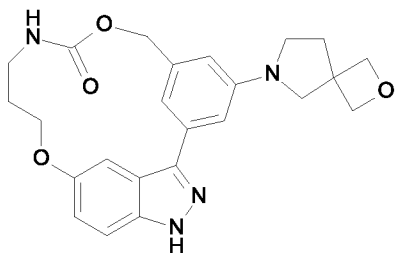
Приклад 13 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С, і методиками, аналогічними тим, які використовувалися для отримання прикладу 12. Для реакції Бухвальда 1-(пропан-2-іл)піперазин використовували з бромистим проміжним продуктом 34, отримуючи 4-[4-(пропан-2-іл)піперазин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад

13.

РХМС метод F: $[M + H]^+ = 450.2$, $t_R = 1.54$ хвРХМС метод G: $[M + H]^+ = 450.2$, $t_R = 2.26$ хв

1H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО, 80 °C) δ 12.80 (1H, s), 7.68-7.57 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 9.3 Гц), 7.37-7.34 (3H, m), 6.96 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Гц), 6.87 (1H, s), 5.23 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.25-3.22 (4H, m), 3.17 (2H, s), 2.76-2.67 (1H, m), 2.66-2.61 (4H, m), 2.02 (2H, s), 1.05 (6H, d, J = 6.5 Гц) м. ч.

Приклад 14: 4-{2-окса-6-азаспіро[3.4]октан-6-іл}-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он

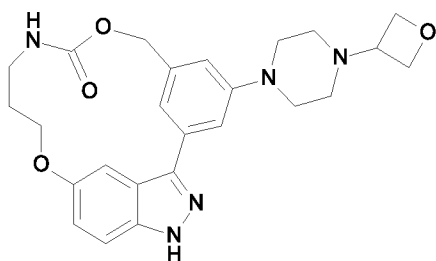


Приклад 14 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С, і методиками, аналогічними тим, які використовувалися для отримання прикладу 12. Для реакції Бухвальда 2-окса-6-азаспіро[3.4]октан використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-{2-окса-6-азаспіро[3.4]октан-6-іл}-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 14.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 435$, $t_R = 2.16$ хвРХМС метод G: $[M+H]^+ = 435$, $t_R = 2.20$ хв

1H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО, 80 °C) δ 12.77 (1H, s), 7.61 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 9.2 Гц), 7.36 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.04 (1H, m), 6.96 (1H, m), 6.51 (1H, m), 5.22 (2H, m), 4.64-4.56 (4H, m), 4.30 (2H, m), 3.60 (2H, s), 3.35 (2H, t), 3.16 (2H, m), 2.31 (2H, m), 2.02 (2H, m) м. ч.

Приклад 15: 4-[4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он

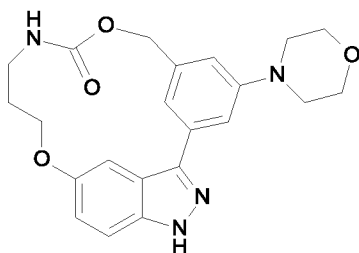


Приклад 15 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С, і методиками, аналогічними тим, які використовувалися для отримання прикладу 12. Для реакції Бухвальда 1-(оксетан-3-іл)піперазин використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-[4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 15.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 464.2$, $t_R = 1.47$ хвРХМС метод G: $[M+H]^+ = 464.2$, $t_R = 2.00$ хв

1H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО, 80 °C) δ 12.81 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.48-7.45 (1H, d, J = 9.0 Гц), 7.39-7.34 (3H, m), 6.96 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Гц), 6.89 (1H, m), 5.23 (2H, s), 4.62-4.57 (2H, t, J = 6.5 Гц), 4.55-4.51 (2H, m), 4.33-4.27 (2H, t, J = 8.6 Гц), 3.58-3.51 (1H, q, J = 6.2 Гц), 3.30-3.26 (4H, m), 3.17-3.11 (2H, m), 2.10-1.99 (2H, m) м. ч. 4 протони розташовувалися під піком ДМСО і тут не зазначені.

Приклад 16: 4-(морфолін-4-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;



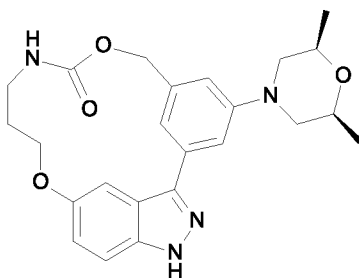
Приклад 16 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С, і методик, що аналогічні тим, які використовувалися для отримання прикладу 12. Для реакції Бухвальда морфолін використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-(морфолін-4-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 16.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 409.2$, $t_R = 2.13$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 409.2$, $t_R = 2.15$ хв

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

Приклад 17: 4-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



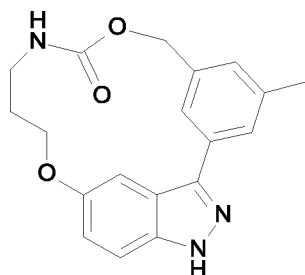
Приклад 17 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С, і методик, що аналогічні тим, які використовувалися для отримання прикладу 12. Для реакції Бухвальда цис-2,6-диметилморфолін використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 17.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 437.1$, $t_R = 2.30$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 437.2$, $t_R = 2.36$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО, 80 °C) δ 12.81 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.48-7.45 (1H, m), 7.39-7.34 (3H, m), 6.98-6.90 (2H, m), 5.23 (2H, s), 4.30 (2H, m), 3.80-3.73 (2H, m), 3.64 (2H, DD, J = 1.5, 12.1 Гц), 3.17 (2H, s), 2.41-2.35 (2H, m), 2.06-2.05 (2H, m), 1.21 (6H, d, J = 6.3 Гц) м. ч.

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



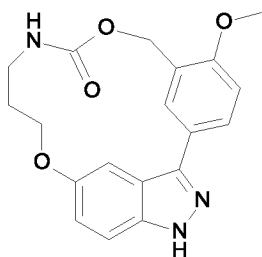
Приклад 18 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі F, і методик, що аналогічні тим, які використовувалися для отримання прикладу 11. Для реакції сполучення Сузукі (3-метоксикарбоніл-5-метилфеніл)боронову кислоту використовували з проміжною сполукою 26, отримуючи 4-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 18.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 338$, $t_R = 2.25$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 338$, $t_R = 2.30$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 7.73-7.65 (3H, m), 7.49-7.45 (1H, m), 7.34 (1H, d, J = 2.1 Гц), 7.10-7.07 (1H, m), 6.97 (1H, dd, J = 2.2, 9.0 Гц), 5.26-5.25 (2H, m), 4.34-4.28 (2H, m), 3.17 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.04-2.01 (2H, m) м. ч. NH протон індазолу не було видно в цьому розчиннику.

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



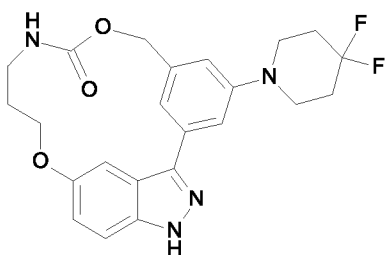
Приклад 19 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі F, і методик, що аналогічні тим, які використовувалися для отримання прикладу 11. Для реакції сполучення Сузукі (4-метокси-3-метоксикарбонілфеніл)боронову кислоту використовували з проміжною сполукою 26, отримуючи 5-метокси-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 19.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 354$, $t_R = 2.19$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 354$, $t_R = 2.17$ хв

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

Приклад 20: 4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Приклад 20 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі C, і методик, що аналогічні тим, які використовувалися для отримання прикладу 12. Для реакції Бухвальда 4,4-дифторпіперидин використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 20.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 443.1$, $t_R = 2.46$ хв

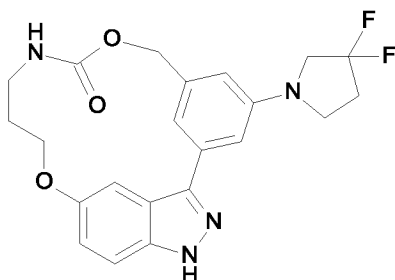
РХМС метод G: $[M+H]^+ = 443.1$, $t_R = 2.49$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО, 80 °C) δ 12.83 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.49-7.43 (2H, m),

7.39 (1H, s), 7.36-7.33 (1H, m), 5.24 (2H, s), 4.36-4.27 (2H, m), 3.46-3.42 (4H, m), 3.17 (4H, s), 2.17-1.98 (6H, m) м. ч.

Приклад 21: 4-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он

5



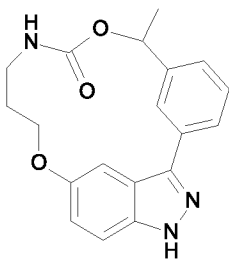
Приклад 21 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С, і методик, що аналогічні тим, які використовувалися для отримання прикладу 12. Для реакції Бухвальда 3,3-дифторпіролідін використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 21.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 429.1, t_R = 2.46 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 429.1, t_R = 2.48 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО, 80 °C) δ 12.82 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.9 Гц), 7.36-7.31 (2H, m), 7.10-7.08 (1H, m), 6.96 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Гц), 6.59-6.58 (1H, m), 5.23 (2H, s), 4.33-4.27 (2H, m), 3.37 (2H, t, J = 13.7 Гц), 3.58 (2H, t, J = 7.2 Гц), 3.16 (2H, s), 2.63-2.53 (2H, m), 2.02 (2H, m) м. ч.

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



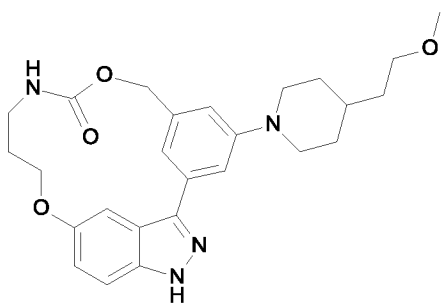
Приклад 22 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С, і методик, що аналогічні тим, які використовувалися для отримання прикладу 8. Для реакції сполучення Сузукі використовували (3-(1-гідроксіетил)феніл)боронову кислоту, отримуючи 7-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 22.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 338, t_R = 2.22 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 338, t_R = 2.25 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.12 (1H, s), 7.95-7.92 (1H, m), 7.86-7.83 (2H, m), 7.50-7.46 (2H, m), 7.35 (1H, m), 7.31-7.29 (1H, m), 7.00-6.97 (1H, m), 5.95-5.90 (1H, m), 4.37-4.25 (2H, m), 3.56-3.49 (1H, m), 2.77-2.68 (1H, m), 2.24-2.15 (1H, m), 1.77-1.69 (1H, m), 1.59 (3H, d, J = 6.7 Гц) м. ч.

Приклад 23: 4-[4-(2-метоксіетил)піперидин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



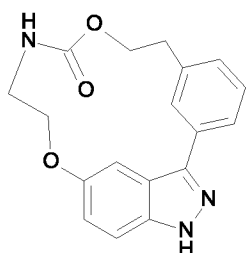
Приклад 23 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С, і методик, що аналогічні тим, які використовувалися для отримання прикладу 12. Для реакції Бухвальда 4-(2-метоксіетил)піперидин використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-[4-(2-метоксіетил)піперидин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 23.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 465.2, t_R = 1.81 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 465.2, t_R = 2.53 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО, 80 °C) δ 12.79 (1H, br. s), 7.63-7.59 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 9.2 Гц), 7.37 (1H, d, J = 2.0 Гц), 7.34 (1H, d, J = 2.0 Гц), 7.32 (1H, s), 6.96 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 6.86 (1H, s), 5.22-5.19 (2H, m), 4.33-4.28 (2H, m), 3.77-3.73 (2H, m), 3.43 (2H, t, J = 8.0 Гц), 3.21-3.16 (2H, m), 3.09-3.06 (3H, br. s), 2.78 (2H, dt, J = 4.0, 11.2 Гц), 2.05-2.01 (2H, m), 1.82-1.77 (2H, m), 1.58-1.49 (3H, m), 1.38-1.27 (2H, m) м. ч.

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



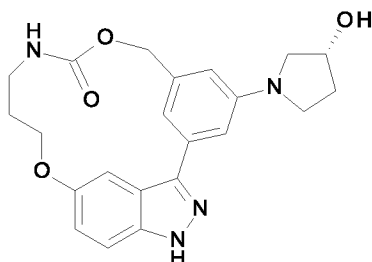
Приклад 24 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С, і методик, що аналогічні тим, які використовувалися для отримання прикладу 8. Для реакції сполучення Сузукі використовували 2-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]етан-1-ол, отримуючи 9,14-діокса-11,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-10-он-приклад 24.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 324.1, t_R = 2.14 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 324.1, t_R = 2.19 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.05-13.03 (1H, m), 7.99 (1H, t, J = 5.9 Гц), 7.82 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 7.6 Гц), 7.58 (1H, d, J = 1.9 Гц), 7.46-7.41 (2H, m), 7.28-7.25 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J = 2.2, 9.0 Гц), 4.33-4.21 (4H, m), 3.40-3.3 (2H, m), 3.01 (2H, t, J = 5.0 Гц) м. ч.

Приклад 25: 4-[(3R)-3-гідроксіпіролідин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



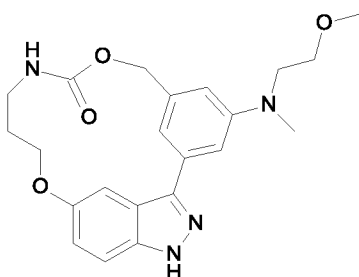
Приклад 25 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С, і методик, що аналогічні тим, які використовувалися для отримання прикладу 12. Для реакції Бухвальда (3R)-піролідин-3-ол використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-[(3R)-3-гідроксипіролідин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 25.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 409.1, t_R = 1.96 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 409.2, t_R = 2.04 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 7.65- 7.56 (1H, m), 7.48-7.45 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 2.5 Гц), 7.19 (1H, s), 7.01 (1H, s), 6.93 (1H, dd, J = 2.3, 9.1 Гц), 6.46 (1H, s), 5.22 (2H, s), 4.48-4.43 (1H, m), 4.32-4.27 (2H, m), 3.53-3.32 (3H, m), 3.18- 3.13 (2H, m), 3.11- 2.99 (2H, m), 2.15-2.07 (1H, m), 2.07 -1.97 (2H, m), 1.97-1.92 (1H, m) м. ч. NH протон індазолу не було видно в цьому розчиннику.

Приклад 26: 4-[(2-метоксіетил)(метил)аміно]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



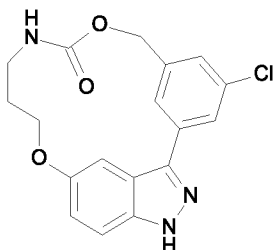
Приклад 26 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С, і методик, що аналогічні тим, які використовувалися для отримання прикладу 12. Для реакції Бухвальда 2-метокси-N-метилетанамін використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-[(2-метоксіетил)(метил)аміно]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 26.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 411.2, t_R = 2.07 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 411.2, t_R = 2.32 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.74 (1H, s), 7.48-7.45 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 2.3 Гц), 7.23-7.19 (2H, m), 6.96 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Гц), 6.67 (1H, dd, J = 1.3, 2.5 Гц), 5.22 (1H, t, J = 9.7 Гц), 4.30 (2H, d, J = 16.7 Гц), 3.31-3.31 (3H, m), 3.11-3.04 (8H, s), 3.01 (3H, s), 2.01-2.02 (2H, m) м. ч.

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



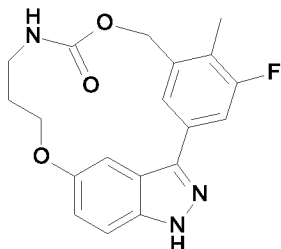
Приклад 27 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі F, і методик, що аналогічні тим, які використовувалися для отримання прикладу 11. Для реакції сполучення Сузукі (3-хлор-5-метоксикарбонілфеніл)боронову кислоту використовували з проміжною сполукою 26, отримуючи 4-хлор-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 27.

РХМС метод F: [M + H]⁺ = 358.0, t_R = 2.38 хв

РХМС метод G: [M + H]⁺ = 358.1, t_R = 2.52 хв

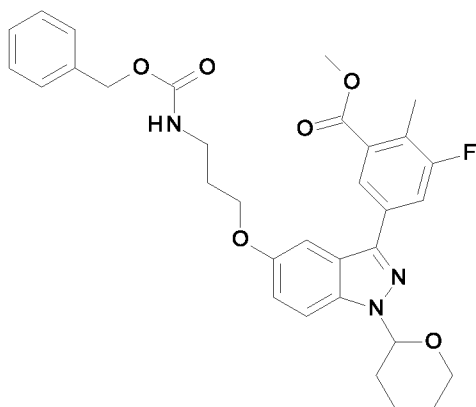
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 80 °C) δ 13.08 (1H, s), 7.85 (2H, d, $J = 15.0$ Гц), 7.77-7.75 (1H, m), 7.50 (1H, d, $J = 8.0$ Гц), 7.36 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J = 2.4$ Гц), 7.00 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9$ Гц), 5.29-5.25 (2H, m), 4.35-4.30 (2H, m), 3.23-3.12 (2H, m), 2.06-2.00 (2H, m) м. ч.

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



Приклад 28 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній схемі G.

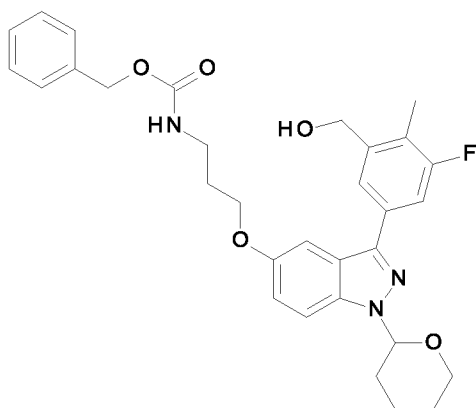
Отримання проміжної сполуки 43: метил 5-[5-(3-{{(бензилокси)карбоніл}аміно}пропокси)-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-3-іл]-3-фтор-2-метилбензоат



До розчину бензил N-(3-{{[1-(оксан-2-іл)-3-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол-5-іл]окси}пропіл}карбамату 31 (0.6 г, 1.12 ммоль) в N,N-диметилформаміді (15 мл) за КТ додавали (метил 5-бром-3-фтор-2-метилбензоат (0.332 г, 1.35 ммоль), Cs_2CO_3 (1.096 г, 3.36 ммоль) і $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -ДХМ (0.041 г, 0.06 ммоль). Отриману суміш дегазували барботуванням азоту протягом 10 хв і перемішували за 110 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 50 хв. Розчинник видаляли при зниженому тиску, а олійну речовину розчиняли в суміші EtOAc і води. Два шари розділяли, а водну фазу два рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (25 г силікагелю, BIOTAGE) (циклогексан-етилацетат, від 100/0 до 50/50) з отриманням метил 5-[5-(3-{{(бензилокси)карбоніл}аміно}пропокси)-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-3-іл]-3-фтор-2-метилбензоату 43 у вигляді жовтого порошку.

РХМС метод F: $[M + H]^+ = 576.2$, $t_R = 3.48$ хв

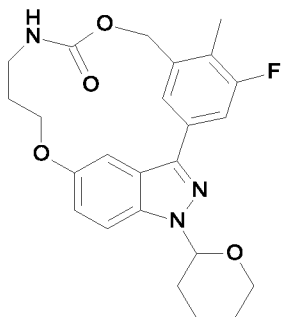
Отримання проміжної сполуки 44: бензил N-[3-({3-[3-фтор-5-(гідроксиметил)-4-метилфеніл]-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-іл}окси)пропіл]карбамат



До метил 5-[5-(3-((бензилокси)карбоніл)аміно)пропокси]-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-3-іл]-3-фтор-2-метилбензоату 43 (0.225 г, 0.39 ммоль) у ТГФ (50 мл) додавали 1М розчин алюмогідриду літію (0.78 мл, 0.78 ммоль) за 0 °С. Суміш перемішували за 0 °С протягом 1 години. До реакційної суміші за 0 °С додавали EtOAc (10 мл), і отриману суміш виливали в 10 % розчин солі Рошелля (100 мл) і EtOAc (100 мл). Суміш перемішували за КТ протягом 2 год. Після відділення водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2x50 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, а розчинник видаляли при зниженому тиску до коричневої/помаранчевої олійної речовини. Цей залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (Macherey Nagel, 25 г) з градієнтним елюванням: циклогексан/EtOAc 0-100 % з отриманням бензил N-[3-({3-[3-фтор-5-(гідроксиметил)-4-метилфеніл]-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-іл}окси)пропіл]карбамату 44 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M + H]^+ = 548.2$, $t_R = 3.10$ хв

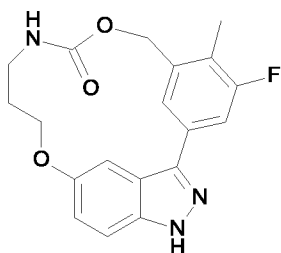
Отримання проміжної сполуки 45: 4-фтор-5-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



До розчину бензил-N-[3-({3-[3-фтор-5-(гідроксиметил)-4-метилфеніл]-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-іл}окси)пропіл]карбамату 44 (0.125 г, 0.23 ммоль) у безводному ацетонітрилі (33 мл) за КТ додавали карбонат цезію (0.447 г, 1.37 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували за 90 °С протягом 1 год. 30 хв. Реакційну суміш фільтрували, розчинник видаляли при зниженому тиску, а залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (15 г силікагелю Macherey Nagel) (ДХМ-етилацетат, від 1:0 до 8:2) з отриманням 4-фтор-5-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 45 у вигляді білої піни.

РХМС метод F: $[M + H]^+ = 440.2$, $t_R = 3.03$ хв

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



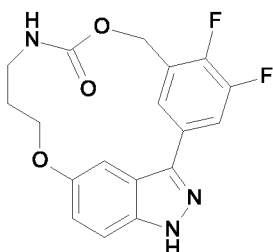
До розчину 4-фтор-5-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 45 (0.066 г, 0.15 ммоль) у ДХМ (3 мл) за КТ додавали ТФУ (0.143 мл, 1.92 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували під мікрохвильовим опроміненням за 80 °С протягом 1 год. 30 хв. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, розбавляли насиченим розчином бікарбонату натрію та два рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (5 г силікагелю Macherey Nagel) (ДХМ-етилацетат, від 1:0 до 4:6) з отриманням твердої речовини, яку розтирали в ацетонітрилі та відфільтровували з отриманням 4-фтор-5-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону-приклад 28 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 356.2, t_R = 2.36 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 356.2, t_R = 2.39 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 7.80 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 11.2 Гц), 7.48 (1H, dd, J = 0.6, 9.1 Гц), 7.40 (1H, d, J = 2.4 Гц), 6.96 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 5.29 (2H, s), 4.35 (2H, t, J = 8.1 Гц), 3.24-3.17 (2H, m), 2.22 (3H, D, J = 1.7 Гц), 2.06-2.05 (2H, M) м. ч. NH протон індазолу не було видно в цьому розчиннику.

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



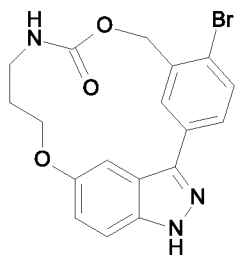
Приклад 29 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній схемі F і методик, що аналогічні тим, які використовувалися для отримання прикладу 11. Для реакції сполучення Сузукі метил 2,3-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат використовували з проміжною сполукою 26, отримуючи 4,5-дифтор-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 29.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 360, t_R = 2.47 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 360, t_R = 2.52 хв

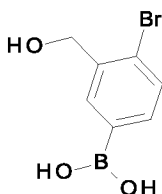
¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО, 80 °С) δ 13.06 (1H, s), 7.84-7.78 (2H, m), 7.71-7.69 (1H, m), 7.51 (1H, d, J = 9.1 Гц), 7.31 (1H, d, J = 2.1 Гц), 7.01 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Гц), 5.38 (2H, m), 4.34 (2H, dd, J = 8.1, 8.8 Гц), 3.18 (2H, m), 2.03 (2H, m) м. ч.

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



Приклад 30 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С, і методик, що аналогічні тим, які використовувалися для отримання прикладу 8.

5 Отримання проміжної сполуки 46: [3-бром-5-(гідроксиметил)феніл]боронова кислота

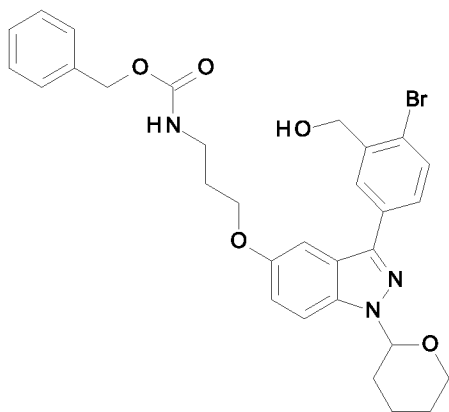


10 Розчин комплексу боран-тетрагідрофуран (1.0 М у ТГФ, 8.2 мл, 8.2 ммоль) повільно додавали до розчину 3-бороно-6-бромбензойної кислоти (500 мг, 2.05 ммоль) у ТГФ (30 мл) за 0 °С. Реакційній суміші давали досягти кімнатної температури та перемішували протягом 16 годин. Додавали MeOH (25 мл) за 0 °С, виконуючи гасіння реакції доти, поки газ більше не виділявся. Розчинник упарювали, а залишок розподіляли між етилацетатом (50 мл) і водою (50 мл). Після відділення водний шар екстрагували

15 етилацетатом (2 x 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (50 мл), сушили над безводним сульфатом магнію-натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску з отриманням [3-бром-5-(гідроксиметил)феніл]боронової кислоти 46 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: m/z не обнаружено, t_R = 1.58 хв

20 Отримання проміжної сполуки 47: бензил N-[3-[3-[4-бром-3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксипропіл]карбамат



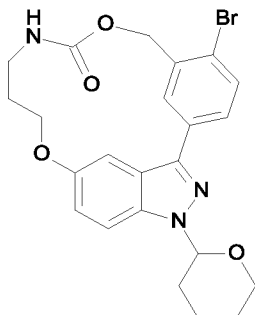
25 До розчину бензил-N-[3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксипропіл]карбамат 26 (692 мг, 1.29 ммоль), [4-бром-3-(гідроксиметил)феніл]боронової кислоти 46 (357 мг, 1.55 ммоль) і 1М розчину Na₂CO₃ (3.9 мл, 3.87 ммоль) у DME (13 мл) додавали тетракис (трифенілфосфін)паладій (75 мг, 0.065 ммоль, 5 моль %). Реакційну суміш перемішували за 80 °С протягом 16 год. Після

30 охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли водою (20 мл) і двічі екстрагували етилацетатом (2x50 мл). Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску з отриманням жовтої твердої речовини. Сирий продукт очищали за

допомогою флеш-хроматографії (CyH/EtOAc, від 0 до 100 % EtOAc) з 24 г Redisep з отриманням бензил N-[3-[3-[4-бром-3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамату 47 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 594$, $t_R = 3.12$ хв

- 5 Отримання проміжної сполуки 48: 5-бром-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он

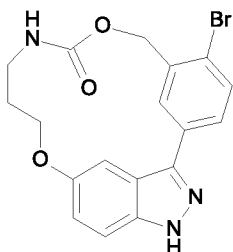


- 10 Суспензію бензил N-[3-[3-[4-бром-5-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамату 47 (590 мг, 0.99 ммоль) і карбонату цезію (1.94 г, 5.96 ммоль) в ацетонітрилі (200 мл) нагрівали за 90 °С протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ, потім фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриману тверду речовину розтирали з ацетонітрилом з отриманням 5-бром-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 48 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 486/488$, $t_R = 3.25$ хв

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

20



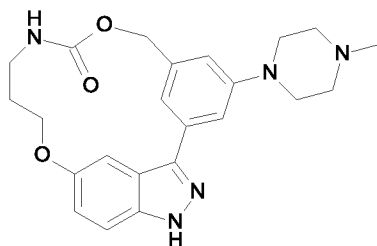
- До розчину 5-бром-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 48 (50 мг, 0.10 ммоль) у ДХМ (3 мл) додавали трифтороцтову кислоту (157 мкл, 2.05 ммоль). Реакційну суміш перемішували за КТ протягом 4 год. Реакційну суміш розбавляли ДХМ (20 мл). Додавали воду (20 мл) і 25 мас.% водний розчин гідроксиду амонію (3 мл). В органічному шарі утворився білий осад, який не розчинявся в ДХМ. Тверду речовину фільтрували та сушили при зниженому тиску, отримуючи 5-бром-8,14-діокс-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-прикладу 30 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 403$, $t_R = 2.58$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 403$, $t_R = 2.48$ хв

- 35 ¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.05 (1H, s), 7.91-7.87 (3H, m), 7.73-7.69 (1H, m), 7.52-7.49 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 1.7 Гц), 7.01 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 5.27 (2H, s), 4.37-4.33 (2H, m), 3.19 (2H, m), 2.02-1.99 (2H, m) м. ч.

Приклад 31: 4-(4-метилпіперазин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



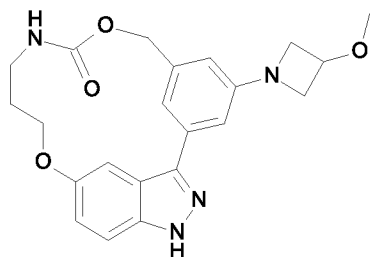
Приклад 31 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С, і методик, що аналогічні тим, які використовувалися для отримання прикладу 12. Для реакції Бухвальда 1-метилпіперазин використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-(4-метилпіперазин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 31.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 422, t_R = 1.44 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 422, t_R = 2.02 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.80 (1H, s), 7.62 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 9.2 Гц), 7.38 (1H, m), 7.35 (2H, m), 6.98-6.95 (1H, m), 6.88 (1H, m), 5.23 (2H, m), 4.32-4.28 (2H, m), 3.25 (4H, m), 3.16 (2H, m), 2.53 (4H, m), 2.28 (3H, s), 2.04 (2H, m) м. ч.

Приклад 32: 4-(3-метоксіазетидин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



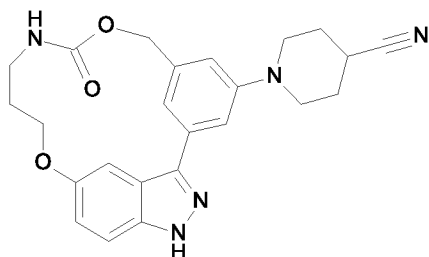
Приклад 32 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С, і методик, що аналогічні тим, які використовувалися для отримання прикладу 12. Для реакції Бухвальда гідроклорид 3-метоксіазетидину застосовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-(3-метоксіазетидин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 32.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 409.2, t_R = 2.15 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 409.1, t_R = 2.13 хв

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

Приклад 33: 1-{9-оксо-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-4-іл}піперидин-4-карбонітрил



Приклад 33 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С, і

методик, що аналогічні тим, які використовувалися для отримання прикладу 12. Для реакції Бухвальда піперидин-4-карбонітрил використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 1-{9-оксо-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]

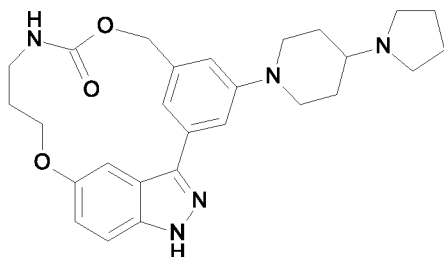
5 іл}піперидин-4-карбонітрил-приклад 33.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 432$, $t_R = 2.15$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 432$, $t_R = 2.21$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.82 (1H, s), 7.63 (1H, m), 7.48-7.46 (1H, m), 7.40-7.35 (3H, m), 7.98-7.95 (1H, m), 7.90 (1H, m), 5.23 (2H, m), 4.30 (2H, m), 3.50-3.44 (2H, m), 3.22-3.15 (4H, m), 2.08-2.00 (4H, m), 1.92-1.84 (2H, m), 1.07 (1H, d, J = 5.9 Гц) м. ч.

10 Приклад 34: 4-[4-(піролідин-1-іл)піперидин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тривазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



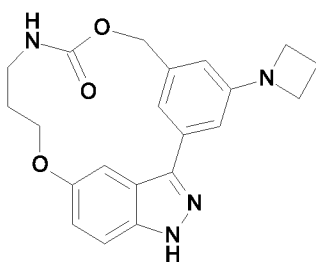
15 Приклад 34 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С, і методик, що аналогічні тим, які використовувалися для отримання прикладу 12. Для реакції Бухвальда 4-піролідин-1-ілпіперидин використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-[4-(піролідин-1-іл)піперидин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тривазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 34.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 476$, $t_R = 1.59$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 476$, $t_R = 1.51$ хв

25 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12.85 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 8.7 Гц), 7.37 (3H, t, J = 13.0 Гц), 6.98-6.92 (2H, m), 5.28 (2H, m), 4.30 (2H, s), 3.85 (2H, m), 3.42 (1H, q, J = 7.0 Гц), 3.18 (3H, s), 2.88-2.82 (2H, m), 2.14 (2H, s), 2.04 (10H, M) м. ч. Два протони були розташовані під піком ДМСО і тут не вказані.

30 Приклад 35: 4-(азетидин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



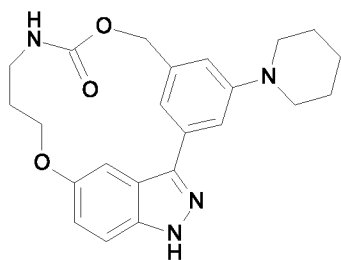
35 Приклад 35 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С, і методик, що аналогічні тим, які використовувалися для отримання прикладу 12. Для реакції Бухвальда азетидин використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-(азетидин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 35.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 379$, $t_R = 2.08$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 379$, $t_R = 2.23$ хв

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

Приклад 36: 4-(піперидин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



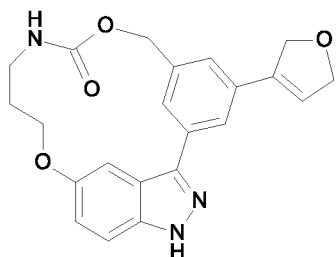
Приклад 36 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі А. Для реакції Бухвальда піперидин використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-(піперидин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 36.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 407.2, t_R = 1.65 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 407.2, t_R = 2.48 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО, 80 °C) δ 12.79 (1H, s), 7.64-7.62 (1H, m), 7.48-7.44 (1H, d, J = 8.4 Гц), 7.38-7.32 (3H, m), 6.96 (1H, dd, J = 2.3, 9.1 Гц), 6.87-6.86 (1H, m), 5.22 (2H, s), 4.30 (2H, dd, J = 7.6, 10.0 Гц), 3.27-3.21 (4H, m), 3.20-3.11 (2H, m), 2.06-1.97 (2H, m), 1.71-1.64 (4H, m), 1.63-1.58 (2H, m) м. ч.

Приклад 37: 4-(2,5-дигідрофуран-3-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



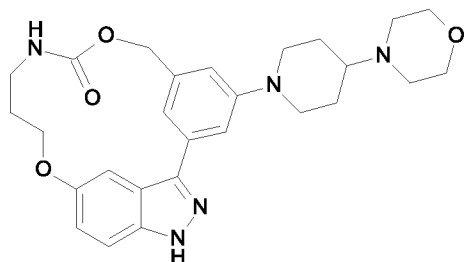
Приклад 37 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі А. Для реакції Сузукі 2-(2,5-дигідрофуран-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-(2,5-дигідрофуран-3-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 37.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 392.2, t_R = 2.19 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 392.2, t_R = 2.19 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО, 80 °C) δ 12.94 (1H, s), 7.85 (2H, d, J = 6.3 Гц), 7.69 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 9.6 Гц), 7.37 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 2.0 Гц), 6.99 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 6.55-6.52 (1H, m), 5.33-5.30 (2H, m), 5.00-4.96 (2H, m), 4.80-4.77 (2H, m), 4.35-4.29 (2H, m), 3.19-3.17 (2H, m), 1.99 (2H, s) м. ч.

Приклад 38: 4-[4-(морфолін-4-іл)піперидин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Приклад 38 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С, і методик, що аналогічні тим, які використовувалися для отримання прикладу 12. Для

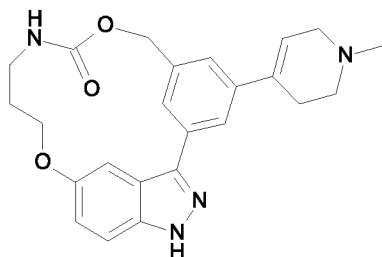
реакції Бухвальда 4-(4-піперидил)морфолін використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-[4-(морфолін-4-іл)піперидин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 38.

5 РХМС метод F: $[M+H]^+ = 492.2$, $t_R = 1.48$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 492.2$, $t_R = 2.07$ хв

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

10 Приклад 39: 4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



15

Приклад 39 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі А. Для реакції Сузукі 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідро-2Н-піридин використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 39.

20 РХМС метод F: $[M+H]^+ = 419.2$, $t_R = 1.49$ хв

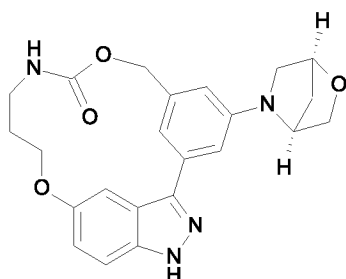
РХМС метод G: $[M+H]^+ = 419.2$, $t_R = 2.16$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО, 80 °C) δ 12.95 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.71-7.69 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.0 Гц), 7.40 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 1.5 Гц), 7.00 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 6.28-6.25 (1H, m), 5.35-5.32 (2H, m), 4.32 (2H, dd, J = 8.1, 9.0 Гц), 3.94-3.91 (2H, m), 3.55-3.41 (2H, m), 3.25-3.17 (2H, m), 2.92 (3H, s), 2.90-2.84 (2H, m), 2.10-1.99 (2H, m) м. ч.

25

Приклад 40: 4-[(2S,5S)-2,5-диметилморфолін-4-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он

30



Приклад 40 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С, і методик, що аналогічні тим, які використовувалися для отримання прикладу 12. Для реакції Бухвальда гідрохлорид (1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-[(2S,5S)-2,5-диметилморфолін-4-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 40.

35

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 421.1$, $t_R = 2.06$ хв

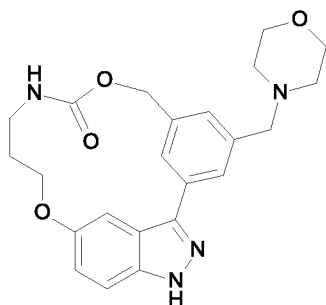
РХМС метод G: $[M+H]^+ = 421.2$, $t_R = 2.06$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.78 (1H, s), 7.62 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 9.1 Гц), 7.36 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.06 (1H, s), 6.97-6.95 (1H, m), 6.58 (1H, s), 5.21 (2H, m), 4.63 (2H, d, J = 17.5 Гц), 4.32-4.28 (2H, m), 3.82 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.58-3.56 (1H, m), 3.16 (2H, m),

40

3.10 (1H, m), 2.03 (2H, m), 1.98-1.95 (1H, m), 1.90-1.88 (1H, m) м. ч.

Приклад 41: 4-[(морфолін-4-іл)метил]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он

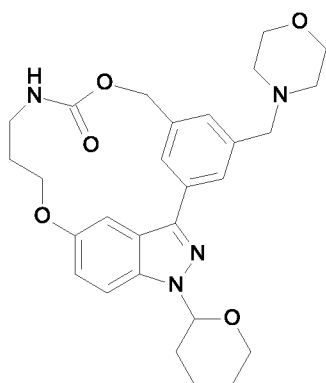


5

Приклад 41 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С.

Отримання проміжної сполуки 49: 4-[(морфолін-4-іл)метил]-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он

10



15

20

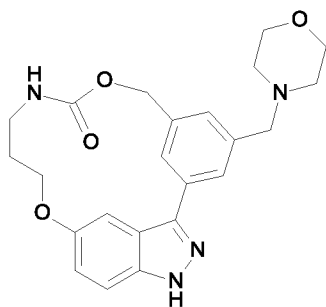
25

30

До розчину 4-бром-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону-приклад 12 (100 мг, 0.21 ммоль) у суміші ТГФ/Н₂О 9/1 (4 мл) у закупореній пробірці додавали калій 1-трифторборатометилморфолін (87 мг, 0.42 ммоль) і карбонат цезію (205 мг, 0.63 ммоль) за КТ. Реакційну суміш дегазували протягом 15 хв за допомогою барботування газоподібного азоту через розчин, потім додавали ацетат паладію (2 мг, 0.01 ммоль) і Xphos (10 мг, 0.02 ммоль), і реакційну суміш перемішували за 100 °С протягом 18 год. Реакційній суміші давали охолонути до КТ і розчинник видаляли при зниженому тиску. EtOAc (50 мл) додавали до залишку і суспензію фільтрували через целіт. Фільтрат екстрагували за допомогою EtOAc (2x20 мл), промивали соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням жовтої олійної речовини. Олійну речовину розтирали з ацетонітрилом і діетиловим ефіром з отриманням 4-[(морфолін-4-іл)метил]-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-оном 49 у вигляді бежевого порошку.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 507, t_R = 1.74 хв

Отримання прикладу 41: 4-[(морфолін-4-іл)метил]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



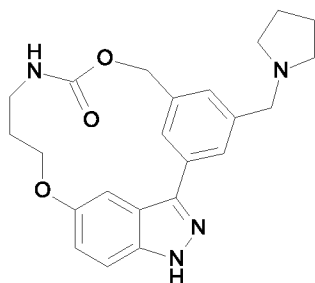
Розчин 4-[(морфолін-4-іл)метил]-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 49 (60 мг, 0.13 ммоль) у ДХМ (2 мл) перемішували за КТ протягом 6 годин. Реакційну суміш упарювали при зниженому тиску з отриманням коричневої олійної речовини. До залишку додавали ДХМ (20 мл) і насичений розчин бікарбонату (10 мл), після поділу органічний шар екстрагували за допомогою ДХМ (2x10 мл), промивали соляним розчином, сушили над сульфатом натрію й упарювали при зниженому тиску з отриманням жовтої олійної речовини. До олійної речовини додавали невелику кількість ацетонітрилу та діетилового ефіру, а утворений осад фільтрували для отримання 4-[(морфолін-4-іл)метил]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону-приклад 41 у вигляді бежевої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 423, t_R = 1.42 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 423, t_R = 2.03 хв

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12.89 (1H, s), 7.81 (2H, d, J = 11.8 Гц), 7.66 (1H, s), 7.50-7.47 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 1.9 Гц), 7.22 (1H, s), 6.98 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Гц), 5.29-5.26 (2H, m), 4.34-4.28 (2H, m), 3.63 (4H, m), 3.56 (2H, s), 3.18 (2H, s), 2.46 (4H, m), 2.06-2.03 (2H, m) м. ч.

Приклад 42: 4-[(піролідин-1-іл)метил]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



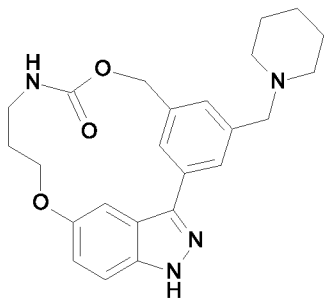
Приклад 42 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С, і методик, що аналогічні тим, які використовувалися для отримання прикладу 41. Для реакції сполучення Сузукі трифтор [(піролідин-1-іл)метил]борат калію використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-[(піролідин-1-іл)метил]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 42.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 407, t_R = 1.44 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 407, t_R = 2.12 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.88 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.66 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Гц), 7.35 (1H, d, J = 1.7 Гц), 7.22 (1H, s), 6.98 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 5.28 (2H, s), 4.32 (2H, dd, J = 8.1, 8.6 Гц), 3.69 (2H, s), 3.17 (2H, m), 2.54 (4H, m), 2.03 (2H, m), 1.75 (4H, m) м. ч.

Приклад 43: 4-[(піролідин-1-іл)метил]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



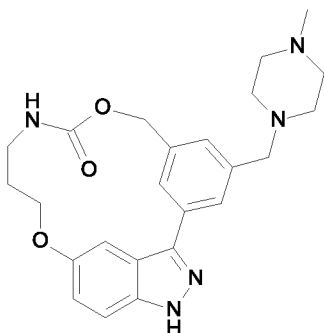
Приклад 43 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С, і методик, що аналогічні тим, які використовувалися для отримання прикладу 41. Для реакції сполучення Сузукі трифтор [(піперидин-1-іл)метил]борат калію використовували з бромистою проміжною мполокою 34, отримуючи 4-[(піролідин-1-іл)метил]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 43.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 421$, $t_R = 1.49$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 421$, $t_R = 2.33$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО, 80 °C) δ 12.86 (1H, s), 7.86 (2H, m), 7.59 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.4 Гц), 7.37 (1H, d, J = 2.1 Гц), 7.25 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 5.30 (2H, s), 4.32 (2H, m), 3.19 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.62 (4H, m), 1.48 (2H, m) м. ч. Деякі протони невидимі через наявність різних конформацій. Структура підтверджена за допомогою COSY.

Приклад 44: 4-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



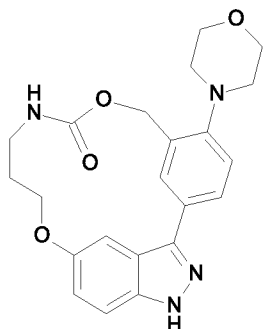
Приклад 44 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С, і методик, що аналогічні тим, які використовувалися для отримання прикладу 41. Для реакції сполучення Сузукі трифтор[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]борат калію використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 44.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 436$, $t_R = 1.36$ хв (струм 20В)

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 436$, $t_R = 1.95$ хв (pH10, струм 20В)

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО, 80 °C) δ 12.89 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.66 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Гц), 7.35 (1H, m), 7.20 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J = 2.3, 9.1 Гц), 5.28 (2H, s), 4.31 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.17 (2H, m), 2.46-2.37 (8H, m), 2.20 (3H, s), 2.04 (2H, m) м. ч.

Приклад 45: 5-(морфолін-4-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



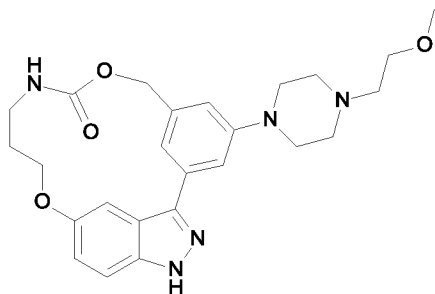
Приклад 45 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С. Для реакції сполучення Бухвальда морфолін використовували з бромистою проміжною сполукою 48, отримуючи 5-(морфолін-4-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 45.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 409$, $t_R = 2.17$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 409$, $t_R = 2.16$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.80 (1H, s), 7.89-7.86 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.49-7.45 (1H, m), 7.35 (1H, d, $J = 1.3$ Гц), 7.29-7.25 (1H, m), 6.97 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9$ Гц), 5.37 (2H, s), 4.31 (2H, dd, $J = 8.3, 8.6$ Гц), 3.78 (4H, m), 3.17 (2H, s), 2.91 (4H, m), 2.05 (2H, s) м. ч.

Приклад 46: 4-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



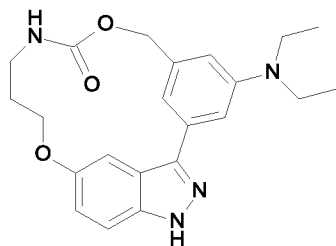
Приклад 46 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі А. Для реакції Бухвальда 1-(2-метоксіетил)піперазин використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 46.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 466.2$, $t_R = 1.48$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 466.2$, $t_R = 2.06$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО, 80 °C) δ 12.83 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.49-7.46 (1H, m), 7.40 (2H, s), 7.34 (1H, s), 6.99-6.91 (2H, m), 5.24 (2H, s), 4.33-4.27 (2H, m), 3.67-3.63 (2H, m), 3.17-3.08 (15H, m), 2.10-1.99 (2H, m) м. ч.

Приклад 47: 4-(діетиламіно)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Приклад 47 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі А. Для

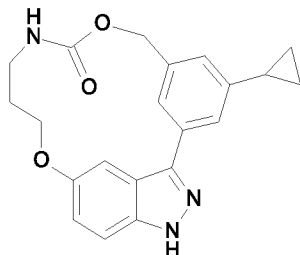
реакції Бухвальда діетиламін використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-(діетиламіно)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 47.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 395.2, t_R = 1.57 хв

5 РХМС метод G: [M+H]⁺ = 395.2, t_R = 2.48 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО, 80 °C) δ 12.73 (1H, br s), 7.59 (1H, br s), 7.46 (1H, d, J = 9.3 Гц), 7.36 (1H, d, J = 2.1 Гц), 7.18-7.16 (2H, m), 6.95 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Гц), 6.63 (1H, s), 5.21-5.20 (2H, m), 4.32-4.27 (2H, m), 3.42 (4H, q, J = 7.0 Гц), 3.21-3.10 (2H, m), 2.08-1.96 (2H, m), 1.17 (6H, t, J = 6.9 Гц) м. ч.

10 Приклад 48: 4-циклопропіл-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



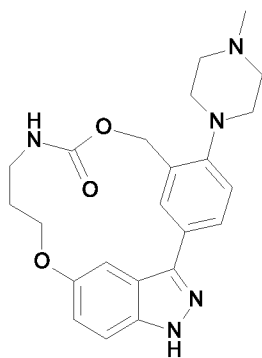
15 Приклад 48 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С. Для реакції сполучення Сузукі трифтор [циклопропіл]борат калію використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-циклопропіл-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 48.

20 РХМС метод F: [M+H]⁺ = 364, t_R = 2.40 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 364, t_R = 2.39 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО, 80 °C) δ 12.87 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.64 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 9.1 Гц), 7.33 (1H, d, J = 2.1 Гц), 6.99 (1H, s), 6.97 (1H, dd, J = 9.0, 2.3 Гц), 5.24 (2H, m), 4.30 (2H, m), 3.17 (2H, m), 2.03 (3H, m), 1.00 (2H, m), 0.74 (2H, m) м. ч.

25 Приклад 49: 5-(4-метилпіперазин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



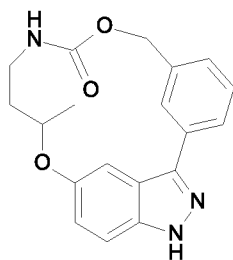
30 Приклад 49 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С. Для реакції сполучення Бухвальда 4-метилпіперазин використовували з бромистою проміжною сполукою 48, отримуючи 5-(4-метилпіперазин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 49.

35 РХМС метод F: [M+H]⁺ = 422, t_R = 1.44 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 422, t_R = 2.13 хв

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.01-7.99 (1H, m), 7.92 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Гц), 7.79 (1H, t, J = 6.1 Гц), 7.49-7.34 (4H, m), 7.04 (1H, dd, J = 2.3, 9.1 Гц), 5.51-5.47 (2H, m), 4.36 (2H, m), 3.74-3.63 (2H, m), 3.42 (4H, m), 3.21 (4H, m), 3.03 (3H, s), 2.12 (2H, m) м. ч.

40 Приклад 50: 13-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Приклад 50 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С, і методик, що аналогічні тим, які використовувалися для отримання прикладу 8.

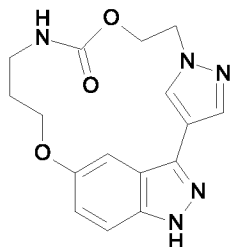
До розчину 13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону (330 мг, 0.78 ммоль) у дихлорметані (12 мл) додавали трифтороцтову кислоту (1.19 мл, 15.65 ммоль) за КТ. Потім розчин опромінювали мікрохвильовим опроміненням (biotage initiator+) протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, а залишок розчиняли в EtOAc. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, соляним розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували й упарювали при зниженому тиску. Отриману тверду речовину розтирали в діізопропіловому ефірі та сушили, отримуючи очікувану сполуку 13-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-прикладу 50 у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

PXMS метод F: [M+H]⁺ = 338, t_R = 2.25 хв

PXMS метод G: [M+H]⁺ = 338, t_R = 2.24 хв

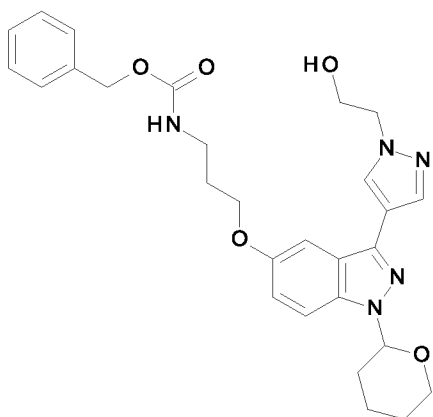
¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 13.12 (1H, s), 7.93-7.84 (3H, m), 7.47 (2H, dd, J = 8.5, 15.8 Гц), 7.27 (2H, d, J = 7.0 Гц), 6.97 (1H, dd, J = 2.1, 8.9 Гц), 5.75 (1H, d, J = 12.1 Гц), 4.81 (1H, d, J = 12.5 Гц), 4.57 (1H, dd, J = 6.0, 9.2 Гц), 3.59-3.54 (1H, m), 2.93-2.86 (1H, m), 2.47-2.33 (1H, m), 1.41-1.38 (4H, m) м. ч.

Приклад 51: 8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



Приклад 51 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С.

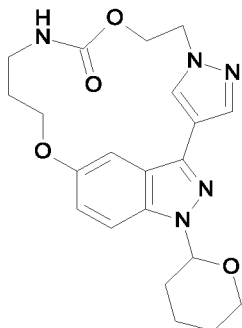
Отримання проміжної сполуки 50: бензил N-[3-({3-[1-(2-гідроксиетил)-1H-піразол-4-іл]-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-іл}окси)пропіл]карбамат



До розчину бензил-N-(3-({3-йод-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-іл}окси)пропіл)карбамату 26 (0.535 г, 1.0 ммоль) у діоксані (3 мл) і воді (1 мл) за КТ додавали складний пінаколовий ефір 1-(2-гідроксиетил)-1H-піразол-4-боронової кислоти (0.286 г, 1.2 ммоль), K_3PO_4 (0.637 г, 3.0 ммоль), XPhos (0.048 г, 0.1 ммоль) і Pd (PPh₃)₄ (0.058 г, 0.05 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували під мікрохвильовим опроміненням за 120 °С протягом 1 год. Залишок розбавляли насиченим розчином хлориду натрію та два рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (25 г силікагелю Macherey Nagel) (циклогексан-етилацетат 3/EtOH 1, від 1:0 до 1:1) з отриманням бензил N-[3-({3-[1-(2-гідроксіетил)-1H-піразол-4-іл]-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-іл}окси)пропіл]карбамат 50 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 520.2$, $t_R = 2.56$ хв

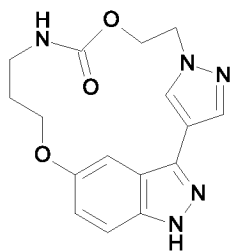
Отримання проміжної сполуки 51:



до розчину бензил N-[3-({3-[1-(2-гідроксіетил)-1H-піразол-4-іл]-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-іл}окси)пропіл]карбамату 50 (0.380 г, 0.73 ммоль) у безводному ацетонітрилі (146 мл) за КТ додавали карбонат цезію (1.430 г, 4.39 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували за 90 °С протягом 36 год. Реакційну суміш фільтрували, а фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (15 г силікагелю Macherey Nagel) (циклогексан-етилацетат 3/EtOH 1, від 1:0 до 3:7) з отриманням 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону 51 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 412.2$, $t_R = 2.20$ хв

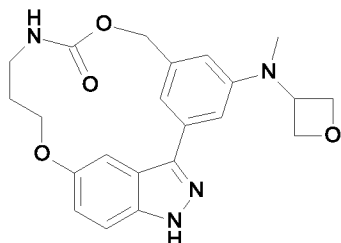
Отримання прикладу 51: 8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



До розчину 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону 51 (0.155 г, 0.38 ммоль) у ДХМ (3 мл) за КТ додавали ТФУ (0.561 мл, 7.53 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували під мікрохвильовим опроміненням за 80 °С протягом 1 год. 30 хв. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, розбавляли насиченим розчином бікарбонату натрію та два рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (15 г силікагелю Macherey Nagel) (циклогексан-етилацетат 3/EtOH 1, від 9:1 до 0:1) з отриманням твердої речовини (70 мг), яку розтирали в діізопропіловому ефірі та відфільтровували з отриманням 8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону-приклад 51 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 328.1, t_R = 1.68 хв
РХМС метод G: [M+H]⁺ = 328.1, t_R = 1.68 хв
¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.82 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.86 (1H, t, J = 6.1 Гц), 7.77 (1H, d, J = 0.6 Гц), 7.44-7.41 (1H, m), 7.07 (1H, d, J = 2.3 Гц), 6.94 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 4.53-4.49 (2H, m), 4.38-4.28 (4H, m), 3.14-3.09 (2H, m), 1.86 (2H, q, J = 8.7 Гц) м. ч.

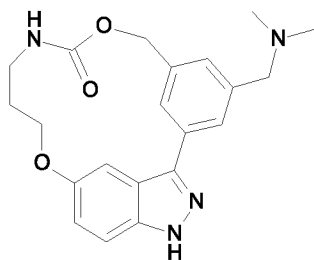
Приклад 52: 4-[метил(оксетан-3-іл)аміно]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Приклад 52 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С. Для реакції Бухвальда N-метилоксетан-3-амін використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-[метил(оксетан-3-іл)аміно]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 52.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 409, t_R = 2.04 хв
РХМС метод G: [M+H]⁺ = 409, t_R = 2.06 хв
¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.81 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.34 (2H, s), 7.13 (1H, s), 6.98-6.95 (1H, m), 6.64 (1H, s), 5.22 (2H, m), 4.84-4.81 (2H, m), 4.77-4.74 (1H, m), 4.65-4.64 (2H, m), 4.32-4.28 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.96 (3H, s), 2.03 (2H, m) м. ч.

Приклад 53: 4-[(диметиламіно)метил]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



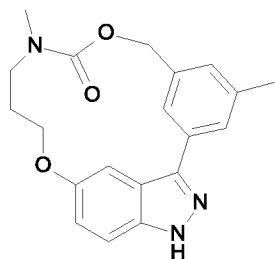
Приклад 53 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С. Для реакції сполучення Сузукі (диметиламіно)метилтрифторборат калію використовували з
 5 бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-[(диметиламіно)метил]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 53.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 381, t_R = 1.39 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 381, t_R = 2.03 хв

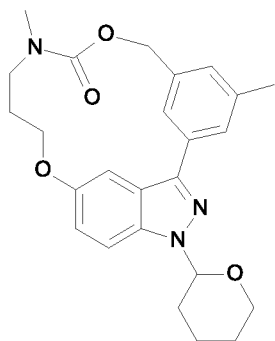
10 ¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.93 (1H, s), 7.87 (2H, m), 7.70-7.66 (1H, m), 7.51-7.47 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 2.1 Гц), 7.25 (1H, s), 6.99 (1H, dd, J = 2.3, 9.1 Гц), 5.30-5.26 (2H, m), 4.34-4.30 (2H, m), 3.73 (2H, m), 3.17 (2H, s), 2.40-2.33 (6H, m), 2.06 (2H, s) м. ч.

Приклад 54: 4,10-диметил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



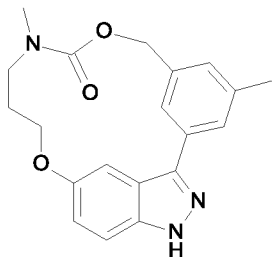
Приклад 54 отримували відповідно до синтезу, описаного в загальній Схемі F.

Отримання проміжної сполуки 52: 4,10-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



До суміші 4-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону-приклад 18 (115 мг, 0.273 ммоль) у ТГФ (2.5 мл) за 0 °С додавали 60 % дисперсії NaH в олії (8 мг, 0.328 ммоль) і MeI (20 мкл, 0.328 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі за КТ. Додавали додаткову кількість 60 % дисперсії NaH в олії (8 мг, 0.328 ммоль) і MeI (20 мкл, 0.328 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі за КТ. Розчинник видаляли при зниженому тиску, додавали EtOAc і воду. Шари розділяли, водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні шари об'єднували, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням 4,10-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 52 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 436.2$, $t_R = 3.15$ хв
 Отримання прикладу 54: 4,10-диметил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



5

До суміші 4,10-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 52 (150 мг; 0.345 ммоль) у ДХМ (2.5 мл) додавали ТФУ (132 мкл, 1.723 ммоль). Реакційну суміш перемішували в умовах мікрохвильового опромінення за 80 °С протягом 60 хв. Розчинник видаляли при зниженому тиску, суміш розчиняли в EtOAc і промивали 1 н. насиченим розчином NaHCO_3 (рН=7) і потім водою. Органічний шар концентрували при зниженому тиску, олію очищали за допомогою хроматографії, використовуючи 10 г SiO_2 колонку з елюванням сумішами ДХМ/MeOH, від 100/0 до 95/5. Цільові фракції об'єднували, але продукт був недостатньо чистим, у зв'язку з чим його повторно очищали за допомогою хроматографії, використовуючи 10 г SiO_2 колонку з елюванням циклогексан/етилацетат, від 70/30 до 50/50. Цільові фракції об'єднували, розчинник видаляли при зниженому тиску, і отриману олію потім розтирали з пентаном. Тверду речовину фільтрували та нагрівали в гарячій воді, потім фільтрували та сушили у високому вакуумі, отримуючи 4,10-диметил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-прикладу 54 у вигляді білого порошку.

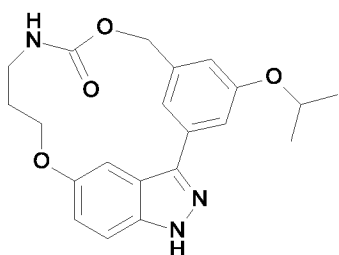
РХМС метод F: $[M+H]^+ = 352.2$, $t_R = 2.49$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 352.2$, $t_R = 2.49$ хв

¹H ЯМР аналіз показав наявність ротамерів.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.11-13.05 (1H, m), 7.68 (2H, d, J = 13.7 Гц), 7.51-7.47 (1H, m), 7.20-7.12 (2H, m), 6.99 (1H, dd, J = 2.2, 9.0 Гц), 5.82 (0.75H, d, J = 13.3 Гц), 5.15 (0.25H, s), 4.78 (0.75H, d, J = 13.5 Гц), 4.43-4.35 (0.75H, m), 4.28-4.12 (1.25H, m), 3.94-3.84 (0.75H, m), 3.47-3.39 (0.25H, m), 3.04-3.03 (3H, m), 2.91-2.82 (1.25H, m), 2.41-2.39 (4H, m), 2.27-2.16 (0.25H, m), 1.77-1.70 (0.75H, m) м. ч.

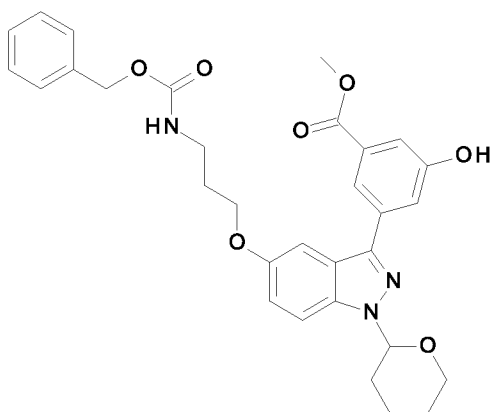
Приклад 55: 4-(пропан-2-ілокси)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



35

Приклад 54 отримували відповідно до синтезу, описаного в загальній Схемі F.

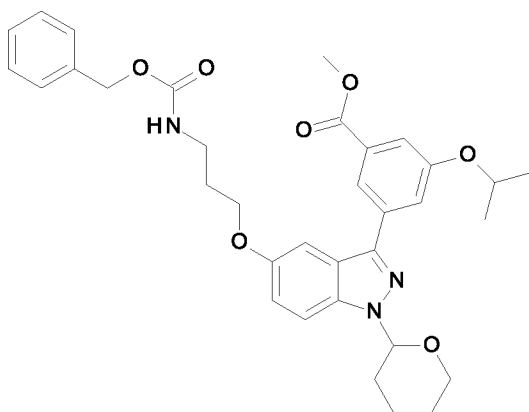
Отримання проміжної сполуки 53: метил 3-[5-[3-(бензилоксикарбоніламіно)прокси]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-5-гідроксибензоат



До дегазованого розчину бензил N-[3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксипропіл]карбамату 26 (2.876 г, 5.372 ммоль), метил 3-гідрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)бензоату (2.988 г, 10.473 ммоль), XPhos (256 мг, 0.537 ммоль) і K_3PO_4 (3.421 г, 16.116 ммоль) в діоксані (40.0 мл) і воді (10.0 мл) додавали Pd (PPh_3)₄ (311 мг, 0.269 ммоль). Отриманий каламутний коричневий розчин дегазували газоподібним азотом протягом 5 хв і розділяли на три партії, потім герметизували та кожну партію нагрівали до 120 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 1 год. Суміш вливали у воду (50 мл), додавали EtOAc (100 мл), і фази розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3 x 100 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином NaCl (1 x 50 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриману в результаті сиручовину (коричневу олійну речовину, 4.1 г) очищали за допомогою колонкової хроматографії (220 г Macherey Nagel SiO_2 , 100 мл/хв, CyH/EtOAc від 100:0 до 60:40) з отриманням метил 3-[5-[3-(бензилоксикарбоніламіно)пропокси]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-5-гідрокси-бензоату 53 у вигляді коричневої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 560.1$, $t_R = 2.97$ хв

Отримання проміжної сполуки 54: метил 3-[5-[3-(бензилоксикарбоніламіно)пропокси]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-5-ізопропоксибензоат

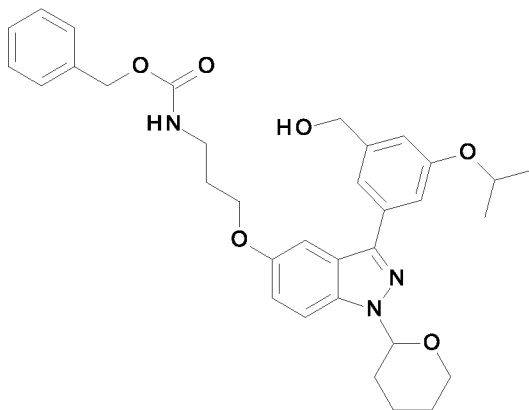


До розчину метил 3-[5-[3-(бензилоксикарбоніламіно)пропокси]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-5-гідроксибензоату 53 (2.800 г, 5.004 ммоль) і K_2CO_3 (1.729 г, 12.510 ммоль) в N,N-диметилформаміді (25.0 мл) додавали 2-бромпропан (940 мкл, 1.231 мг, 10.008 ммоль). Отриманий у результаті каламутний коричневий розчин нагрівали за 70 °C протягом 2 год. Реакційну суміш гасили водою (20 мл), додавали EtOAc (50 мл) і фази розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3 x 50 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином NaCl (1 x 20 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриману в результаті сиручовину (коричневу тверду речовину, 3.5 г) очищали за допомогою колонкової хроматографії (120 г Macherey Nagel SiO_2 , CyH/EtOAc від 100:0 до 70:30) з

отриманням метил 3-[5-[3-(бензилоксикарбоніламіно)пропокси]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-5-ізопропоксибензоату 54 у вигляді коричневої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 602.3$, $t_R = 3.48$ хв

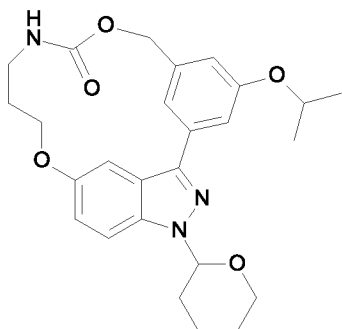
Отримання проміжної сполуки 55: бензил N-[3-[3-[3-(гідроксиметил)-5-ізопропоксифеніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамат



До розчину метил 3-[5-[3-(бензилоксикарбоніламіно)пропокси]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-5-ізопропоксибензоату 54 (3.000 г, 4.986 ммоль) у ТГФ (50.0 мл) за 0 °С краплями додавали $LiAlH_4$ (1.0 М у ТГФ, 9.97 мл, 9.972 ммоль). Отриманий у результаті коричневий розчин перемішували за 0 °С протягом 15 хвилин, потім за кімнатної температури протягом 1 год. Реакційну суміш обережно гасили насиченим водним розчином солі Рошелля (20 мл), додавали EtOAc (50 мл) і фази розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3 x 50 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином NaCl (1 x 50 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску з отриманням сирого бензил N-[3-[3-[3-(гідроксиметил)-5-ізопропоксифеніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамату 55 у вигляді коричневої олійної речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 574.2$, $t_R = 3.06$ хв

Отримання проміжної сполуки 56: 19-(оксан-2-іл)-4-(пропан-2-ілокси)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



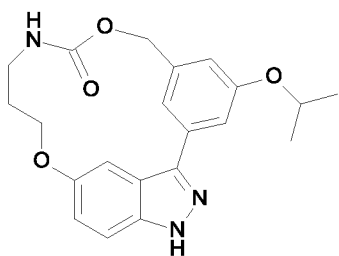
25

До розчину бензил N-[3-[3-[3-(гідроксиметил)-5-ізопропоксифеніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамату 55 (100 мг, 0.174 ммоль) в MeCN (18.0 мл) додавали Cs_2CO_3 (341 мг, 1.046 ммоль). Отриману в результаті каламутну жовту суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриману в результаті сирю речовину (жовта олійна речовина, 100 мг) очищали колонковою хроматографією (4 г Macherey Nagel SiO_2 , 15 мл/хв, $CH_2Cl_2/MeOH$, від 100:0 до 98:2) з отриманням 19-(оксан-2-іл)-4-(пропан-2-ілокси)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 56 у вигляді прозорої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 466.2$, $t_R = 3.03$ хв

Отримання прикладу 55: 4-(пропан-2-ілокси)-8,14-діокса-10,19,20-

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



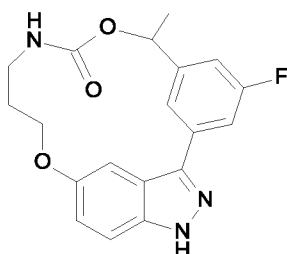
5 До розчину 19-(оксан-2-іл)-4-(пропан-2-ілокси)-8,14-діокса-10,19,20-
тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 56 (54
мг, 0.116 ммоль) в CH₂Cl₂ (5.0 мл) додавали ТФУ (300 мкл, 447 мг, 3.920 ммоль).
Пробірку, що містить отриманий у результаті прозорий жовтий розчин герметизували і
нагрівали до 50 °С під мікрохвильовим опроміненням протягом 3 год. Додавали
10 насичений водний розчин NaHCO₃ (1 мл), і фази розділяли. Водний шар екстрагували за
допомогою CH₂Cl₂ (3 x 5 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали водою (1 x 5 мл),
сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску.
Отриману в результаті сирю речовину (біло-жовта олійна речовина, 49 мг) розтирали з
iPr₂O з отриманням 4-(пропан-2-ілокси)-8,14-діокса-10,19,20-
15 тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону-приклад
55 у вигляді білої аморфної твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 382.1, t_R = 2.41 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 382.2, t_R = 2.40 хв

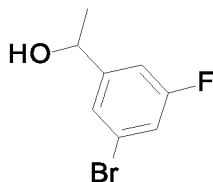
1¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО, 80 °С) δ 7.66 (brs, 1h), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.39-7.34 (m,
20 2H), 6.98 (dd, J = 2.4, 9.0 Гц, 1H), 6.85 (brs, 1h), 5.24 (brs, 1h), 4.72-4.63 (sept, J = 5.9 Гц,
1h), 4.33-4.29 (m, 2h), 3.19-3.15 (m, 2h), 2.04-2.02 (m, 2h), 1.35-1.33 (m, 6h) м. ч. у цьому
розчиннику не було видно два лабільних протони.

Приклад 56: 4-фтор-7-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]
трікоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Приклад 56 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі А.

Отримання проміжної сполуки 57: 1-(3-бром-5-фторфеніл)етанол

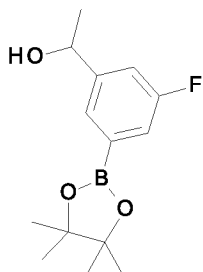


30 До охолодженого розчину 3-бром-5-фторбензальдегіду (1.5 г, 7.389 ммоль) у сухому
тетрагідрофурані (19 мл) краплями додавали розчин броміду метилмагнію 3М у
діетиловому ефірі (4.93 мл, 14.778 ммоль) за 0 °С. Реакційну суміш перемішували за
35 0 °С протягом 20 хв і за КТ протягом 16 год. Реакційну суміш гасили насиченим водним
розчином NH₄Cl і потім екстрагували етилацетатом (2 x). Об'єднані органічні шари
промивали водою, а потім соляним розчином, сушили над сульфатом натрію та

концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії, елюючи сумішами циклогексан/етилацетат-EtOH (3-1): 100/0 до 80/20, отримуючи 1-(3-бром-5-фторфеніл)етанол 57 у вигляді безбарвної олійної речовини.

5 РХМС метод F: $[M+H]^+$ = маса не виявлена, t_R = 2.32 хв

Отримання проміжної сполуки 58: 1-[3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]етанол



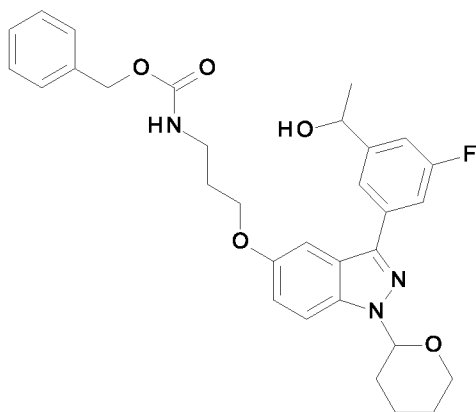
10

До дегазованого розчину 1-(3-бром-5-фторфеніл)етанолу 57 (1.196 г, 5.461 ммоль), біс(пінаcolato)дибору (2.080 г, 8.192 ммоль) і ацетату калію (2.144 г, 21.844 ммоль) в діоксані (17 мл) в закупореній пробірці додавали $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (0.446 г, 0.546 ммоль). Реакційну суміш нагрівали за 90 °C протягом 24 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт на ватманському папері та промивали етилацетатом. Реакційну суміш розбавляли водою й екстрагували етилацетатом (3 х). Об'єднані органічні шари промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску, отримуючи 1-[3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]етанол 58 у вигляді чорної олійної речовини.

15

20 РХМС метод F: m/z не виявлено, t_R = 2.65 хв.

Отримання проміжної сполуки 59: бензил N-[3-[3-[3-фтор-5-(1-гідроксіетил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксипропіл]карбамат



25

До дегазованого розчину бензил N-[3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл)індазол-5-іл]оксипропіл]карбамату 26 (1.462 г, 2.734 ммоль), 1-[3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]етанолу 58 (1.453 г, 5.466 ммоль), трикалійфосфату (1.742 г, 8.202 ммоль) і xPhos (0.130 г, 0.274 ммоль) у діоксані (14.6 мл) і воді (8.8 мл) додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0.158 г, 0.137 ммоль). Реакційну суміш опромінювали мікрохвильовим опроміненням (biotage initiator+) за 120 °C протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт і целіт промивали етилацетатом. Фільтрат потім розбавляли водою й екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані органічні шари промивали водою, а потім соляним розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску.

30

35

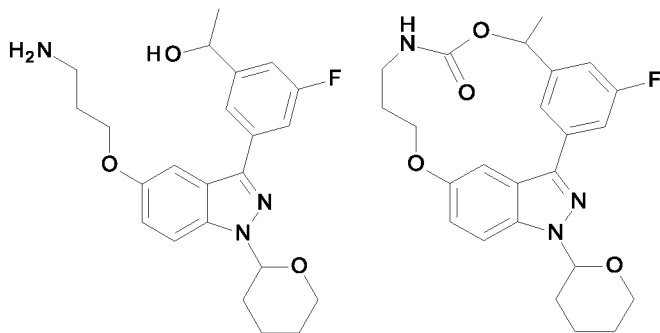
Сирий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи сумішами ДХМ/етилацетат, від 100/0 до 80/20, з отриманням бензил N-[3-[3-[3-фтор-5-(1-гідроксіетил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксипропіл]карбамат 59 у вигляді

кремової твердої речовини.

Вихід: 780 мг проміжної сполуки 59 (50 %)

РХМС метод F: $[M + H]^+ = 548$, $t_R = 3.07$ хв

Отримання проміжної сполуки 60: 1-[3-[5-(3-амінопропокси)-1-тетрагідропіран-2-
 5 іліндазол-3-іл]-5-фторфеніл]етанол і 4-фтор-7-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-
 10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-
 гептаен-9-он

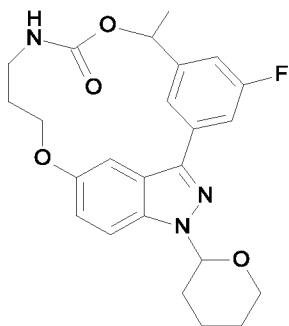


10

Суспензію бензил N-[3-[3-[3-фтор-5-(1-гідроксіетил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-
 іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамату 59 (0.780 г, 1.426 ммоль) і карбонату цезію (2.781 г,
 8.556 ммоль) в ацетонітрилі (300 мл) нагрівали за 90 °С протягом 16 год. РХМС-аналіз
 показав утворення цільового продукту, але вихідна речовина залишалася та
 спостерігалася утворення 1-[3-[5-(3-амінопропокси)-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-5-
 фторфеніл]етанолу. Реакційну суміш нагрівали за 90 °С протягом 16 год. Реакційну
 суміш охолоджували до КТ, і потім фільтрували та концентрували при зниженому тиску з
 отриманням суміші 1-[3-[5-(3-амінопропокси)-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-5-
 фторфеніл]етанолу (66 %) і 4-фтор-7-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-
 тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону
 (26 %) (0.667 г, 1.426 ммоль (імовірно)) у вигляді помаранчевої олійної речовини. Сирий
 продукт не очищали, а переносили на наступну стадію без додаткового очищення.

Отримання проміжної сполуки 61: 4-фтор-7-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-
 10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он

25



До розчину 1-[3-[5-(3-амінопропокси)-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-5-
 фторфеніл]етанолу і 4-фтор-7-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-
 тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону
 60 (0.567 г, 1.373 ммоль) в DMA (350 мл) додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (0.245 г, 1.510
 ммоль). Реакційну суміш перемішували за КТ протягом 2 год., потім за 90 °С протягом 22
 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і додавали етилацетат і
 насичений водний розчин NaHCO_3 . Суміш екстрагували етилацетатом (2 х). Об'єднані
 органічні шари промивали водою, а потім соляним розчином, сушили над сульфатом
 натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску.

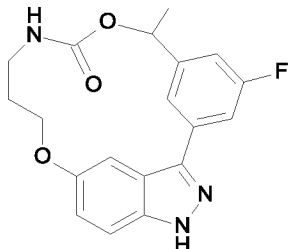
Сирий продукт очищали колонковою хроматографією, елюючи сумішами
 циклогексан/етилацетат-EtOH (3-1): 100/0 до 70/30, отримуючи кремову тверду
 речовину. Тверду речовину розтирали з діізопропіловим ефіром з отриманням 4-фтор-7-

метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 61 у вигляді білої твердої речовини.

Вихід: 100 мг проміжної сполуки 61 (14 %)

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 440$, $t_R = 2.96$ хв

5 Отримання прикладу 56: 4-фтор-7-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



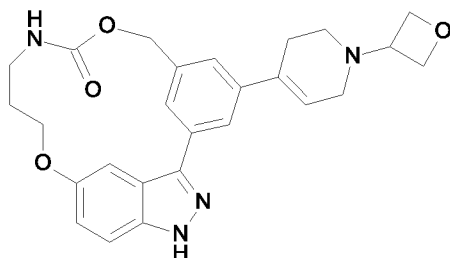
10 До розчину 4-фтор-7-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 61 (100 мг, 0.228 ммоль) у ДХМ (16 мл) додавали трифтороцтову кислоту (350 мкл, 4.560 ммоль) за КТ. Реакційну суміш опромінювали в умовах мікрохвильового опромінення (biotage initiator). Тверду речовину розтирали з діізопропіловим ефіром з отриманням 4-фтор-7-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону-приклад 56 у вигляді кремової твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 356$, $t_R = 2.33$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 356$, $t_R = 2.32$ хв

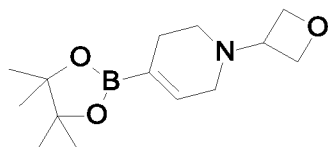
20 ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.26 (1H, s), 8.01-7.98 (1H, m), 7.69 (1H, s), 7.59-7.56 (1H, m), 7.53-7.50 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.22-7.18 (1H, m), 7.02-6.99 (1H, m), 5.91-5.86 (1H, m), 4.35-4.28 (2H, m), 3.56-3.49 (1H, m), 2.79-2.72 (1H, m), 2.21-2.16 (1H, m), 1.77-1.71 (1H, m), 1.61-1.58 (3H, d) м. ч.

Приклад 57: 4-[1-(оксетан-3-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Приклад 57 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С.

30 Отримання проміжної сполуки 62: 1-(оксетан-3-іл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідро-2H-піридин

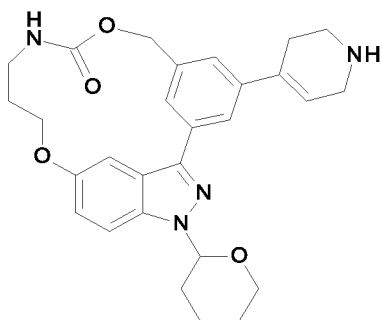


35 До розчину 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину (370 мг, 1.77 ммоль) у ДХМ (9 мл) додавали тріетиламін (245 мкл, 1.77 ммоль) і 3-бромоксетан (750 мг, 5.5 ммоль). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 днів. Реакційну суміш упарювали при зниженому тиску з отриманням 1-(оксетан-3-іл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідро-2H-піридину 62 (500 мг, 1.77 імовірно) у вигляді помаранчевої олійної речовини.

На наступній стадії сполуки використовували без додаткового очищення.

Отримання проміжної сполуки 63: 19-(оксан-2-іл)-4-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он

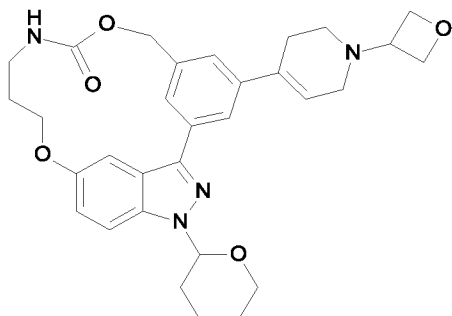
5



До розчину 4-бром-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону-проміжної сполуки 34 (260 мг, 0.53 ммоль) у суміші діоксан/вода (15/1.5 мл) додавали 1-(оксетан-3-іл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідро-2Н-піридин 62 (300 мг, 1.06 ммоль) і K₃PO₄ (337 мг, 1.59 ммоль). Суміш дегазували протягом 10 хв, потім додавали Pd (dppf)Cl₂. ДХМ (17 мг, 0.021 ммоль). Суміш нагрівали за 90 °С протягом 20 годин. Моніторинг за допомогою РХМС-аналізу показав утворення очікуваного продукту без оксетану. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім додавали додаткову кількість 1-(оксетан-3-іл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідро-2Н-піридину (200 мг, 0.71 ммоль імовірно) і K₃PO₄ (168 мг, 0.79 ммоль). Суміш дегазували протягом 10 хв і додавали додаткову кількість Pd (dppf)Cl₂. ДХМ (8 мг, 0.0098 ммоль). Суміш нагрівали за 90 °С протягом 1 дня. Реакційну суміш фільтрували через целіт, розбавляли EtOAc (50 мл) і водою (50 мл). Після відділення водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2 x 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (50 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової (Macherey Nagel, 25 г) хроматографії, використовуючи суміші ДХМ/(MeOH/NH₃) (від 100/0 до 90/10). Цільові фракції збирали, об'єднували й упарювали з отриманням 19-(оксан-2-іл)-4-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 63 у вигляді помаранчевої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 489, t_R = 1.81 хв

Отримання проміжної сполуки 64: 19-(оксан-2-іл)-4-[1-(оксетан-3-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



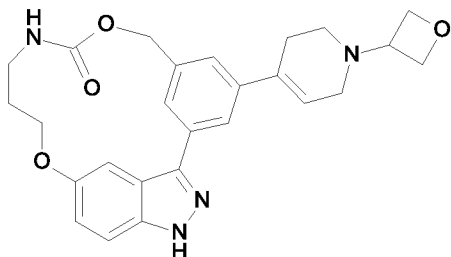
35

До розчину 19-(оксан-2-іл)-4-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 63 (289 мг, 0.59 ммоль) у сухому ТГФ (15 мл) додавали оксетан-3-он (212 мг, 2.95 ммоль). Суміш охолоджували до 0 °С і потім додавали трис(ацетокси)борогідрид натрію (248 мг, 1.18 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 18 годин.

40

Реакційну суміш гасили 1М розчином Na_2CO_3 (~7 мл, pH = 8), а потім суміш розбавляли EtOAc (50 мл). Після відділення водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3 x 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (50 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (Macherey Nagel, 15 г) з використанням сумішей ДХМ/MeOH (від 100/0 до 97/3) як елюентів з отриманням 19-(оксан-2-ил)-4-[1-(оксетан-3-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 64 у вигляді білих кристалів.

РХМС метод F: $[M + H]^+ = 545$, $t_R = 1.84$ хв
Отримання приклад 57: 4-[1-(оксетан-3-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



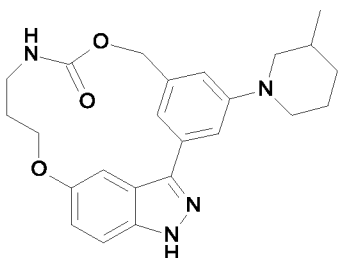
До розчину 19-(оксан-2-ил)-4-[1-(оксетан-3-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 64 (82 мг, 0.15 ммоль) у ДХМ (4 мл) додавали трифтороцтову кислоту (107 мкл, 1.4 ммоль). Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 24 годин. Потім реакційну суміш нагрівали за 40 °С протягом 4 годин. Додавали додаткову кількість трифтороцтової кислоти (26 мкл, 0.35 ммоль), і реакційну суміш нагрівали за 40 °С протягом 3 годин і за кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли ДХМ (25 мл) і насиченим розчином NaHCO_3 (25 мл). Після відділення водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (3 x 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (25 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт розтирали в ацетонітрилі, фільтрували, і тверду речовину кілька разів промивали ацетонітрилом з отриманням 4-[1-(оксетан-3-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону-прикладу 57 у вигляді кремового порошку.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 461$, $t_R = 1.49$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 461$, $t_R = 2.19$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО, 80 °С) δ 12.89 (1H, m), 7.90 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.67 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 9.5 Гц), 7.35 (2H, m), 6.98 (1H, dd, J = 1.5, 8.9 Гц), 6.23 (1H, m), 5.29 (2H, m), 4.61 (2H, t, J = 6.5 Гц), 4.55 (2H, t, J = 5.9 Гц), 4.31 (2H, t, J = 9.3 Гц), 3.65 (1H, t, J = 6.1 Гц), 3.18 (2H, m), 3.09 (2H, m), 2.61 (2H, m), 2.57 (2H, m), 2.04 (2H, m) м. ч.

Приклад 58: 4-(3-метилпіперидин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Приклад 58 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С. Для реакції Бухвальда 3-метилпіперидин використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-(3-метилпіперидин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-

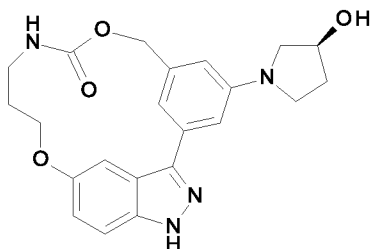
тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 58.

РХМС метод F: $[M + H]^+ = 421.2$, $t_R = 1.88$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 421.2$, $t_R = 2.66$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 7.69-7.56 (1H, m), 7.48-7.45 (1H, m), 7.38-7.31 (3H, m), 6.95 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Гц), 6.87-6.86 (1H, m), 5.24-5.20 (2H, m), 4.30 (2h, dd, J = 8.0, 9.1 Гц), 3.22-3.1 (2h, m), 3.07 (6h, s), 2.79-2.68 (1h, m), 2.07-1.98 (2H, m) 1.83-1.74 (3h, m), 1.7-1.55 (1h, m), 1.19-1.05 (1h, m) м. ч. NH протон індазолу не було видно в цьому розчиннику.

Приклад 59: 4-[(3S)-3-гідроксипіролідін-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



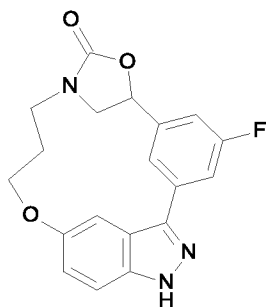
Приклад 59 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С. Для реакції Бухвальда (3S)-піролідін-3-ол використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-[(3S)-3-гідроксипіролідін-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 59.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 409.2$, $t_R = 1.98$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 409.2$, $t_R = 1.96$ хв

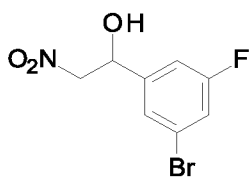
¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.84 (1H, m), 7.61-7.60 (1H, m), 7.48-7.45 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 2.1 Гц), 7.21-6.93 (3H, m), 6.47 (1H, s), 5.25-5.21 (2H, m), 4.88-4.66 (1H, m) 4.48-4.45 (1H, m), 4.32-4.27 (2H, m), 3.53-3.32 (3H, m), 3.20-3.16 (3H, m), 2.16-2.07 (1H, m), 2.02-1.94 (3H, m) м. ч.

Приклад 60: 4-фтор-8,14-діокса-10,19,20-трізапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}] тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Приклад 60 отримували відповідно до синтезу, описаного нижче.

Отримання проміжної сполуки 65: 1-(3-бром-5-фторфеніл)-2-нітроетан-1-ол

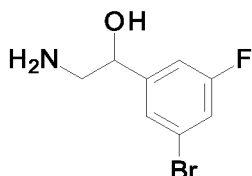


До розчину 3-бром-5-фторбензальдегіду (2 г, 10 ммоль), що перемішується, в ТГФ (20 мл) краплями за 0 °С додавали нітрометан (0.536 мл, 10 ммоль) і потім краплями додавали 1 н. розчин гідроксиду натрію (10 мл 10 ммоль). Розчин

перемішували за 0 °С протягом 15 хв. Розчин гасили розчином оцтової кислоти (12 мл). До отриманої в результаті суміші додавали воду (25 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (4 x 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим соляним розчином (2 x 50 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням коричневої/помаранчевої олійної речовини. Цей залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (Macherey Nagel, 120 г) з градієнтним елююванням: циклогексан/EtOAc 0-30 % з отриманням 1-(3-бром-5-фторфеніл)-2-нітроетан-1-олу 65 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M-H]^- = 262.2$, $t_R = 2.28$ хв

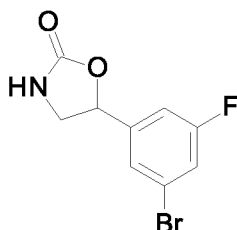
Отримання проміжної сполуки 66: 2-аміно-1-(3-бром-5-фторфеніл)етан-1-ол



До розчину 1-(3-бром-5-фторфеніл)-2-нітроетан-1-олу 65 (6.2 г, 15.2 ммоль) в EtOH (100 мл) додавали нікель Ренея® (2 г) і 0.5 мл оцтової кислоти. У суміш барботували водень протягом 5 хв. Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. у атмосфері водню. Реакційну суміш фільтрували через целіт і розчинник фільтрату видаляли при зниженому тиску, отримуючи жовту тверду речовину як 2-аміно-1-(3-бром-5-фторфеніл)етан-1-ол 66 у вигляді прозорої олійної речовини, яку безпосередньо використовували на наступній стадії без очищення.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 236$, $t_R = 1.12$ хв

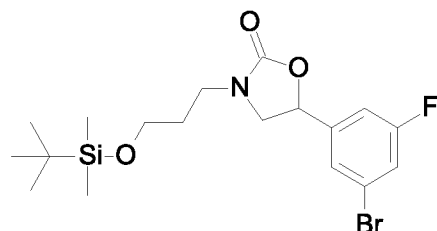
Отримання проміжної сполуки 67: 5-(3-бром-5-фторфеніл)-1,3-оксазолідин-2-он



До розчину 2-аміно-1-(3-бром-5-фторфеніл)етан-1-олу 66 (1.75 г, 1.75 ммоль) у ТГФ (100 мл) додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (1.34 г, 8.25 ммоль) і імідазол (0.561 г, 8.25 ммоль). Реакційну суміш перемішували за КТ протягом 16 год. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин NH_4Cl (100 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (2 x 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою, а потім соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали колонковою хроматографією на Biotage, елюючи сумішами циклогексан/етилацетат (3-1): 100/0 до 70/30, отримуючи білу тверду речовину як 5-(3-бром-5-фторфеніл)-1,3-оксазолідин-2-он 67.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 262.0$, $t_R = 2.07$ хв

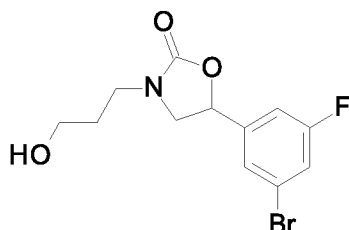
Отримання проміжної сполуки 68: 5-(3-бром-5-фторфеніл)-3-{3-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]пропіл}-1,3-оксазолідин-2-он



До розчину 5-(3-бром-5-фторфеніл)-1,3-оксазолідин-2-ону 67, що перемішується (1.6 г, 6.1 ммоль), у ТГФ (10 мл) додавали гідрід натрію (0.366 г, 9.1 ммоль) за 0 °С. Розчин перемішували за 0 °С протягом 10 хв. Потім до суміші додавали розчин (3-бромпропокси)(трет-бутил)диметилсилану (1.5 г, 6.1 ммоль) у ТГФ (10 мл). Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційний розчин гасили насиченим розчином хлориду амонію (25 мл). Отриману в результаті суміш екстрагували за допомогою EtOAc (4 x 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим соляним розчином (2 x 50 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням коричневої/помаранчевої олійної речовини. Цей залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (Macherey Nagel, 24 г) з градієнтним елюванням: циклогексан/EtOAc 0-50 % з отриманням 5-(3-бром-5-фторфеніл)-3-{3-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]пропіл}-1,3-оксазолідин-2-ону 68 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M + H]^+ = 434.0$, $t_R = 3.42$ хв

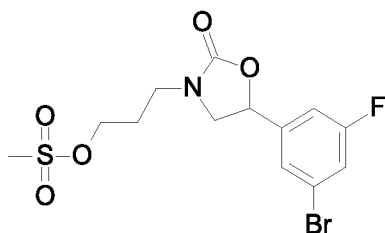
Отримання проміжної сполуки 69: 5-(3-бром-5-фторфеніл)-3-(3-гідроксипропіл)-1,3-оксазолідин-2-он



До розчину 5-(3-бром-5-фторфеніл)-3-{3-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]пропіл}-1,3-оксазолідин-2-ону 68 (0.8 г, 1.85 ммоль) у тетрагідрофурані (50 мл) порціями додавали фторид тетра-н-бутиламонію 1.0 М у ТГФ (1.85 мл, 1.85 ммоль) за КТ. Реакційну суміш перемішували за КТ протягом 3 год. Реакційну суміш виливали в крижану воду (100 мл) і перемішували протягом 10 хв. Водну фазу екстрагували етилацетатом (2x100 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (100 мл), сушили над сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (24 г силікагелю, BIOTAGE) (циклогексан-етилацетат, від 100/0 до 50/50) з отриманням 5-(3-бром-5-фторфеніл)-3-(3-гідроксипропіл)-1,3-оксазолідин-2-ону 69 у вигляді бежевого порошку.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 320.0$, $t_R = 2.02$ хв

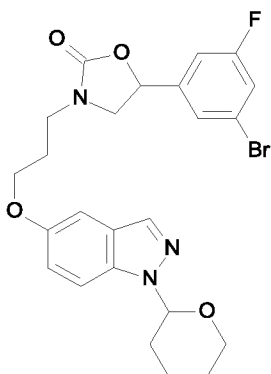
Отримання проміжної сполуки 70: 3-[5-(3-бром-5-фторфеніл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]пропілметансульфонат



До розчину 5-(3-бром-5-фторфеніл)-3-(3-гідроксипропіл)-1,3-оксазолідин-2-ону 69 (0.5 г, 1.57 ммоль) і діізопропіетиламіну (0.545 мл, 3.14 ммоль) в дихлорметані (50 мл) за 0 °С краплями додавали метансульфонілхлорид (0.145 мл, 1.88 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 4 годин. Реакційну суміш промивали насиченим розчином хлориду амонію, насиченим розчином бікарбонату натрію та сольовим розчином, фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням 3-[5-(3-бром-5-фторфеніл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]пропілметансульфонату 70 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 397.9$, $t_R = 2.36$ хв

Отримання проміжної сполуки 71: 5-(3-бром-5-фторфеніл)-3-(3-{{1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-іл}окси}пропіл)-1,3-оксазолідин-2-он

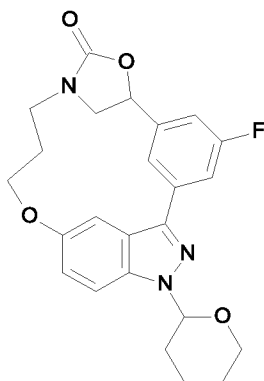


5

До розчину 3-[5-(3-бром-5-фторфеніл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]пропілметансульфонату 70 (0.618 г, 1.57 ммоль) в N,N-диметилформаміді (100 мл) додавали карбонат цезію (1.02 г, 3.14 ммоль) і 1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-олу 29 (0.343 г, 1.57 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 80°C протягом 16 год. Суміш концентрували при зниженому тиску. Додавали воду (200 мл), а отриману суміш екстрагували за допомогою EtOAc (4 x 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (2 x 50 мл). Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням коричневої/помаранчевої олійної речовини. Цей залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (Macherey Nagel, 120 г) з градієнтним елюванням: циклогексан/EtOAc 0-70 % з отриманням 5-(3-бром-5-фторфеніл)-3-(3-{{1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-іл}окси}пропіл)-1,3-оксазолідин-2-ону 71 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 520.0$, $t_R = 2.91$ хв

Отримання проміжної сполуки 72: 4-фтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}]тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



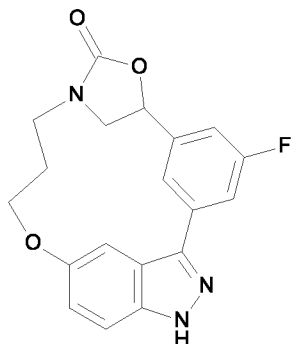
До розчину 5-(3-бром-5-фторфеніл)-3-(3-{{1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-іл}окси}пропіл)-1,3-оксазолідин-2-ону 71 (50 мг, 0.0963 ммоль) в 15 мл толуолу додавали реагент ацетат калію (113 мг, 1.156 ммоль, 2 екв.) за кімнатної температури. Суміш дегазували барботуванням азоту протягом 15 хв. Додавали ацетат паладію (25 мг, 0.115 ммоль, 0.2 екв.) і катаксіум (41 мг, 0.115 ммоль, 0.2 екв.). Суміш нагрівали за 140 °C протягом 2 годин в умовах мікрохвильового опромінення. Реакційну суміш фільтрували через целіт і до фільтрату додавали 20 мл води. Водний шар екстрагували етилацетатом (2x20 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску до помаранчевої олійної речовини. Очищення колонковою хроматографією на Biotage(циклогексан/етилацетат 0-100 %) дало чистий 4-фтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}]тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он 72 у вигляді білуватої твердої

речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 438.1$, $t_R = 2.77$ хв

Отримання прикладу
тріазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}]
гептаен-9-он

60: 4-фтор-8,14-діокса-10,19,20-
тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-

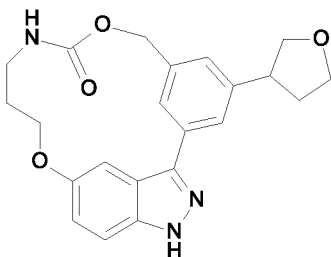


- До розчину 4-фтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-
10 тріазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}] тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-
гептаен-9-ону 72 (0.113 г; 0.258 ммоль) у ДХМ (20 мл) додавали трифтороцтову кислоту
(0.2 мл, 2.58 ммоль) за кімнатної температури. Суміш перемішували за кімнатної
температури протягом 24 годин. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної
15 температури і додавали толуол (50 мл). Реакційну суміш концентрували при зниженому
тиску з отриманням помаранчевої олійної речовини. Додавали воду (25 мл), ДХМ (25 мл)
і 25 мас.% водний розчин аміаку (1.5 мл). Після відділення водний шар екстрагували за
допомогою ДХМ (2x20 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином,
сушили над сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску до помаранчевої
олійної речовини. Очищення колонковою хроматографією на Biotage (ДХМ/MeOH 0-5 %)
20 призвело до отримання чистого 4-фтор-8,14-діокса-10,19,20-
тріазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}] тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-
гептаен-9-ону-прикладу 60 у вигляді білуватої твердої речовини.

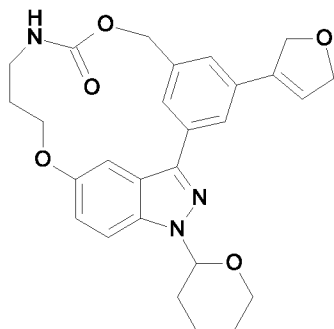
РХМС метод F: $[M+H]^+ = 354.1$, $t_R = 2.22$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 354.2$, $t_R = 2.22$ хв

- 25 ¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.26-13.24 (1H, m), 8.22 (1H, s), 7.59 (1H, ddd, J = 1.5,
2.5, 9.9 Гц), 7.52 (1H, d, J = 8.9 Гц), 7.49 (1H, d, J = 2.1 Гц), 7.36 (1H, td, J = 1.8, 9.4 Гц),
7.02 (1H, dd, J = 2.3, 9.3 Гц), 5.69 (1H, dd, J = 2.8, 9.0 Гц), 4.47-4.38 (1H, m), 4.22 (1H, q, J
= 3.9 Гц), 4.17 (1H, t, J = 6.0 Гц), 4.02-3.96 (1H, m), 3.57-3.46 (1H, m), 3.08 (1H, dd, J = 4.6,
14.4 Гц), 2.36-2.25 (1H, m), 1.98-1.88 (1H, m) м. ч.
30 Приклад 61: 4-(оксолан-3-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]
трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



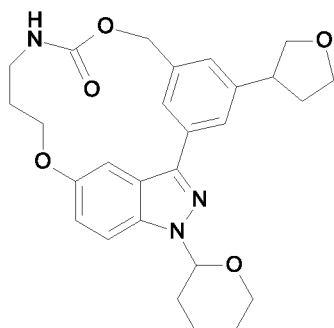
- 35 Приклад 61 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі А.
Отримання проміжної сполуки 73: 4-(2,5-дигідрофуран-3-іл)-19-(оксан-2-іл)-8,14-
діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-
гептаен-9-он



До дегазованого розчину 4-бром-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-
 5 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону
 34 (125 мг, 0.25 ммоль), 2-(2,5-дигідрофуран-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
 діоксaborолану (100 мг, 0.50 ммоль) і ортофосфату калію (160 мг, 0.765 ммоль) у суміші
 діоксан/вода (9/1, 5.0 мл) в атмосфері аргону додавали [1,1'-
 біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (18.5 мг, 0.025 ммоль, 10 мол.%) за
 кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували протягом 5 годин за 90 °С.
 10 Реакційну суміш розбавляли водою (10 мл) і екстрагували етилацетатом (3 x 15 мл).
 Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (15 мл), сушили над безводним
 сульфатом магнію-натрію, фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску з
 отриманням 4-(2,5-дигідрофуран-3-іл)-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-
 15 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 73 у
 вигляді помаранчевої піни. Сирий продукт використовували на наступній стадії без будь-
 якого додаткового очищення.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 476.1, t_R = 2.74 хв

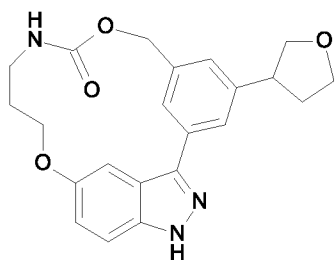
Отримання проміжної сполуки 74: 19-(оксан-2-іл)-4-(оксолан-3-іл)-8,14-діокса-
 10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



До розчину 4-(2,5-дигідрофуран-3-іл)-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-
 25 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 73 (59
 мг, 0.125 ммоль), що перемішується, в 1.75 мл MeOH і 0.2 мл оцтової кислоти додавали
 10 % паладій на деревному вугіллі (1.5 мг, 0.0013 ммоль, 10 моль%), і суміш
 перемішували протягом 20 хвилин за кімнатної температури в атмосфері водню. Потім
 суміш фільтрували, промивали ДХМ, а розчинник фільтрату видаляли при зниженому
 30 тиску, отримуючи 19-(оксан-2-іл)-4-(оксолан-3-іл)-8,14-діокса-10,19,20-
 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он 74 у
 вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 478.1, t_R = 2.71 хв

Отримання прикладу 61: 4-(оксолан-3-іл)-8,14-діокса-10,19,20-
 35 триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



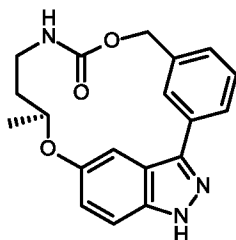
До розчину 19-(оксан-2-іл)-4-(оксолан-3-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 74 (0.019 г, 0.039 ммоль) у ДХМ (3 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0.06 мл, 0.78 ммоль). Суміш нагрівали в умовах мікрохвильового опромінення за 80 °С протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий залишок очищали за допомогою препаративної ТШХ (ДХМ/MeOH/NH₃: 90/9/1) з отриманням 4-(оксолан-3-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону-приклад 61 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 394.1, t_R = 2.13 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 394.2, t_R = 2.13 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО, 80 °С) δ 12.88 (1H, br. s), 7.77 (2H, m), 7.65 (1H, br. s), 7.50-7.47 (1H, m), 7.35-7.33 (1H, m), 7.19 (1H, s), 6.99-6.96 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Гц), 5.28 (2H, s), 4.34-4.28 (2H, m), 4.12-4.07 (1H, m), 4.03-3.97 (1H, m), 3.88-3.82 (1H, m), 3.67 (1H, t, J = 5.2 Гц), 3.53-3.44 (1H, m), 3.22-3.11 (2H, m), 2.43-2.33 (1H, m), 2.06-1.96 (3H, m) м. ч.

Приклад 62: (13S)-13-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Приклад 62 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній Схемі С, і за допомогою розподілу прикладу 50 за допомогою хіральної ВЕРХ. Хіральний розподіл виконували на колонці Chiralpak IA 20x250 мм, 5 мкм, елюенти [C7/EtOH]+0.1 %DEA [90/10], час хроматографування 40 хв, 19 мл/хв за КТ, з отриманням (13S)-13-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону-прикладу 62.

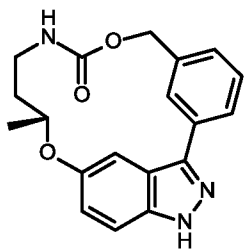
РХМС метод F: [M+H]⁺ = 338.1, t_R = 2.24 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 338.1, t_R = 2.25 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.11 (1H, s), 7.93-7.84 (3H, m), 7.47 (2H, dd, J = 8.4, 15.7 Гц), 7.29-7.25 (2H, m), 6.97 (1H, dd, J = 2.2, 9.0 Гц), 5.77-5.71 (1H, m), 4.83-4.79 (1H, m), 4.59-4.53 (1H, m), 3.58 (1H, m), 2.94-2.85 (1H, m), 1.41-1.38 (4H, m), 1.25-1.14 (1H, m) м. ч.

Хіральна ВЕРХ: е. е. 98.2 %

Приклад 63: (13R)-13-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Приклад 63 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній Схемі С, і за допомогою розподілу прикладу 50 за допомогою хіральної ВЕРХ. Хіральний розподіл виконували на колонці Chiralpak IA 20x250 мм, 5 мкм, елюенти [C7/EtOH]+0.1 %DEA [90/10], час хроматографування 40 хв, 19 мл/хв за КТ, з отриманням (13R)-13-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-

1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону-прикладу 62.

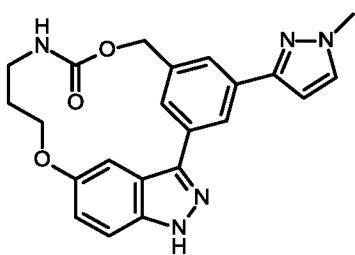
РХМС метод F: [M+H]⁺ = 338.2, t_R = 2.25 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 338.2, t_R = 2.23 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.11 (1H, s), 7.93-7.84 (3H, m), 7.47 (2H, dd, J = 8.6, 15.1 Гц), 7.29-7.25 (2H, m), 6.97 (1H, dd, J = 2.2, 9.0 Гц), 5.77-5.74 (1H, m), 4.83-4.79 (1H, m), 4.59-4.53 (1H, m), 3.59-3.54 (1H, m), 2.96-2.86 (1H, m), 1.42-1.38 (4H, m), 1.25-1.14 (1H, m) м. ч.

Хіральна ВЕРХ: е. е. 98.8 %

Приклад 64: 4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Приклад 64 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С. Для реакції сполучення Сузукі складний пінаколовий ефір 1-метил-1H-піразол-3-боронової кислоти використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-

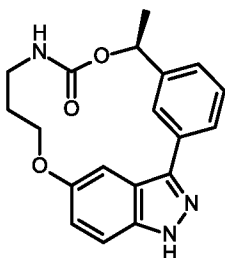
1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он -приклад 64.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 404, t_R = 2.12 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 404, t_R = 2.12 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.93 (1H, s), 8.30 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.73-7.68 (3H, m), 7.51-7.49 (1H, d), 7.38 (1H, m), 7.01-6.98 (1H, dd), 6.71 (1H, d, J = 2.3 Гц), 5.34 (2H, m), 4.35-4.31 (2H, m), 3.93 (3H, s), 3.19 (2H, m), 2.05 (2H, m) м. ч.

Приклад 65: (7S)-7-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Приклад 65 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С. Для

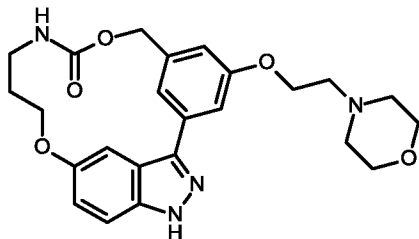
реакції сполучення Сузукі (1S)-1-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]етанол використовували з проміжною сполукою 26, отримуючи (7S)-7-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он-приклад 65.

5 РХМС метод F: $[M+H]^+ = 338$, $t_R = 2.19$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 338$, $t_R = 2.19$ хв

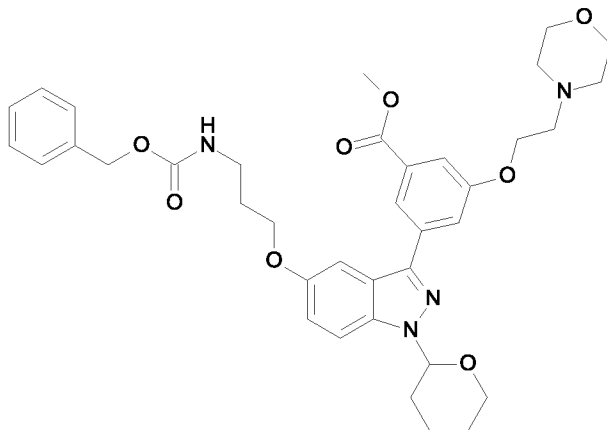
¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.12 (1H, s), 7.94 (1H, m), 7.86-7.84 (2H, m), 7.50-7.46 (2H, m), 7.35-7.29 (2H, m), 7.00-6.98 (1H, dd), 5.95-5.90 (1H, q), 4.38-4.23 (2H, m), 3.56-3.49 (1H, m), 2.78-2.70 (1H, m), 2.25-2.15 (1H, m), 1.77-1.69 (1H, m), 1.59 (3H, d) м. ч.

10 Приклад 66: 4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



15 Приклад 66 отримували відповідно до синтезу, описаного в загальній Схемі F.

Отримання проміжної сполуки 75: метил 3-[5-[3-(бензилоксикарбоніламіно)пропокси]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-5-(2-морфоліноетокси)бензоат

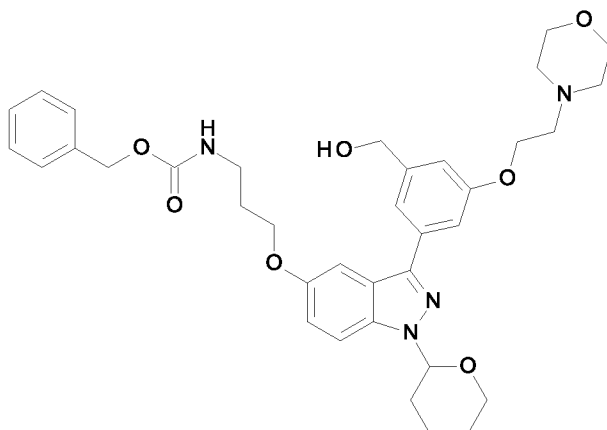


20

До розчину метил 3-[5-[3-(бензилоксикарбоніламіно)пропокси]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-5-гідроксибензоату 53 (400 мг, 0.715 ммоль), 2-морфоліноетанолу (131 мкл, 141 мг, 1.073 ммоль) і PPh₃ (281 мг, 1.073 ммоль) у ТГФ (5.0 мл) краплинами додавали розчин DMEAD (251 мг, 1.073 ммоль) у ТГФ (2.5 мл). Отриманий прозорий жовтий розчин перемішували за кімнатної температури протягом 16 год. Розчинники випарювали при зниженому тиску і залишок розподіляли між EtOAc (20 мл) і водою (20 мл). Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3 x 20 мл) і об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (1 x 20 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриману в результаті сиру речовину (жовту олійну речовину, 700 мг) очищали колонковою хроматографією (40 г Macherey Nagel SiO₂, 30 мл/хв, CyH/EtOAc від 100:0 до 80:20, потім CH₂Cl₂/MeOH 95:5) з отриманням метил 3-[5-[3-(бензилоксикарбоніламіно)пропокси]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-5-(2-морфоліноетокси)бензоату 75 у вигляді блідо-жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 673.3$, $t_R = 2.24$ хв

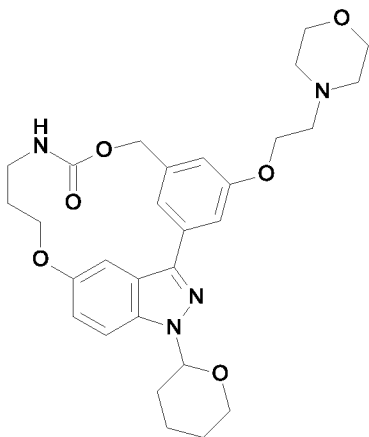
35 Отримання проміжної сполуки 76: бензил N-[3-[3-(гідроксиметил)-5-(2-морфоліноетокси)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамат



До розчину метил 3-[5-[3-(бензилоксикарбоніламіно)пропокси]-1-тетрагідропіран-2-
 іліндазол-3-іл]-5-(2-морфоліноетокси)бензоату 75 (451 мг, 0.670 ммоль) у ТГФ (6.5 мл) за
 0 °С краплинами додавали LiAlH_4 (1.0 М розчин у ТГФ, 1.34 мл, 1.340 ммоль). Отриманий
 у результаті мутний білий розчин перемішували за 0 °С протягом 1 год. Реакційну суміш
 гасили насиченим водним розчином солі Рошелля (5 мл), додавали EtOAc (20 мл) і два
 шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3 x 10 мл) і об'єднані
 органічні шари промивали соляним розчином (1 x 5 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 ,
 фільтрували, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням сирого бензил N-
 [3-[3-[3-(гідроксиметил)-5-(2-морфоліноетокси)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-
 іл]оксипропіл]карбамату 76 у вигляді прозорої олійної речовини, яку використовували на
 наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 645.3$, $t_R = 2.07$ хв

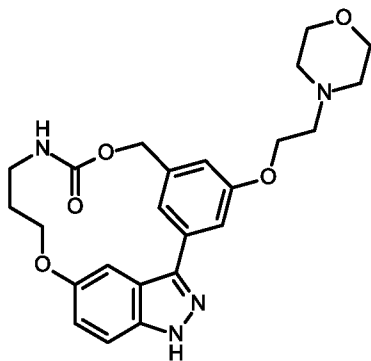
Отримання проміжної сполуки 77: 4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]-19-(оксан-2-іл)-8,14-
 діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-
 1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



До розчину бензил N-[3-[3-[3-(гідроксиметил)-5-(2-морфоліноетокси)феніл]-1-
 тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамату 76 (200 мг, 0.310 ммоль) у
 дегазованому MeCN (30.0 мл) додавали Cs_2CO_3 (606 мг, 1.860 ммоль). Отриманий в
 результаті каламутний жовтий розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5
 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, а розчинник видаляли
 при зниженому тиску з отриманням сирого 4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]-19-(оксан-2-іл)-
 8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-
 1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону 77 у вигляді коричневої твердої речовини,
 яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 537.2$, $t_R = 1.82$ хв

Отримання прикладу 66: 4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]-8,14-діокса-10,19,20-
 тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



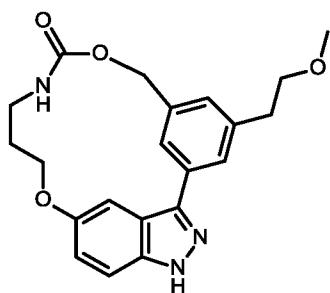
До розчину сирого 4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-
 77 (189 мг, 0.310 ммоль імовірно) в CH_2Cl_2 (6.0 мл) додавали ТФУ (475 мкл, 707 мг, 6.200
 ммоль). Отриманий прозорий жовтий розчин перемішували за кімнатної температури
 протягом 6 год. Додавали насичений водний розчин NaHCO_3 (5 мл), і два шари
 розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 (3 x 5 мл) і об'єднані органічні
 шари промивали водою (1 x 5 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і
 концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної
 зворотно-фазової хроматографії (Колонка XSELECT PHENYL-HEXYL 19 * 100 мм, 5 мкм,
 $[(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3]$ водн. 2 г/л / ACN] від 35 % В до 55 %В за 7 хв, 19 мл/хв за КТ) з отриманням
 4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]
 трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону-прикладу 66 у вигляді блідо-
 помаранчевої твердої речовини.

РХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453.3$, $t_R = 1.79$ хв

РХМС метод G: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453.3$, $t_R = 2.80$ хв

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО, 80 °C) δ 12.90 (brs, 1H), 7.67 (brs, 1H), 7.51 (brs, 1H),
 7.48 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Гц, 1H),
 6.90-6.88 (m, 1H), 5.25 (brs, 1H), 4.34-4.31 (m, 2H), 4.20 (t, $J = 5.7$ Гц, 2H), 3.63-3.59 (m,
 4H), 3.17 (brs, 2H), 2.77 (t, $J = 5.7$ Гц, 2H), 2.55-2.52 (m, 4H), 2.03 (brs, 2H) м. ч.

Приклад 67: 4-(2-метоксіетил)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]
 трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Приклад 67 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі А. Для
 реакції сполучення Сузукі (2-метоксіетил)трифторборат калію використовували з
 проміжною сполукою 26, отримуючи 4-(2-метоксіетил)-8,14-діокса-10,19,20-
 тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он-
 приклад 67.

РХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 382.2$, $t_R = 2.17$ хв

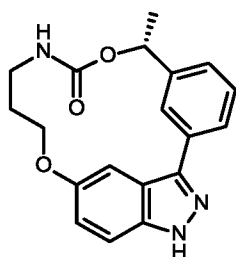
РХМС метод G: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 382.2$, $t_R = 2.18$ хв

^1H ЯМР аналіз показав наявність двох ротамерів.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО, 80 °C) δ 12.87 (1H, br. s), 7.82 (0.4H, d, $J = 1.6$ Гц, рот.
 2), 7.74 (1.6H, d, $J = 4.9$ Гц, рот. 1), 7.67-7.63 (1H, m), 7.50-7.46 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J =$
 1.9 Гц), 7.22 (0.2H, s, рот. 2), 7.14 (0.8H, s, рот. 1), 6.99-6.96 (1H, m), 5.31-5.26 (2H, m),
 4.34-4.28 (2H, m), 3.65 (2H, t, $J = 6.80$ Гц), 3.30 (3H, s), 3.20-3.11 (2H, m), 2.91 (2H, t, $J =$
 6.7 Гц), 2.07-1.99 (3H, m) м.ч.

Приклад 68: (7R)-7-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]

трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



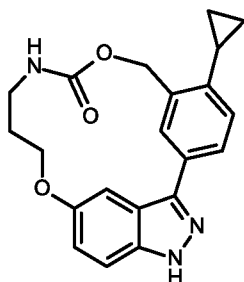
5 Приклад 68 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С. Для реакції сполучення Сузукі (1R)-1-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]етанол використовували з проміжною сполукою 26 з отриманням (7R)-7-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону-прикладу 68.

10 РХМС метод F: [M+H]⁺ = 338.2, t_R = 2.18 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 338.2, t_R = 2.19 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.13-13.11 (1H, m), 7.94 (1H, dd, J = 4.7, 7.4 Гц), 7.87-7.83 (2H, m), 7.51-7.46 (2H, m), 7.36-7.29 (2H, m), 6.99 (1H, dd, J = 2.3, 9.1 Гц), 5.93 (1H, q, J = 6.8 Гц), 4.38-4.23 (2H, m), 3.56-3.49 (1H, m), 2.78-2.70 (1H, m), 2.25-2.15 (1H, m), 1.78-1.69 (1H, m), 1.61-1.58 (3H, m) м. ч.

15 Приклад 69: 5-циклопропіл-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



20

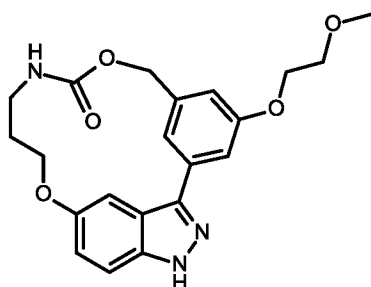
Приклад 69 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С. Для реакції сполучення Сузукі циклопропіл (трифтор)борат калію використовували з бромистою проміжною сполукою 48, отримуючи 5-циклопропіл-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 69.

25 РХМС метод F: [M+H]⁺ = 364, t_R = 2.40 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 364, t_R = 2.40 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 7.86-7.83 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.50-7.37 (3H, m), 7.16-7.13 (1H, m), 6.99-6.96 (1H, m), 5.48 (2H, s), 4.37-4.32 (2H, m), 3.20 (2H, s), 2.00 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.16 (1H, m), 1.02-0.97 (2H, m), 0.73-0.68 (2H, m) м. ч.

30 Приклад 70: 4-(2-метоксіетокси)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



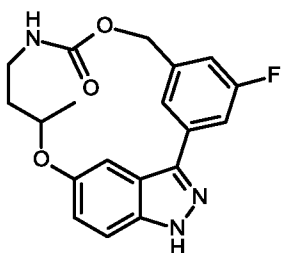
Приклад 70 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній схемі F, і методик, що аналогічні до тих, які використовувалися для отримання прикладу 66 безпосередньо отримуючи 4-(2-метоксіетокси)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 70.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 398.2$, $t_R = 2.89$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 398.2$, $t_R = 2.13$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО, 80 °C) δ 12.89 (brs, 1H), 7.67 (brs, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.42-7.41 (m, 1H), 7.36 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 6.98 (dd, J = 8.9, 1.9 Гц, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.25 (brs, 2H), 4.34-4.29 (m, 2H), 4.21 (t, J = 4.5 Гц, 2H), 3.72 (t, J = 4.5 Гц, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.22-3.12 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 2H) м. ч.

Приклад 71: 4-фтор-13-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



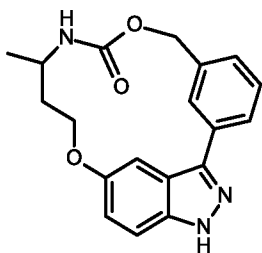
Приклад 71 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній Схемі С безпосередньо отримуючи 4-фтор-13-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 71.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 356.1$, $t_R = 2.37$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 356.2$, $t_R = 2.33$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.26 (1H, m), 8.01-7.96 (1H, m), 7.68 (1H, s), 7.61-7.50 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 1.9 Гц), 7.17 (1H, ddd, J = 1.4, 2.4, 9.5 Гц), 6.99 (1H, dd, J = 2.2, 9.0 Гц), 5.71 (1H, d, J = 13.7 Гц), 4.89-4.83 (1H, m), 4.62-4.54 (1H, m), 3.61-3.50 (1H, m), 2.94-2.86 (1H, m), 2.43-2.36 (1H, m), 1.42-1.39 (4H, m) м. ч.

Приклад 72: 11-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



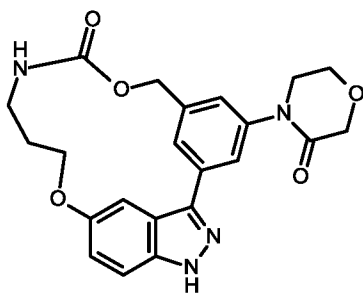
Приклад 72 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній Схемі С безпосередньо отримуючи 11-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 72.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 338$, $t_R = 2.26$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 338$, $t_R = 2.25$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.92-12.85 (1H, m), 7.95 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 7.4 Гц), 7.56 (1H, s), 7.50-7.43 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 2.1 Гц), 7.28-7.26 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 5.68 (1H, s), 4.94-4.89 (1H, m), 4.41-4.34 (2H, m), 3.88-3.81 (1H, m), 2.19 (1H, s), 1.97-1.95 (1H, m), 1.25-1.22 (3H, m) м. ч.

Приклад 73: 4-(3-оксоморфолін-4-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



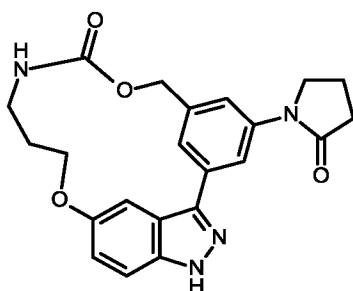
Приклад 73 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С, і методик, що аналогічні тим, які використовувалися для отримання прикладу 12. Для реакції Бухвальда морфолін-3-он використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-(3-оксоморфолін-4-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он-приклад 73.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 423, t_R = 1.88 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 423, t_R = 1.87 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.99 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.34 (2H, d, J = 10.8 Гц), 6.99 (1H, dd, J = 2.1, 8.9 Гц), 5.31 (2H, s), 4.35-4.30 (2H, m), 4.24 (2H, s), 4.03 (2H, t, J = 5.1 Гц), 3.82 (2H, t, J = 5.0 Гц), 3.18 (2H, s), 2.06 (2H, s) м. ч.

Приклад 74: 4-(2-окспіролідін-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



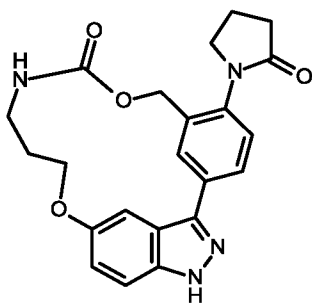
Приклад 74 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С, і методик, що аналогічні тим, які використовувалися для отримання прикладу 12. Для реакції Бухвальда піролідін-2-он використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-(2-окспіролідін-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он-приклад 74.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 407, t_R = 2.02 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 407, t_R = 2.01 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.93 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.69 (2H, s), 7.59 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 9.54 Гц), 7.35 (1H, s), 6.98 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Гц), 5.28 (2H, s), 4.32 (2H, m), 3.93 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.53 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.03 (2H, m) м. ч.

Приклад 75: 5-(2-окспіролідін-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



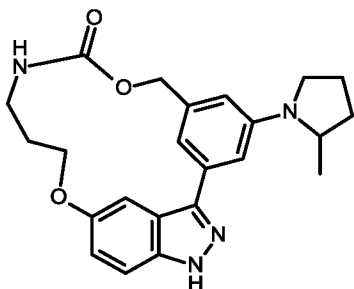
Приклад 75 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С, і методик, що аналогічні тим, які використовувалися для отримання прикладу 12. Для реакції Бухвальда піролідін-2-он використовували з бромистою проміжною сполукою 48, отримуючи 5-(2-окспіролідін-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он-приклад 74.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 407, t_R = 1.92 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 407, t_R = 1.92 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.95 (1H, s), 7.97-7.93 (2H, m), 7.71 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.40-7.37 (2H, m), 6.99 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Гц), 5.11 (2H, s), 4.36-4.31 (2H, m), 3.81 (2H, t, J = 6.9 Гц), 3.17 (2H, s), 3.06 (2H, m-схрит), 2.23-2.18 (2H, m), 2.03 (2H, m) м. ч.

Приклад 76: 4-(2-метилпіролідін-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



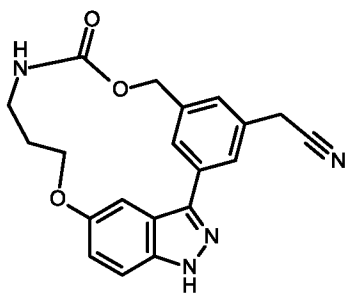
Приклад 76 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С, і методик, що аналогічні тим, які використовувалися для отримання прикладу 12. Для реакції Бухвальда 2-метилпіролідін використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-(2-метилпіролідін-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он-приклад 76.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 407, t_R = 2.27 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 407, t_R = 2.56 хв

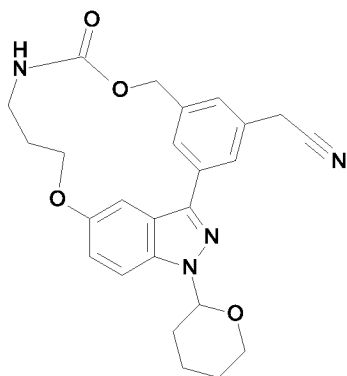
¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.75 (1H, m), 7.61-7.58 (1H, m), 7.47-7.44 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 2.3 Гц), 7.18 (1H, s), 7.05 (1H, s), 6.95 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Гц), 6.50 (1H, s), 5.24-5.21 (2H, m), 4.32-4.27 (2H, m), 3.98-3.95 (1H, m), 3.48-3.43 (1H, m), 3.19 (2H, m), 2.12-1.97 (6H, m), 1.73-1.70 (1H, m), 1.19 (3H, d, J = 6.1 Гц) м. ч.

Приклад 77: 2-{9-оксо-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-4-іл}ацетонітрил



Приклад 77 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С.

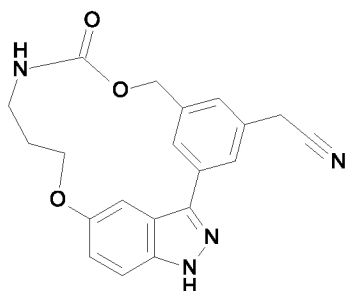
Отримання проміжної сполуки 78: 2-[19-(оксан-2-іл)-9-оксо-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-4-іл]ацетонітрил



До розчину 4-бром-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 34 (100 мг, 0.21 ммоль) у ДМСО (2 мл) додавали ізоксазол-3-ілборонову кислоту (49 мг, 0.25 ммоль) і 1 М розчин фториду калію (0.63 мл, 0.63 ммоль) за КТ. Реакційну суміш дегазували протягом 15 хв за допомогою барботування газоподібного азоту, потім додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (15 мг, 0.02 ммоль), і реакційну суміш перемішували за 130 °С протягом 18 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт, промивали етилацетатом і концентрували при зниженому тиску. Додавали EtOAc (30 мл) і воду (10 мл), і суміш фільтрували через целіт. Два шари розділяли, органічний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2x20 мл), промивали соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску з отриманням чорної олійної речовини. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (СуН/АЕ 5/5) з отриманням 2-[19-(оксан-2-іл)-9-оксо-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-4-іл]ацетонітрилу 78 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 447, t_R = 2.64 хв

Отримання прикладу 77: 2-{9-оксо-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-4-іл]ацетонітрил



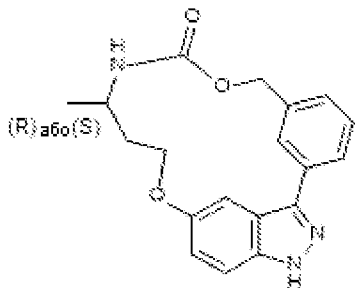
До розчину 2-[19-(оксан-2-іл)-9-оксо-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-4-іл]ацетонітрилу 78 (38 мг, 0.085 ммоль) у ДХМ (2 мл) додавали ТФУ (130 мкл, 1.70 ммоль), і реакційну суміш перемішували за КТ протягом 12 год. До реакційної суміші додавали насичений розчин бікарбонату натрію (10 мл) і ДХМ (10 мл). Два шари розділяли, органічний шар два рази екстрагували за допомогою ДХМ (10 мл), промивали соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску з отриманням жовтої олійної речовини. Залишок вносили в діетиловий ефір і воду, а осад фільтрували для отримання 2-{9-оксо-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-4-іл}ацетонітрилу-приклад 77 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 363$, $t_R = 2.08$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 363$, $t_R = 2.08$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.97 (1H, s), 7.90-7.85 (2H, m), 7.73-7.69 (1H, m), 7.52-7.48 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 1.9 Гц), 7.25 (1H, s), 6.99 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 5.30 (2H, s), 4.32 (2H, dd, J = 7.6, 8.7 Гц), 4.10 (2H, s), 3.17 (2H, s), 2.02 (2H, s) м. ч.

Приклад 78: (11R) або (11S)-11-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Приклад 78 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній Схемі С, і розподілу за допомогою хіральної ВЕРХ двох енантіомерів прикладу 72. Хіральний розподіл виконували на колонці Chiralpak IA 20x250 мм, 5 мкм, елюенти [C7/EtOH]+0.1 %DEA [90/10], час хроматографування 40 хв, 19 мл/хв за КТ, з отриманням (11R) або (11S)-11-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону-прикладу 78.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 338$, $t_R = 2.27$ хв

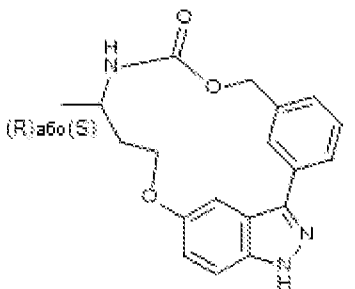
РХМС метод G: $[M+H]^+ = 338$, $t_R = 2.27$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.90 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 7.8 Гц), 7.57 (1H, s), 7.50-7.43 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.28-7.26 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 5.67 (1H, m), 4.90 (1H, m), 4.39-4.34 (2H, m), 3.82 (1H, s), 2.20 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.25-1.22 (3H, m) м. ч.

Хіральна ВЕРХ: е. е. 98.2 %

Сполука є чистим енантіомером, але абсолютна стереохімія хіального центру невідома.

Приклад 79: (11R) або (11S)-11-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Приклад 79 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній Схемі С, і розподілу за допомогою хіральної ВЕРХ двох енантіомерів. Хіральний розподіл

виконували на колонці Chiralpak IA 20x250 мм, 5 мкм, елюенти [C7/EtOH]+0.1 %DEA [90/10], час хроматографування 40 хв, 19 мл/хв за КТ, з отриманням (11R) або (11S)-11-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону-прикладу 79.

5 РХМС метод F: [M+H]⁺ = 338, t_R = 2.27 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 338, t_R = 2.26 хв

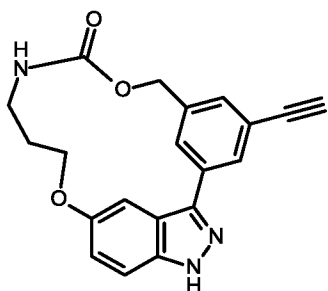
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12.89 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.87-7.84 (1H, m), 7.55 (1H, m), -7.47 (2H, m), 7.35 (1H, m), 7.28-7.26 (1H, m), 7.01-6.97 (1H, m), 5.66 (1H, m), 4.90 (1H, m), 4.41-4.34 (2H, m), 3.87-3.81 (1H, m), 2.22 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.25-1.22 (3H, m) м. ч.

10 Хіральна ВЕРХ: е. е. 98.5 %

Сполука є чистим енантіомером, але абсолютна стереохімія хірального центру невідома.

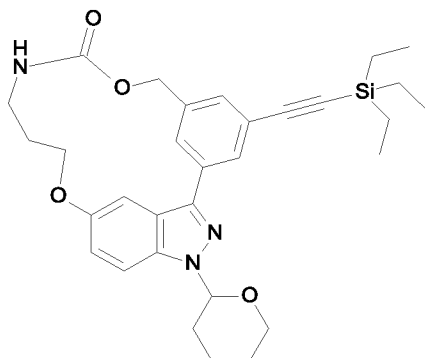
Приклад 80: 4-етиніл-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он

15



Приклад 80 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С.

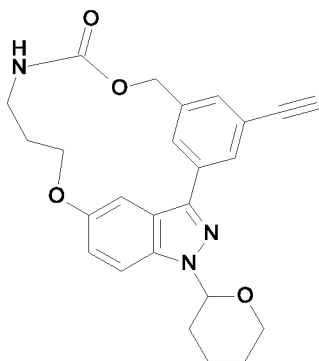
20 Отримання проміжної сполуки 79: 19-(оксан-2-іл)-4-[2-(тріетилсиліл)етиніл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



25 До розчину проміжної сполуки 34 (100 мг, 0.21 ммоль) у ТГФ(2 мл) в закупореній пробірці завантажували тріетил (етиніл)силан (44.1 мг, 0.31 ммоль) і тріетиламін (63.63 мг, 0.63 ммоль). Реакційну суміш дегазували протягом 15 хв барботуванням газоподібного азоту та додавали Pd (PPh₃)₄ (12 мг, 0.01 ммоль) і йодид міді (0.4 мг, 0.0021 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 80 °С протягом 12 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням жовтої олійної речовини. До залишку додавали EtOAc (20 мл) і воду (10 мл), після розділення двох шарів органічний шар двічі екстрагували за допомогою EtOAc (10 мл), промивали соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням майже білої твердої речовини. До залишку додавали діетиловий ефір, бежевий осад відфільтровували і промивали водою з отриманням 19-(оксан-2-іл)-4-[2-(тріетилсиліл)етиніл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону 79 у вигляді бежевої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 546, t_R = 3.88 хв

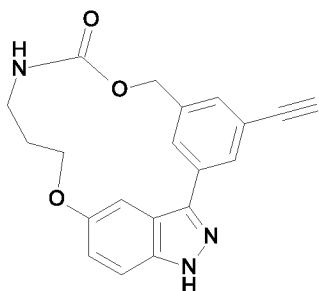
40 Отримання проміжної сполуки 80: 4-етиніл-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



До розчину 19-(оксан-2-іл)-4-[2-(тріетилсиліл)етиніл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону 79 (97 мг, 0.21 ммоль) у MeOH (2 мл) додавали карбонат калію (87 мг, 0.63 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували за 60 °C протягом 3 год. Реакційну суміш фільтрували та промивали водою, отримуючи 4-етиніл-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он 80 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 432, t_R = 2.93 хв (струм 20В)

Отримання прикладу 80: 4-етиніл-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



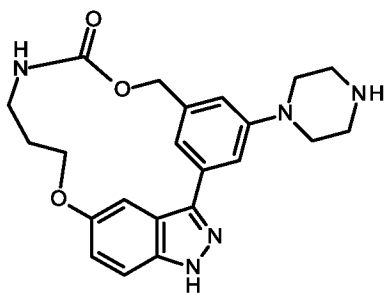
До розчину 4-етиніл-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону 80 (45 мг, 0.10 ммоль) у ДХМ (2 мл) додавали ТФУ (147 мкл, 2.00 ммоль), і суміш перемішували за КТ протягом 12 год. До реакційної суміші додавали насичений розчин бікарбонату натрію (10 мл) і ДХМ (10 мл). Два шари розділяли і водний шар двічі екстрагували за допомогою ДХМ (10 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску з отриманням жовтої олійної речовини. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (CyH/AE 5/5) з отриманням 4-етиніл-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону-прикладу 80 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 348, t_R = 2.30 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 348, t_R = 2.30 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-DMCO) δ 13.02 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 16.3 Гц), 7.74-7.72 (1H, m), 7.52-7.48 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 1.9 Гц), 7.00 (1H, dd, J = 2.3, 9.1 Гц), 5.29-5.27 (2H, m), 4.35-4.29 (2H, m), 4.08-4.07 (1H, m), 3.18 (2H, s), 2.02 (2H, s) м. ч.

Приклад 81: 4-(піперазин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



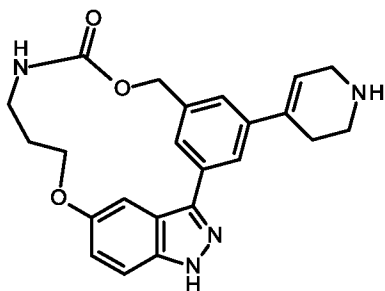
Приклад 81 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі А. Для реакції Бухвальда трет-бутил піперазин-1-карбоксилат використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-(піперазин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он-приклад 81.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 408.2$, $t_R = 1.45$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 408.2$, $t_R = 1.85$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО, 80 °C) δ 12.82 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 9.3 Гц), 7.39-7.33 (3H, m), 6.96 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 6.88-6.86 (1H, m), 5.23-5.22 (2H, m), 4.33-4.27 (2H, m), 3.21-3.16 (7H, m), 2.96-2.92 (4H, m), 2.06-1.99 (2H, m) м. ч.

Приклад 82: 4-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



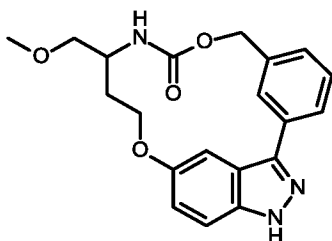
Приклад 82 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі А. Для реакції поєднання Сузукі трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоксилат використовували з бромистою проміжною сполукою 34, отримуючи 4-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он-приклад 82.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 405.2$, $t_R = 1.49$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 405.2$, $t_R = 1.95$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО, 80 °C) δ 12.95 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.70-7.65 (1H, m), 7.50-7.47 (1H, m), 7.35-7.32 (2H, m), 6.98 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Гц), 6.29-6.25 (1H, m), 5.37-5.30 (2H, m), 4.34-4.28 (2H, m), 3.50-3.44 (2H, m), 3.14-3.00 (5H, m), 2.48-2.41 (2H, m), 2.06-2.03 (2H, m) м. ч.

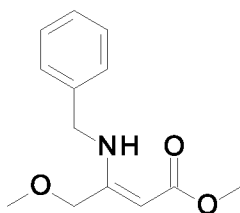
Приклад 83: 11-(метоксиметил)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Приклад 83 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С.

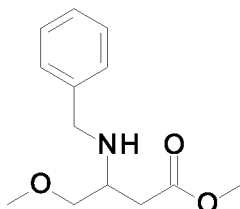
Отримання проміжної сполуки 81: складний метиловий ефір 3-бензиламіно-4-

метоксибут-2-енової кислоти



Розчин метил-4-метоксіацетоацетату (5.00 г, 34.24 ммоль), бензиламіну (3.73 мл, 34.24 ммоль) і оцтової кислоти (0.097 мл, 1.71 ммоль) у толуолі (24 мл) нагрівали за 60 °С протягом 6 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням складного метилового ефіру 3-бензиламіно-4-метоксибут-2-енової кислоти 81 у вигляді помаранчевої олійної речовини. Сирий продукт використовували на наступній стадії без очищення.

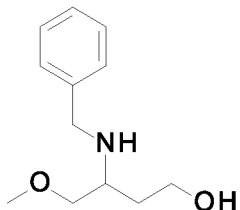
Отримання проміжної сполуки 82: метил 3-(бензиламіно)-4-метоксибутаноат



До розчину складного метилового ефіру 3-бензиламіно-4-метоксибут-2-енової кислоти 81 (8.66 г, 34.24 ммоль) у DCE (80 мл) за 0 °С додавали оцтову кислоту (9.77 мл, 171 ммоль) і трис(ацетокси)борогідрид натрію (21.67 г, 102.72 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури, потім перемішували за кімнатної температури протягом 17 годин. Суміш розбавляли ДХМ (30 мл), гасили насиченим розчином NaHCO_3 (40 мл). Додавали воду (50 мл) і водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (2 x 70 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (100 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали колонковою хроматографією (Macherey Nagel, 330 г), використовуючи суміші циклогексан/ EtOAc (100/0 до 0/100) як елюент. ДХМ/ MeOH (90/10) використовували для елюювання продукту. Цільові фракції об'єднували й упарювали при зниженому тиску з отриманням метил 3-(бензиламіно)-4-метоксибутаноату 82 у вигляді коричневої олійної речовини.

РХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 238$, $t_R = 0.94$ хв

Отримання проміжної сполуки 83: 3-(бензиламіно)-4-метоксибутан-1-ол

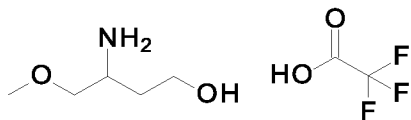


До розчину метил 3-(бензиламіно)-4-метоксибутаноату 82 (3.97 г, 16.8 ммоль) у ТГФ (70 мл) в атмосфері N_2 додавали 1 М розчин ЛАН у ТГФ (20.2 мл, 20.2 ммоль) за 0 °С. Реакційну суміш перемішували за 0 °С протягом 18 год. Суміш гасили водою (1.8 мл), 10 % розчином NaOH (1.8 мл) і водою (1.8 мл). Суміш фільтрували, використовуючи EtOAc як елюент. Фільтрат розбавляли водою (50 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (3 x 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (100 мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували й упарювали при зниженому тиску з отриманням 3-(бензиламіно)-4-метоксибутан-1-олу 83 у вигляді коричневої олійної

речовини. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

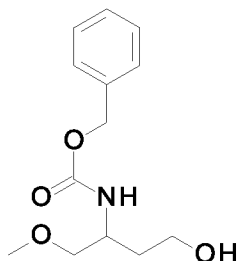
РХМС метод Н: $[M+H]^+ = 210$, $t_R = 0.48$ хв

5 Отримання проміжної сполуки 84: 3-аміно-4-метоксибутан-1-ол; 2,2,2-трифтороцтова кислота



10 До розчину 3-(бензиламіно)-4-метоксибутан-1-олу 83 (2.44 г, 11.7 ммоль) у MeOH (200 мл) додавали ТФУ (2.42 мл, 31.59 ммоль). Отриману в результаті суміш дегазували в атмосфері N₂ протягом 15 хв. Додавали Pd (OH)₂ (819 мг, 5.85 ммоль), і реакційну суміш нагрівали за 50 °С в атмосфері H₂ протягом 19 годин. Суміш фільтрували через целіт і розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням 3-аміно-4-метоксибутан-1-ол; 2,2,2-трифтороцтової кислоти 84 у вигляді жовтої олійної речовини. Сирий продукт

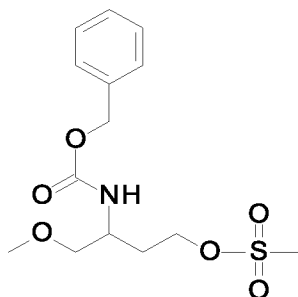
15 використовували на наступній стадії без додаткового очищення.
Отримання проміжної сполуки 85: бензил N-[3-гідрокси-1-(метоксиметил)пропіл]карбамат



20

До розчину 3-аміно-4-метоксибутан-1-ол; 2,2,2-трифтороцтової кислоти 84 (3.32 г, 13 ммоль) у суміші ТГФ (18 мл)/вода (18 мл) за кімнатної температури додавали NaHCO₃ (3.28 г, 39 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 15 хв, потім за 0 °С повільно додавали CbzCl (1.85 мл, 13 ммоль). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Суміш розбавляли водою (50 мл) та EtOAc (50 мл). Після відділення водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3 x 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (100 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали колонковою хроматографією (Macherey Nagel, 120 г), використовуючи суміші циклогексан/EtOAc (100/0 до 0/100), а потім DHM/MeOH (90/10) як елюент. Цільові фракції збирали, об'єднували, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням бензил N-[3-гідрокси-1-(метоксиметил)пропіл]карбамату 85 у вигляді безбарвної олійної речовини.

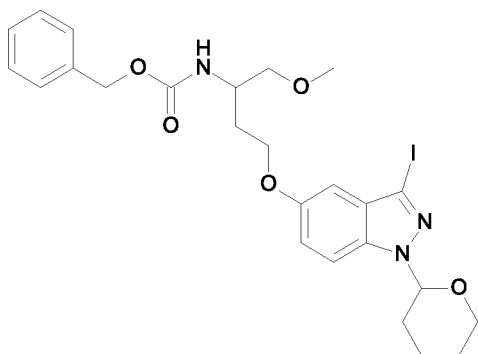
РХМС метод F: $[M+H]^+ = 254$, $t_R = 1.86$ хв
35 Отримання проміжної сполуки 86: [3-(бензилоксикарбоніламіно)-4-метоксибутил]метансульфонат



До розчину бензил N-[3-гідрокси-1-(метоксиметил)пропіл]карбамату 85 (1.94 г, 7.67 ммоль) та діізопропілетиламіну (2.66 мл, 15.34 ммоль) у дихлорметані (70 мл) за 0 °С краплинами додавали метансульфонілхлорид (0.71 мл, 9.20 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Суміш розбавляли водою (100 мл) і ДХМ (100 мл). Водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (2 x 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (150 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням [3-(бензилоксикарбоніламіно)-4-метоксибутил]метансульфонату 86 у вигляді помаранчевої в'язкої олійної речовини. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 332$, $t_R = 2.18$ хв

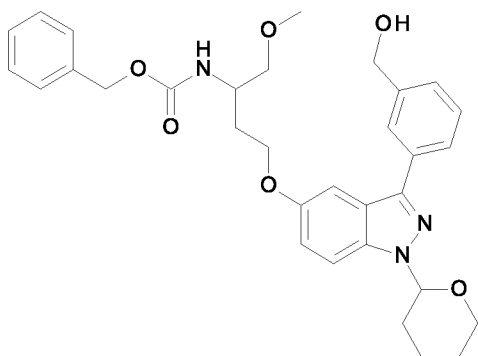
Отримання проміжної сполуки 87: бензил N-[3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)окси-1-(метоксиметил)пропіл]карбамат



До розчину 3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-олу 86 (2.33 г, 6.77 ммоль) у N,N-диметилформаміді (60 мл) додавали карбонат цезію (6.21 г, 19.1 ммоль) і [3-(бензилоксикарбоніламіно)-4-метоксибутил]метансульфонат (2.53 г, 7.64 ммоль). Отриману суміш нагрівали за 60 °С протягом ночі. Суміш фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою (100 мл) та EtOAc (100 мл). Після відділення водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2 x 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (150 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували й упарювали при зниженому тиску з отриманням червоної олійної речовини. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (Macherey Nagel, 120 г) з використанням сумішей циклогексан/EtOAc (від 100/0 до 80/20) як елюенту. Цільові фракції збирали, об'єднували, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням бензил N-[3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)окси-1-(метоксиметил)пропіл]карбамату 87 у вигляді білої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 580$, $t_R = 3.13$ хв

Отримання проміжної сполуки 88: бензил N-[3-[3-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]окси-1-(метоксиметил)пропіл]карбамат

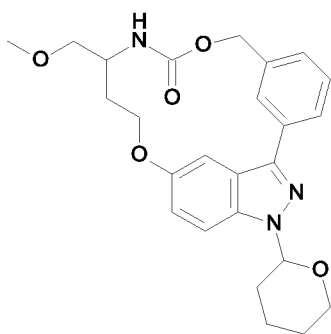


До дегазованого розчину бензил N-[3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)окси-1-(метоксиметил)пропіл]карбамату 87 (2.81 г, 4.85 ммоль), [3-

(гідроксиметил)феніл]боронової кислоти (1.11 г, 7.28 ммоль) і 1М розчину Na_2CO_3 (14.55 мл, 14.55 ммоль) у DME(50 мл) додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (277 мг, 0.24 ммоль, 5 моль %). Реакційну суміш перемішували за 80 °С протягом 2 днів. Додавали додаткові кількості [3-(гідроксиметил)феніл]боронової кислоти (72 мг, 0.48 ммоль), 1М розчину Na_2CO_3 (1.45 мл, 1.45 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій (56 мг, 0.049 ммоль, 1 моль %), і реакційну суміш перемішували за 80 °С протягом 4 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували через целіт і фільтрат розбавляли водою (100 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (3 x 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (150 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (Macherey Nagel, 120 г) з використанням сумішей циклогексан/EtOAc (від 100/0 до 60/40) як елюенту. Цільові фракції збирали, об'єднували, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням бензил N-[3-[3-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]окси-1-(метоксиметил)пропіл]карбамату 88 у вигляді жовтої олійної в'язкої речовини.

РХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 560$, $t_R = 2.90$ хв

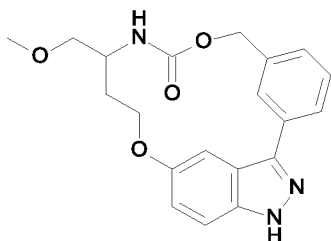
Отримання проміжної сполуки 89: 11-(метоксиметил)-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Суспензію бензил N-[3-[3-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]окси-1-(метоксиметил)пропіл]карбамату 88 (1.5 г, 2.68 ммоль) і карбонату цезію (5.23 г, 16.08 ммоль) в ацетонітрилі (600 мл) нагрівали за 90 °С протягом 6 год. Реакційну суміш фільтрували за 90 °С, охолоджували до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (Macherey Nagel, 80 г) з використанням сумішей циклогексан/EtOAc (від 100/0 до 60/40) як елюенту. Цільові фракції збирали, об'єднували, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням 11-(метоксиметил)-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16, 18(21)-гептаен-9-ону 89 (757 мг, 1.67 ммоль) у вигляді білого порошку.

РХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 452$, $t_R = 2.87$ хв

Отримання прикладу 83: 11-(метоксиметил)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



До розчину 11-(метоксиметил)-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону 89 (100 мг, 0.22 ммоль) у ДХМ (15 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0.34 мл, 4.4 ммоль). Суміш нагрівали в умовах мікрохвильового опромінення за 80 °С протягом 1 год.

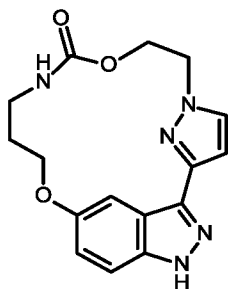
Розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням олійного залишку, який розчиняли в ДХМ (20 мл) і додавали насичений розчин NaHCO_3 (20 мл). Після відділення водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (3 x 10 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (20 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували й упарювали при зниженому тиску. Сирий продукт розтирали в ацетонітрилі, але отримана тверда речовина не була чистою. Сирий продукт солюбілізували в ДХМ і об'єднували з фільтратом. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (Macherey Nagel, 15 г) з використанням сумішей циклогексан/ EtOAc (від 100/0 до 60/40) як елюенту. Цільові фракції збирали, об'єднували, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням 11-(метоксиметил)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону-приклад 83 у вигляді білого порошку.

РХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 368$, $t_R = 2.21$ хв

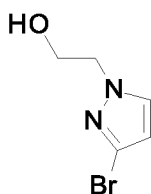
РХМС метод G: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 368$, $t_R = 2.20$ хв

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО, 80 °C) δ 12.9 (1H, m), 7.94 (1H, s), 7.86 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.47 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J = 2.1$ Гц), 7.27 (1H, m), 6.99 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9$ Гц), 5.61 (1H, m), 4.96 (1H, m), 4.33 (2H, m), 3.81 (1H, m), 3.51 (1H, m), 3.43 (1 H, dd, $J = 6.6, 10.0$ Гц), 3.32 (3H, s), 2.15 (1H, m), 2.0 (1H, m) м. ч.

Приклад 84: 8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



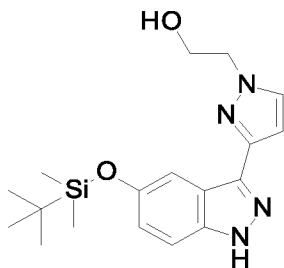
Приклад 84 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі К. Отримання проміжної сполуки 90: 2-(3-бромпіразол-1-іл)етанол



До розчину 3-бромпіразолу (1 г, 6.807 ммоль) у N,N -диметилформаміді (60 мл) додавали розчин трет-бутоксиду калію (1М в ТГФ) (10.2 мл, 10.211 ммоль) за КТ. Реакційну суміш перемішували за КТ протягом 10 хв і потім додавали 2,2-діоксид 1,3,2-діоксатіолану (1.267 г, 10.211 ммоль). Реакційну суміш перемішували за КТ протягом 4 год. 30 хв. До реакційної суміші додавали концентровану хлороводневу кислоту (6 мл), і суміш перемішували за КТ протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і розбавляли етилацетатом. Додавали насичений розчин NaHCO_3 , і суміш екстрагували етилацетатом (3 x). Об'єднані органічні шари промивали водою та потім соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії, елюючи сумішами циклогексан/етилацетат- EtOH (3-1), від 100/0 до 60/40, з отриманням 2-(3-бромпіразол-1-іл)етанолу 90 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 193$, $t_R = 1.25$ хв

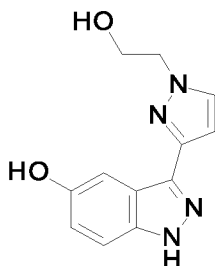
Отримання проміжної сполуки 91: 2-[3-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]піразол-1-іл)етанол



До дегазованого розчину [5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]боронової кислоти (563 мг, 1.496 ммоль), 2-(3-бромпіразол-1-іл)етанолу (300 мг, 1.571 ммоль), трикалійфосфату (953 мг, 4.488 ммоль) і xPhos (71.5 мг, 0.150 ммоль) в діоксані (4.52 мл) і воді (1.51 мл) додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (86.7 мг, 0.075 ммоль). Реакційну суміш опромінювали в умовах мікрохвильового опромінення (biotage initiator+) за 100 °С протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали етилацетатом. Фільтрат розбавляли водою й екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані органічні шари промивали водою, а потім соляним розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали колонковою хроматографією, елюючи сумішами циклогексан/етилацетат-EtOH (3-1), 100/0 до 70/30, отримуючи 2-[3-[5-(трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]піразол-1-іл]етанол 91 у вигляді помаранчевої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 443$, $t_R = 3.25$ хв

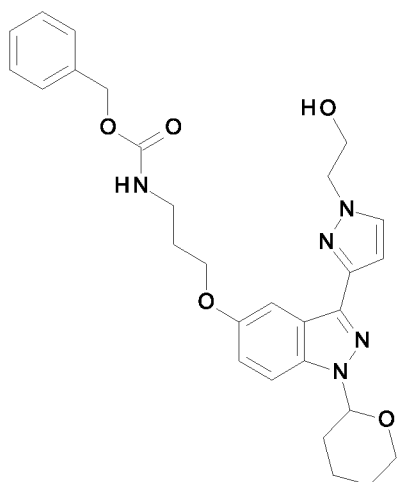
Отримання проміжної сполуки 92: 3-[1-(2-гідроксіетил)піразол-3-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-ол



До розчину 2-[3-[5-(трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]піразол-1-іл]етанолу 91 (406 мг, 0.919 ммоль) у ТГФ (2 мл) додавали 1М розчин фториду тетрабутиламонію в ТГФ (1 мл, 1.012 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Додавали крижану воду, і реакційну суміш перемішували протягом 20 хв. Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3х) і об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували й упарювали при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії, елюючи сумішами циклогексан/етилацетат-EtOH (3-1), від 100/0 до 60/40, з отриманням 3-[1-(2-гідроксіетил)піразол-3-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-олу 92 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 329$, $t_R = 1.92$ хв

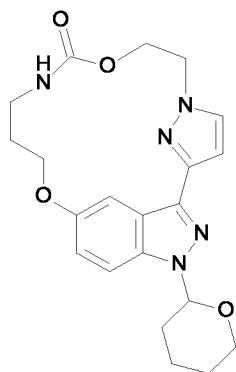
Отримання проміжної сполуки 93: бензил N-[3-[3-[1-(2-гідроксіетил)піразол-3-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамат



Суспензію 3-[1-(2-гідроксіетил)піразол-3-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-олу 92 (150 мг, 0.457 ммоль), карбонату цезію (297 мг, 0.914 ммоль) і бензил N-(3-бромпропіл)карбамату (98 мкл, 0.503 ммоль) у сухому ацетонітрилі (4 мл) перемішували за КТ протягом 16 год. Додавали додаткову кількість бензил N-(3-бромпропіл)карбамату (25 мкл, 0.091 ммоль, 0.2 екв.) у сухому ацетонітрилі (1 мл), і реакційну суміш перемішували за КТ протягом 32 год. Реакційну суміш фільтрували і промивали етилацетатом. Додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом (3 х). Об'єднані органічні шари промивали водою, а потім соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії, елюючи сумішами циклогексан/етилацетат-EtOH (3-1), від 100/0 до 60/40, з отриманням бензил N-[3-[3-[1-(2-гідроксіетил)піразол-3-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамат 93 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 520$, $t_R = 2.64$ хв

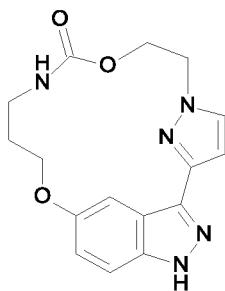
Отримання проміжної сполуки 94: 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



Розчин бензил N-[3-[3-[1-(2-гідроксиетил)піразол-3-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамату 93 (187 мг, 0.360 ммоль, 1 екв.) і карбонату цезію (702 мг, 2.160 ммоль, 6 екв.) у ацетонітрилі (54 мл) перемішували за 85 °C протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ, фільтрували, промивали етилацетатом і випарювали при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи сумішами ДХМ/етилацетат: від 100/0 до 60/40, з отриманням очікуваного продукту 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону 94 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 412$, $t_R = 2.28$ хв

Отримання прикладу 84: 8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



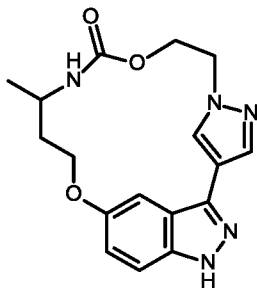
До розчину 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-5,10,19,20,23-
 5 пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону
 94 (51 мг, 0.124 ммоль, 1 екв.) у ДХМ (5 мл) додавали трифтороцтову кислоту (190 мкл,
 2.480 ммоль, 20 екв.) за КТ. Розчин нагрівали в умовах мікрохвильового опромінення за
 80 °С протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і коричневий
 залишок розчиняли в етилацетаті. Додавали насичений водний розчин гідрокарбонату
 10 натрію, і суміш екстрагували етилацетатом (3 х). Об'єднані органічні шари промивали
 водою та соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, а розчинник
 видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової флеш-
 хроматографії, елюючи сумішами циклогексан/етилацетат-EtOH (3-1), від 100/0 до 50/50.
 Цільові фракції збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Сполуку розтирали
 15 з діізопропіловим ефіром з отриманням 8,14-діокса-5,10,19,20,23-
 пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-
 ону-приклад 84 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 328, t_R = 1.69 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 328, t_R = 1.66 хв

1H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.83 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.65 (1H, m), 7.61-7.58 (1H,
 m), 7.40 (1H, d), 6.95-6.92 (1H, dd), 6.63 (1H, d), 4.52-4.50 (2H, m), 4.42-4.40 (2H, m), 4.28-
 4.24 (2H, m), 3.11-3.07 (2H, m), 1.90-1.84 (2H, m) м. ч.

Приклад 85: 11-метил-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]
 трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



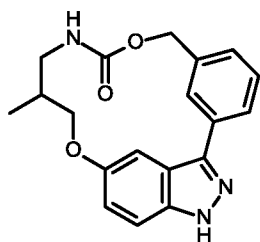
Приклад 85 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній Схемі С з
 отриманням 11-метил-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]
 30 трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону-приклад 85.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 342, t_R = 1.83 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 342, t_R = 1.83 хв

1H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.82-12.79 (1H, m), 8.10 (1H, s), 7.76-7.71 (2H, m),
 7.44-7.39 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 0.9 Гц), 6.94 (1H, dd, J = 1.7, 8.9 Гц), 4.68-4.62 (1H, m),
 35 4.55-4.41 (3H, m), 4.35-4.26 (1H, m), 4.08-4.03 (1H, m), 3.82-3.76 (1H, m), 1.98 (1H, s), 1.80
 (1H, s), 1.14-1.04 (3H, m) м. ч.

Приклад 12: 12-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]
 трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



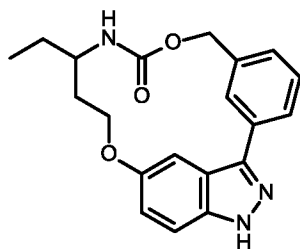
Приклад 86 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній схемі Е, безпосередньо отримуючи 12-метил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он-приклад 86.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 338.2, t_R = 3.12 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 338.2, t_R = 3.09 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.13 (brs, 1H), 8.04-7.99 (m, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 2.5, 9.0 Гц, 1H), 5.78 (d, J = 14.3 Гц, 1H), 4.80 (d, J = 14.3 Гц, 1H), 4.53 (d, J = 12.0 Гц, 1H), 3.75 (t, J = 12.0 Гц, 1H), 3.32-3.30 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.5 Гц, 3H) м. ч. Два протони були розташовані під піком ДМСО і тут не вказані.

Приклад 87: 11-етил-8,14-діокса-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



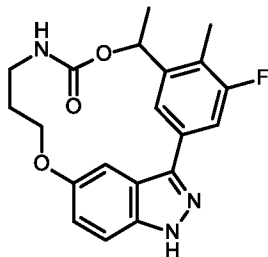
Приклад 87 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній схемі Е, безпосередньо отримуючи 11-етил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он-приклад 87.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 352, t_R = 2.44 хв

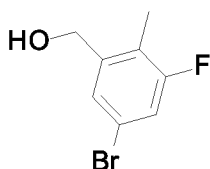
РХМС метод G: [M+H]⁺ = 352, t_R = 2.38 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО, 80 °C) δ 12.87 (1H, m), 7.95 (1H, m), 7.86 (1H, m), 7.46 (3H, m), 7.37 (1H, d, J = 2.1 Гц), 7.27 (1H, dd, J = 0.7, 7.5 Гц), 6.98 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 5.67 (1H, m), 4.91 (1H, m), 4.35 (2H, m), 3.55 (1H, m), 2.21 (1H, m), 1.96 (1H, m), 1.57 (2H, m), 0.95 (3H, t, J = 7.5 Гц) м. ч.

Приклад 88: 4-фтор-5,7-диметил-8,14-діокса-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



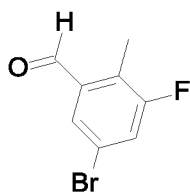
Приклад 88 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі А. Отримання проміжної сполуки 95: (5-бром-3-фтор-2-метилфеніл)метанол



До суміші метил 5-бром-3-фтор-2-метилбензоату (3.00 г, 12.14 ммоль) у ТГФ (35 мл) за 0 °С додавали розчин DIBAL-H (30.4 мл, 30.36 ммоль, 1.0 М розчин у ТГФ). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і додавали холодний 1 н. розчин HCl. Органічний шар промивали 1 н. розчином HCl і сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням (5-бром-3-фтор-2-метилфеніл)метанолу 95 у вигляді білої твердої речовини. Сирий продукт використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

РХМС метод F: $[M-H_2O+H]^+ = 201.0$, $t_R = 2.35$ хв

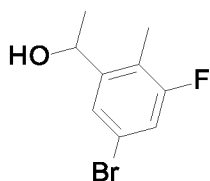
Отримання проміжної сполуки 96: 5-бром-3-фтор-2-метилбензальдегід



До розчину (5-бром-3-фтор-2-метилфеніл)метанолу 95 (2.66 г, 12.14 ммоль) у ДХМ (160 мл) порціями додавали діоксид марганцю (10.56 г, 121.4 ммоль). Після перемішування протягом 18 год. за кімнатної температури суспензію фільтрували через фільтр зі спеченого скла. Фільтрат сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням 5-бром-3-фтор-2-метил-бензальдегіду 96 у вигляді трохи жовтуватої речовини. Сирий продукт використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

РХМС метод F: m/z не обнаружено, $t_R = 2.67$ хв (струм 20В)

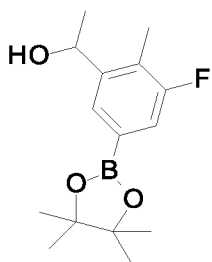
Отримання проміжної сполуки 97: 1-(5-бром-3-фтор-2-метилфеніл)етанол



До охолодженого розчину 5-бром-3-фтор-2-метилбензальдегіду 96 (2.43 г, 11.20 ммоль) у сухому тетрагідрофурані (30 мл) за 0 °С краплями додавали 3М розчин броміду метилмагнію в діетиловому ефірі (7.5 мл, 22.40 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 0 °С протягом 20 хв і давали досягти кімнатної температури протягом 16 год. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH₄Cl і потім екстрагували етилацетатом (2 x 100 мл). Органічний шар промивали водою і соляним розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії, елюючи сумішами циклогексан/етилацетат-EtOH (3-1): від 100/0 до 80/20, з отриманням 1-(5-бром-3-фтор-2-метилфеніл)етанолу 97 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[M-H_2O+H]^+ = 217.0$, $t_R = 2.50$ хв

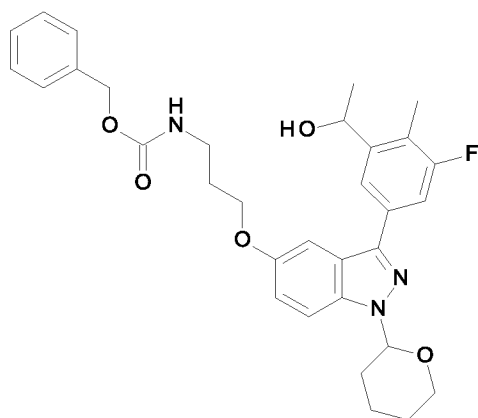
Отримання проміжної сполуки 98: 1-[3-фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]етанол



До дегазованого розчину 1-(5-бром-3-фтор-2-метилфеніл)етанолу 97 (2.49 г, 10.66 ммоль), біс(пінаcolato)дибору (4.06 г, 15.99 ммоль) і ацетату калію (4.18 г, 42.64 ммоль) в діоксані (30 мл) у закупореній пробірці додавали комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) з ДХМ (0.874 г, 1.07 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону за 100 °С протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт на ватманському папері та промивали етилацетатом. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом (3 x 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою, а потім соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску, отримуючи 1-[3-фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]етанол 98 у вигляді темно-коричневої олійної речовини. Сирий продукт використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

РХМС метод F: $[M-H_2O+H]^+ = 263.2$, $t_R = 2.77$ хв

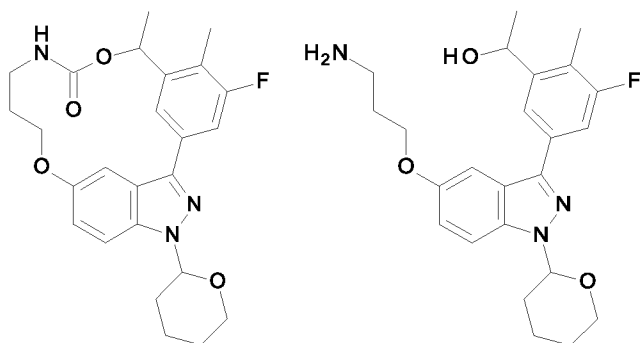
Отримання проміжної сполуки 99: бензил N-[3-[3-[3-фтор-5-(1-гідроксіетил)-4-метилфеніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамат



Розчин бензил N-[3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксипропіл]карбамату 26 (700 мг, 1.31 ммоль), 1-[3-фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]етанолу 98 (403 мг, 1.44 ммоль), ортофосфату калію (833 мг, 3.93 ммоль), xphos (62 мг, 0.13 ммоль) і тетракіс (трифенілфосфін)паладію (75 мг, 0.065 ммоль, 5 моль %) у суміші діоксану (22 мл) і води (5 мл) нагрівали за 110 °С протягом 2 днів. Розчин розбавляли водою і двічі екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (ДХМ/MeOH: від 100/0 до 95/5) з отриманням бензил N-[3-[3-[3-фтор-5-(1-гідроксіетил)-4-метилфеніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамату 99 у вигляді трохи жовтуватої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 562.3$, $t_R = 3.15$ хв

Отримання проміжної сполуки 100: 4-фтор-5,7-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он і 1-[5-[5-(3-амінопропокси)-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-3-фтор-2-метилфеніл]

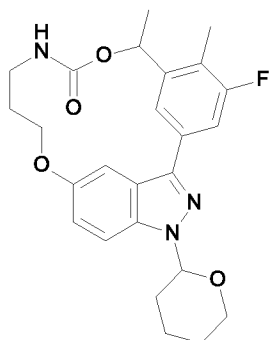


До розчину бензил N-[3-[3-[3-фтор-5-(1-гідроксіетил)-4-метилфеніл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксипропілкарбамату 99 (594 мг, 1.06 ммоль) у безводному ацетонітрилі (200 мл) за кімнатної температури додавали карбонат цезію (861 мг, 2.65 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували за 90 °С протягом 17 год. 30 хв. РХМС показала утворення очікуваного макроциклу (40 % згідно з РХМС) і побічного продукту, що є результатом гідролізу карбамату (42 % згідно з РХМС). Реакційну суміш фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням суміші 4-фтор-5,7-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону і 1-[5-[5-(3-амінопропокси)-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]-3-фтор-2-метилфеніл]етанолу 100 у вигляді жовтої твердої речовини. Сиру суміш використовували на наступній стадії (CDI, DMA, 90 °С) без будь-якого очищення.

РХМС метод F: очікуваний макроцикл $[M+H]^+ = 454.2$, $t_R = 3.01$ хв

РХМС метод F: гідролізований продукт $[M+H]^+ = 428.2$, $t_R = 1.94$ хв

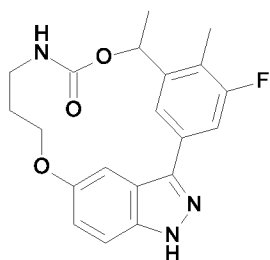
Отримання проміжної сполуки 101: 4-фтор-5,7-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



До розчину 4-фтор-5,7-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону та 1-[5-[5-(3-амінопропокси)-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]-3-фтор-2-метилфеніл]етанолу 100 (0.452 г, 1.06 ммоль) у диметилацетаміді (350 мл) додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (0.188 г, 1.16 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Суміш розбавляли у воді і тричі екстрагували етилацетатом (3 x 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою, потім соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: ДХМ/МеОН від 100/0 до 95/5) з отриманням 4-фтор-5,7-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону 101 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 454.1$, $t_R = 2.99$ хв (струм 20В)

Отримання прикладу 88: 4-фтор-5,7-диметил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



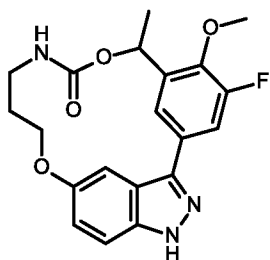
До розчину 4-фтор-5,7-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону 101 (0.080 г, 0.176 ммоль) у ДХМ (15 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0.27 мл, 3.52 ммоль). Суміш нагрівали в умовах мікрохвильового опромінення за 80 °С протягом 1 год. 15 хв. Розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням суміші жовтої твердої речовини в олійному залишку. Твердий залишок виявився очікуваним продуктом, який не мав достатньої розчинності для можливості виконання очищення за допомогою колонкової хроматографії. Для того, щоб видалити забруднення з цієї твердої речовини, сиру суміш суспендували в MeOH (3 мл) і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Суспензію фільтрували, а осад на фільтрі промивали MeOH. Цей осад на фільтрі суспендували знову в MeOH (3 мл) і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Після фільтрування залишок твердої речовини суспендували у воді (3 мл) і нагрівали із зворотним холодильником протягом 2 годин. Після фільтрування отриманої суспензії тверду речовину збирали і сушили при зниженому тиску за 60 °С з отриманням 4-фтор-5,7-диметил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону-приклад 88 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 370.2, t_R = 2.38 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 370.2, t_R = 2.35 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО, 80 °С) δ 12.89 (1H, br. s), 7.70-7.67 (2H, m), 7.49-7.42 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.00-6.97 (1H, m), 5.81-5.68 (1H, m), 4.35-4.25 (2H, m), 3.52 (1H, br. s), 2.77 (1H, br. s), 2.27 (3H, d, J = 1.9 Гц), 2.12 (1H, br. s), 1.75 (1H, br. s), 1.50 (3H, d, J = 7.2 Гц) м. ч.

Приклад 89: 4-фтор-5-метокси-7-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



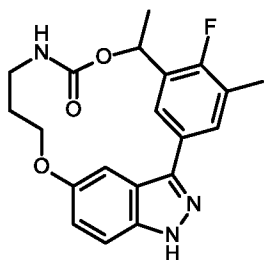
Приклад 89 отримували відповідно до синтезу, описаній на загальній Схемі А і відповідно до методик, описаних для отримання прикладу 88, безпосередньо отримуючи 4-фтор-5-метокси-7-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он-приклад 89.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 386.2, t_R = 2.40 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 386.2, t_R = 2.37 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО, 80 °С) δ 12.95 (1H, br. s), 7.74 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.55 (1H, d, J = 13.1 Гц), 7.49-7.46 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.01-6.97 (1H, m), 5.80 (1H, s), 4.38-4.27 (2H, m), 4.00-3.99 (3H, m), 3.53 (1H, br. s), 2.78 (1H, br. s), 2.15 (1H, br. s), 1.76 (1H, br. s), 1.54 (3H, d, J = 6.6 Гц) м. ч.

Приклад 90: 5-фтор-4,7-диметил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Приклад 90 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній Схемі А і відповідно до методик, описаних для отримання прикладу 88 безпосередньо отримуючи

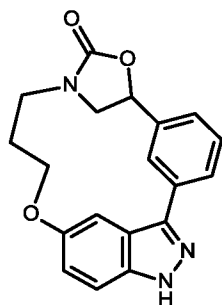
5 5-фтор-4,7-диметил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он -приклад 90.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 370.2, t_R = 2.44 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 370.2, t_R = 2.43 хв

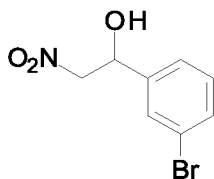
10 ¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО, 80 °C) δ 12.83 (1H, s), 7.73-7.69 (3H, m), 7.48-7.44 (1H, m), 7.37-7.35 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 5.88-5.82 (1H, m), 4.38-4.25 (2H, m), 3.56 (1H, br. s), 2.81-2.76 (1H, m), 2.36-2.33 (3H, m), 2.19-2.14 (1H, m), 1.80-1.73 (1H, m), 1.58 (3H, d, J = 6.8 Гц) м. ч.

Приклад 91: 8,14-діокса-10,19,20-тріазапентацикло[3.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}] тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Приклад 91 отримували відповідно до синтезу, описаного нижче.

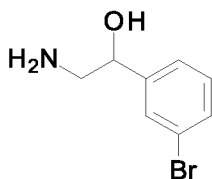
Отримання проміжної сполуки 102: 1-(3-бромфеніл)-2-нітроетанол



У круглодонній колбі, до розчину 3-бромбензальдегіду (1.850 г, 10.00 ммоль) у ТГФ (50.0 мл), що перемішується, за 0 °C краплинами додавали нітрометан (535 мкл, 10.00 ммоль) і потім 1 н. розчин гідроксиду натрію (10.00 мл, 10.00 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 год. РХ/МС аналіз показав 70 % утворення цільового продукту та 50 % залишкової вихідної речовини. Помаранчеву суміш перемішували протягом 3 год. за кімнатної температури. Розчин обережно гасили розчином оцтової кислоти (10 мл) і води (20 мл). Фази розділяли і водний шар екстрагували AcOEt (3 x 35 мл). Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином (30 мл) і сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску з отриманням сирової речовини (1.720 г). Сирий продукт очищали за допомогою хроматографічної колонки з твердим завантаженням (Macherey Nagel, 4 г, циклогексан/AcOEt: 90/10 до 70/30). Розчинник упарювали з отриманням 1-(3-бромфеніл)-2-нітроетанолу 102 у вигляді блідо-жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: [M-H]⁻ = 246.1, t_R = 2.24 хв

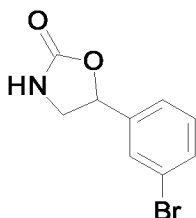
Отримання проміжної сполуки 103: 2-аміно-1-(3-бромфеніл)етанол



Реакційну суміш розділяли на 2 партії по 730 мг (2.97 ммоль) 1-(3-бромфеніл)-2-нітроетанолу 102. До розчину 1-(3-бромфеніл)-2-нітроетанолу (0.730 г, 2.97 ммоль) у суміші EtOH/вода (2:1 об.:об.) додавали залізний порошок (0.829 г, 29.67 ммоль) і хлорид амонію (4.758 г, 177.90 ммоль). Отриману в результаті коричневу суміш перемішували протягом 16 год за кімнатної температури. Розчин фільтрували для видалення заліза. Розчинник концентрували і до залишку додавали воду та EtOAc (50 мл), а фази розділяли та екстрагували за допомогою EtOAc (3 x 50 мл). Органічні фази збирали і промивали соляним розчином, сушили за допомогою MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням 2-аміно-1-(3-бромфеніл)етанолу 103 у вигляді блідо-жовтої олійної речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

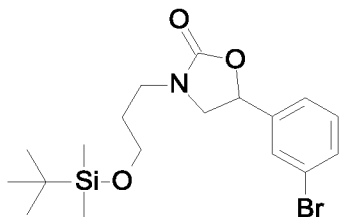
РХМС метод Н: $[M+H]^+ = 216.0$, $t_R = 1.02$ хв

Отримання проміжної сполуки 104: 5-(3-бромфеніл)оксазолідин-2-он



До розчину 2-аміно-1-(3-бромфеніл)етанолу 103 (0.710 г, 3.29 ммоль) у ТГФ (33.0 мл) додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (0.587 г, 3.62 ммоль) та імідазол (0.246 г, 3.62 ммоль). Реакційну суміш перемішували за КТ протягом 16 год. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин NH₄Cl (100 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3 x 30 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою, потім соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на системі Biotage, елюючи сумішами циклогексан/етилацетат: від 100/0 до 70/30, з отриманням 5-(3-бромфеніл)оксазолідин-2-ону 104.

Отримання проміжної сполуки 105: 5-(3-бромфеніл)-3-[3-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипропіл]оксазолідин-2-он



До розчину 5-(3-бромфеніл)оксазолідин-2-ону 104 (0.580 г, 2.40 ммоль) у сухому ТГФ (25.0 мл) за 0 °С додавали гідрід натрію (0.115 г, 4.80 ммоль). Реакційну суміш перемішували 30 хв за 0 °С, потім додавали йодид тетрабутиламонію (0.044 г, 0.120 ммоль) і 3-бромпропокси-трет-бутилдиметилсилан (0.669 г, 612 мкл, 2.64 ммоль). Отриману в результаті жовту суміш перемішували за 60 °С протягом 2 днів. Її гасили насиченим розчином NaHCO₃ (25 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (3 x 50 мл). Органічну фазу промивали соляним розчином (25 мл), потім сушили за допомогою MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням сирового

продукту (1.200 г), який очищали за допомогою хроматографічної колонки із завантаженням твердої речовини (Macherey Nagel 24G, циклогексан/AcOEt, від 90/10 до 70/30). Розчинник упарювали з отриманням 5-(3-бромфеніл)-3-[3-(трет-бутил(диметил)силіл)оксипропіл]оксазолідин-2-ону 105 у вигляді блідо-жовтої олійної речовини.

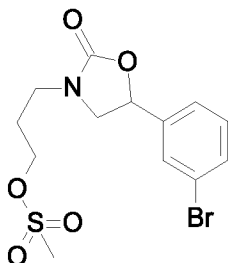
РХМС метод F: $[M+H]^+ = 416.1$, $t_R = 3.41$ хв

Отримання проміжної сполуки 106: 5-(3-бромфеніл)-3-(3-гідроксипропіл)оксазолідин-2-он

До розчину 5-(3-бромфеніл)-3-[3-(трет-бутил(диметил)силіл)оксипропіл]оксазолідин-2-ону 105 (0.650 г, 1.57 ммоль) у сухому ТГФ (31.0 мл) за кімнатної температури додавали фторид тетра-н-бутиламонію (1.57 мл, 1.57 ммоль, 1.0 М у ТГФ). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Суміш виливали в крижану воду (20 мл) і перемішували протягом 15 хв. Водну фазу екстрагували етилацетатом (3 x 25 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували при зниженому тиску з отриманням 5-(3-бромфеніл)-3-(3-гідроксипропіл)оксазолідин-2-ону 106 у вигляді блідо-жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 302.0$, $t_R = 2.00$ хв

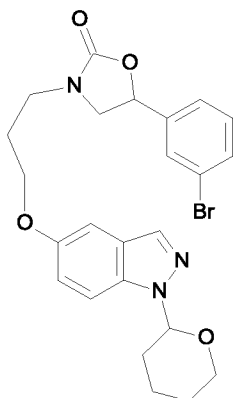
Отримання проміжної сполуки 107: 3-[5-(3-бромфеніл)-2-оксооксазолідин-3-іл]пропілметансульфонат



До розчину 5-(3-бромфеніл)-3-(3-гідроксипропіл)оксазолідин-2-ону 106 (0.420 г, 1.40 ммоль) і діізопропілетиламіну (0.487 мл, 2.80 ммоль) у ДХМ (15.0 мл) за 0 °С краплями додавали метансульфонілхлорид (0.130 мл, 1.68 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин. РХ/МС аналіз показав, що реакція завершилася. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду амонію, насиченим розчином бікарбонату натрію та сольовим розчином, сушили за допомогою $MgSO_4$, фільтрували й упарюють при зниженому тиску з отриманням 3-[5-(3-бромфеніл)-2-оксооксазолідин-3-іл]пропілметансульфонату 107 у вигляді блідо-жовтої олійної речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 380.1$, $t_R = 2.28$ хв

Отримання проміжної сполуки 108: 5-(3-бромфеніл)-3-[3-(1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксипропіл]оксазолідин-2-він

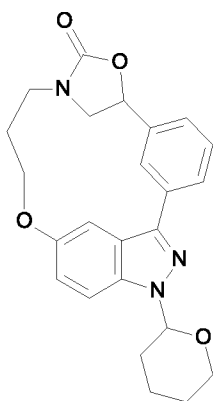


До розчину 3-[5-(3-бромфеніл)-2-оксооксазолідин-3-іл]пропілметансульфонату 107

(0.912 г, 1.40 ммоль) у ДМФА (28.0 мл) додавали карбонат цезію (0.913 г, 2.80 ммоль) і 1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-ол (0.305 г, 1.40 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 60 °С протягом 1 год. 30 хв. Суміш концентрували при зниженому тиску. Додавали воду (50 мл) і отриману суміш екстрагували за допомогою AcOEt (4 x 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим соляним розчином (30 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували та упарювали при зниженому тиску з отриманням коричневої олійної речовини. Цей залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (Macherey Nagel, 24 г, з градієнтним елююванням: циклогексан/AcOEt: від 100/0 до 70/30) з отриманням 5-(3-бромфеніл)-3-[3-(1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксипропіл]оксазолідін-2-ону 108 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 502.0$, $t_R = 2.45$ хв

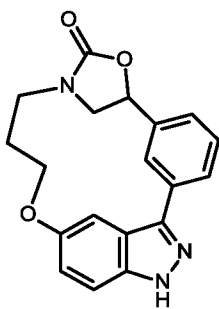
Отримання проміжної сполуки 109: 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}] тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



До розчину 5-(3-бромфеніл)-3-[3-(1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксипропіл]оксазолідін-2-ону 108 (0.300 г, 0.600 ммоль) у 10.0 мл толуолу додавали реагент ацетат калію (0.118 г, 1.200 ммоль) за кімнатної температури. Суміш дегазували барботуванням азоту протягом 15 хв. Потім додавали ацетат паладію (0.027 г, 0.120 ммоль) і cataCXium a (0.043 г, 0.120 ммоль). Суміш нагрівали за 120 °С протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням (BIOTAGE), потім протягом 1 год. 30 хв за 130 °С і протягом 45 хв за 140 °С. Реакційну суміш фільтрували через целіт і до фільтрату додавали 20 мл води. Водний шар екстрагували етилацетатом (2 x 20 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим соляним розчином, сушили над MgSO₄ і упарювали у вакуумі з отриманням сирого продукту (0.280 г), який очищали за допомогою колонкової хроматографії (Macherey Nagel, 12 г, ДХМ/аміачний MeOH: від 100/0 до 95/5). Розчинники упарювали з отриманням 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}] тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону 109 у вигляді жовтого порошку.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 420.2$, $t_R = 2.57$ хв

Отримання прикладу 91: 8,14-діокса-10,19,20-тріазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}] тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



У пробірці 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}]

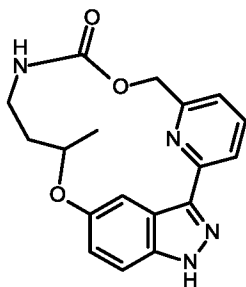
тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он 109 (0.195 г, 0.465 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (9.0 мл) і додавали ТФУ (0.1 М в CH_2Cl_2 , 80 мкл). Отриманий прозорий жовтий розчин перемішували за кімнатної температури протягом 3 днів. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NaHCO_3 (10 мл) і додавали EtOAc (10 мл). Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3 x 15 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (15 мл) і насиченим водним розчином NaCl (15 мл), сушили над безводним MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску з отриманням сирого продукту (0.195 г), який очищали за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії (колонка XSELECT PHENYL-HEXYL 19 * 100 мм 5 мкм $[(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ водн., 2 г/LACN], від 30 % В до 40 % В за 7 хв, 19 мл/хв, КТ). Розчинник видаляли та виконували додаткове очищення (0.015 г сирої речовини) за допомогою хроматографічної колонки (Macherey Nagel 4 г, ДХМ/MeOH: від 100/0 до 96/4) з отриманням 8,14-діокса-10,19,20-тріазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.17,10.0^{18,21}] тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону-прикладу 91.

РХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 336.2$, $t_R = 1.97$ хв

РХМС метод G: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 336.2$, $t_R = 1.96$ хв

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 12.86 (1H, s), 8.39 (1H, t, $J = 1.7$ Гц), 7.92-7.86 (1H, m), 7.58-7.41 (4H, m), 7.01-6.97 (1H, m), 5.69-5.69 (2H, m), 4.46-4.37 (1H, m), 4.30-4.23 (1H, m), 4.12-3.99 (2H, m), 3.61-3.40 (1H, m), 2.35-2.24 (1H, m), 2.04-1.92 (1H, m) м. ч.

Приклад 92: 13-метил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



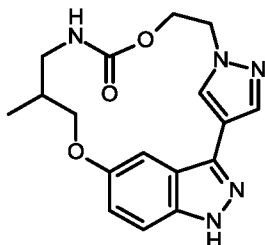
Приклад 92 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній Схемі В безпосередньо отримуючи 13-метил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он-приклад 92.

РХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 339.2$, $t_R = 2.09$ хв

РХМС метод G: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 339.2$, $t_R = 2.07$ хв

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 13.22 (1H, s), 8.09-8.06 (1H, m), 7.90-7.81 (2H, m), 7.74-7.70 (1H, m), 7.48-7.44 (1H, m), 7.26-7.23 (1H, m), 6.95 (1H, dd, $J=2.5$, 8.9 Гц), 5.58 (1H, s), 5.08-5.04 (1H, m), 4.62 (1H, s), 3.45 (1H, m), 2.92 (1H, s), 2.29-2.25 (1H, m), 1.38-1.35 (4H, m) м. ч.

Приклад 93: 12-метил-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



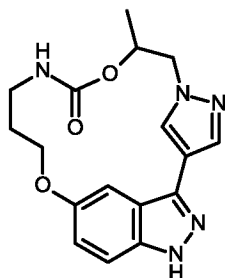
Приклад 93 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній Схемі С безпосередньо отримуючи 12-метил-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он-приклад 93.

РХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 342.1$, $t_R = 2.45$ хв

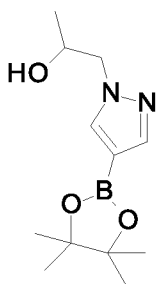
РХМС метод G: $[M+H]^+ = 342.2$, $t_R = 2.40$ хв

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 12.80 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95-7.91 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 9.6$ Гц, 1H), 7.07 (d, $J = 2.5$ Гц, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 4.67-4.43 (m, 4H), 4.07 (ddt, $J = 2.4, 5.6, 6.1$ Гц, 1H), 3.70 (dd, $J = 10.1, 12.7$ Гц, 1H), 3.36-3.26 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Гц, 3H) м. ч.

Приклад 94: 7-метил-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



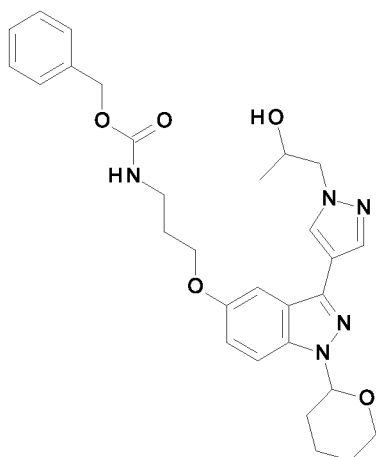
Приклад 94 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С.
Отримання проміжної сполуки 110: 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразол-1-іл]пропан-2-ол



У пробірці для мікрохвильової обробки, NaH (60 % в мінеральній олії, 480 мг, 12.000 ммоль) суспендували в N,N-диметилформаміді (10.0 мл) і додавали розчин 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (776 мг, 4.000 ммоль) в N,N-диметилформаміді (10.0 мл). Отриманий каламутний білий розчин перемішували за кімнатної температури протягом 15 хвилин і додавали рац-пропіленоксид (839 мкл, 697 мг, 12.000 ммоль). Пробірку, що містить отриманий в результаті мутний жовтий розчин, герметизували та нагрівали до 80 °C протягом 2 год. Розчинники упарювали при зниженому тиску і залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (50 мл), фільтрували через прокладку силікагелю і концентрували при зниженому тиску з отриманням сирого 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразол-1-іл]пропан-2-олу 110 у вигляді коричневої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 253.2$, $t_R = 1.93$ хв

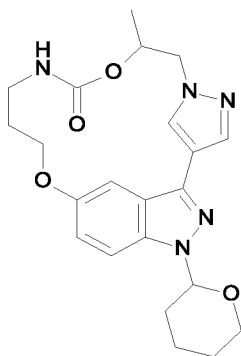
Отримання проміжної сполуки 111: бензил N-[3-[3-[1-(2-гідроксипропіл) піразол-4-іл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксипропіл]карбамат



У пробірці для мікрохвильової обробки бензил N-[3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-
 іліндазол-5-іл)оксипропіл]карбамат 26 (803 мг, 1.500 ммоль), 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-
 5 1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразол-1-іл]пропан-2-ол 110 (567 мг, 2.250 ммоль), XPhos (72
 мг, 0.150 ммоль) і K_3PO_4 (955 мг, 4.500 ммоль) суспендували в діоксані (6.0 мл) і воді
 (1.5 мл), і суміш дегазували за допомогою N_2 протягом 15 хвилин. Додавали $Pd(PPh_3)_4$
 (87 мг, 0.075 ммоль), і отриманий в результаті мутний жовтий розчин герметизували і
 10 нагрівали до 120 °C в умовах мікрохвильового опромінення протягом 2 год. Суміш
 охолоджували до кімнатної температури і виливали в EtOAc (25 мл) і воду (25 мл), і два
 шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3 x 25 мл) і об'єднані
 органічні шари промивали насиченим водним NaCl (1 x 25 мл), сушили над безводним
 Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриману сировину (жовту
 15 олійну речовину, 900 мг) очищали колонковою хроматографією (40 г Macherey Nagel
 SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, від 100:0 до 95:5) з отриманням бензил N-[3-[3-[1-(2-
 гідроксипропіл)піразол-4-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамату 111
 у вигляді жовтої твердої речовини.

PXMS метод F: $[M+H]^+ = 534.3$, $t_R = 2.66$ хв

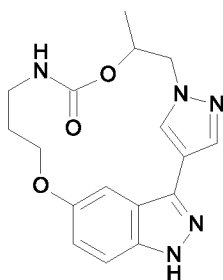
Отримання проміжної сполуки 112: 7-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20-
 20 пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



До розчину бензил N-[3-[3-[1-(2-гідроксипропіл) піразол-4-іл]-1-тетрагідропіран-2-
 25 іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамату 111 (180 мг, 0.334 ммоль) в MeCN (18.0 мл)
 додавали Cs₂CO₃ (659 мг, 2.024 ммоль). Отриманий у результаті каламутний білий
 розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом 6 год. PX/MCS аналіз показав,
 що реакція завершилася. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і
 концентрували при зниженому тиску. Отриману сировину (блід-жовта олійна речовина,
 30 180 мг) очищали колонковою хроматографією (4 г Macherey Nagel SiO₂, 15 мл/хв,
 CyH/EtOAc від 100:0 до 0:100) з отриманням 7-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-
 4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-
 гексаен-9-ону 112 у вигляді білої твердої речовини.

PXMS метод F: $[M+H]^+ = 426.2$, $t_R = 2.31$ хв

Отримання прикладу 94: 7-метил-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



5

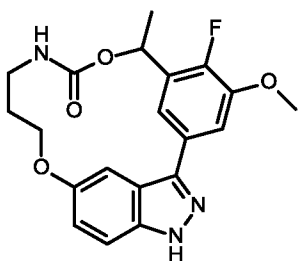
До розчину 7-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону 112 (43 мг, 0.101 ммоль) у CH₂Cl₂ (2.5 мл) додавали ТФУ (0.39 мл, 0.576 мг, 5.050 ммоль). Отриманий прозорий розчин перемішували за кімнатної температури протягом 6 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок розтирали з MeCN і сушили (50 °С, 5 мбар) протягом 3 год. з отриманням 7-метил-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону-прикладу 94 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 342.2, t_R = 2.42 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 342.2, t_R = 2.39 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.81 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.08 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 6.94 (dd, J = 2.7, 9.1 Гц, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.49 (dd, J = 2.3, 14.9 Гц, 1H), 4.42 (dd, J = 3.6, 12.2 Гц, 1H), 4.30 (dd, J = 10.2, 14.5 Гц, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.3 Гц, 3H) м. ч.

Приклад 95: 5-фтор-4-метокси-7-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



25

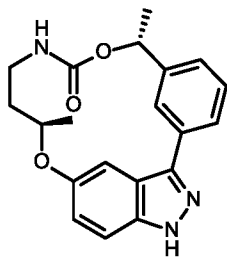
Приклад 95 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній Схемі А і відповідно до методик, описаних для отримання прикладу 88 безпосередньо отримуючи 5-фтор-4-метокси-7-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он-приклад 95.

ЖХМС метод F: [M+H]⁺ = 386.2, t_R = 2.41 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 386.2, t_R = 2.40 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.14 (1H, br. s), 8.07 (1H, dd, J = 4.2, 7.8 Гц), 7.52-7.47 (2H, m), 7.43-7.40 (1H, m), 7.33 (1H, d, J = 2.1 Гц), 6.99 (1H, dd, J = 2.2, 9.0 Гц), 5.84-5.77 (1H, m), 4.37-4.27 (2H, m), 3.93 (3H, s), 3.55-3.48 (1H, m), 2.77-2.67 (1H, m), 2.15-2.07 (1H, m), 1.78-1.69 (1H, m), 1.56-1.53 (3H, d, J = 6.4 Гц) м. ч.

Приклад 96: (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Приклад 96 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній Схемі С, і очищення за допомогою хіральної ВЕРХ. Хіральне очищення виконували на колонці Chiralpak IA 250x4.6 мм, 5 мкм, елюенти [гептан/EtOH]+0.1 %DEA [80/0], 1 мл/хв за КТ, з отриманням (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону-прикладу 96.

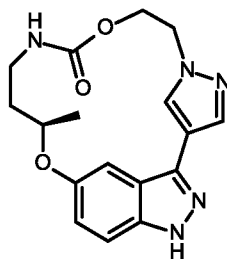
РХМС метод F: [M+H]⁺ = 352.2, t_R = 2.47 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 352.2, t_R = 2.44 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.81-12.77 (1H, m), 7.92 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 7.6 Гц), 7.53-7.36 (3H, m), 7.31-7.27 (2H, m), 6.96 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 5.92 (1H, s), 4.64 (1H, s), 3.26-3.22 (1H, m), 3.15-3.05 (1H, m), 2.1-1.86 (1H, m), 1.62 (4H, s), 1.41-1.37 (3H, m) м. ч.

Хіральна ВЕРХ: е. е. 100 %

Приклад 97: (13R)-13-метил-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он



Приклад 97 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній Схемі С, і очищення за допомогою хіральної ВЕРХ. Хіральне очищення проводили на колонці Chiralpak IB N-5 20x250 мм, 5 мкм, елюент [гептан/EtOH]+0.1 % DEA [85/15], час хроматографування 20 хв, 19 мл/хв за КТ, з отриманням (13R)-13-метил-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-ону-прикладу 97.

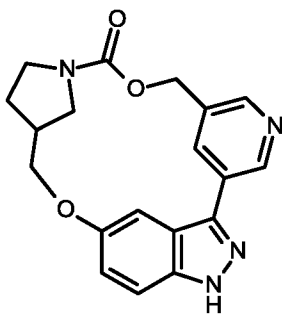
РХМС метод F: [M+H]⁺ = 342.3, t_R = 1.91 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 342.2, t_R = 1.92 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.80 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.77-7.76 (2H, m), 7.43-7.39 (1H, m), 7.07 (1H, d, J = 1.9 Гц), 6.92 (1H, dd, J = 2.2, 9.0 Гц), 4.68-4.42 (4H, m), 4.11-4.05 (1H, m), 3.58-3.46 (1H, mm), 2.94-2.86 (1H, m), 2.16-2.08 (1H, m), 1.39-1.36 (4H, m) м. ч.

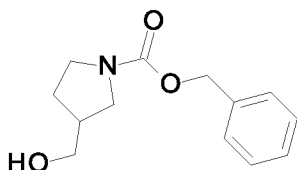
Хіральна ВЕРХ: е. е. >99 %

Приклад 98: 8,15-діокса-4,10,20,21-тетраазапентацикло[14.5.2.1^{2,6}.1^{10,13}.0^{19,22}] пентакоза-1(21),2(25),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен-9-он



Приклад 98 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі N.
Отримання проміжної сполуки 113: бензил 3-(гідроксиметил)піролідин-1-карбоксилат

5

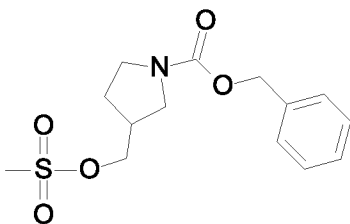


До розчину гідроброміду 3-бромпропіламіну (2.0 г, 19.8 ммоль) в 10 % водн. розчині NaOH (60 мл) за 0 °С повільно додавали бензилхлорформіат (3.1 мл, 21.8 ммоль), і суміш перемішували за КТ протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли ДХМ (100 мл). Водний шар двічі екстрагували ДХМ (50 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (50 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску з отриманням жовтої олійної речовини. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (СуН/АЕ від 0 до 100 % EtOAc) з отриманням бензил 3-(гідроксиметил)піролідин-1-карбоксилату 113 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 236$, $t_R = 1.97$ хв

Отримання проміжної сполуки 114: бензил 3-(метилсульфонілоксиметил)піролідин-1-карбоксилат

20

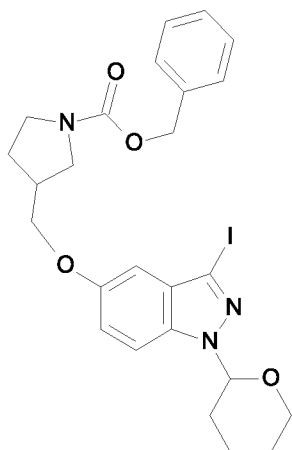


До розчину бензил 3-(гідроксиметил)піролідин-1-карбоксилату 113 (2.90 г, 12.3 ммоль) та діізопропілетиламіну (4.28 мл, 24.6 ммоль) у дихлорметані (20 мл) за 0 °С краплями додавали метансульфонілхлорид (1.13 мл, 14.8 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 4 годин. Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду амонію (50 мл), насиченим розчином бікарбонату натрію (50 мл) і сольовим розчином, фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням бензил 3-(метилсульфонілоксиметил)піролідин-1-карбоксилату 114 у вигляді жовтої олійної речовини. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 314$, $t_R = 2.29$ хв

Отримання проміжної сполуки 115: бензил 3-(метилсульфонілоксиметил)піролідин-1-карбоксилат

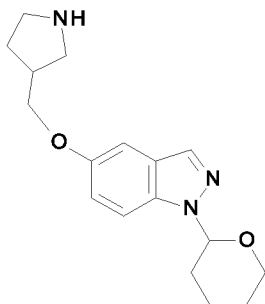
35



До розчину 3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-олу 4 (4.33 г, 12.6 ммоль) в N,N-диметилформаміді (100 мл) додавали карбонат цезію (10.27 г, 31.5 ммоль). Отриманий
 5 зелений розчин перемішували за кімнатної температури протягом 10 хвилин. Додавати трет-бутил 3-(метилсульфонілоксиметил)азетидин-1-карбоксилат 114 (3.94 г, 12.6 ммоль) і суміш перемішували за 60 °С протягом 12 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою (50 мл) і етилацетатом (100 мл). Після відділення водний шар екстрагували
 10 етилацетатом (2 x 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням жовтої олійної речовини. Олійний залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (CyH/EtOAc 7/3) з отриманням бензил 3-(метилсульфонілоксиметил)піролідін-1-карбоксилату 115 у вигляді безбарвної олійної
 15 речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 562$, $t_R = 3.32$ хв

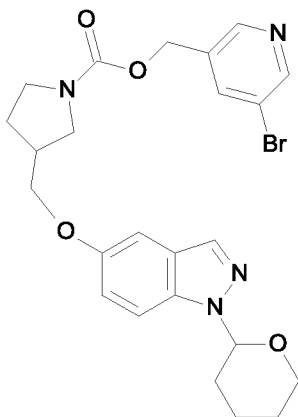
Отримання проміжної сполуки 116: 5-(піролідін-3-ілметокси)-1-тетрагідропіран-2-іліндазол



До розчину бензил 3-[(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксиметил]піролідін-1-карбоксилаті 115 (4.00 г, 7.13 ммоль) у MeOH (200 мл) додавали тріетиламін (2.4 мл) і 10 % Pd/C (75 мг). У реакційній посудині створювали тиск 50 фунтів на квадратний дюйм (прибл. 3-4 бари) протягом 24 годин у змішувачі Парра. Суміш фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з отриманням 5-(піролідін-3-ілметокси)-1-тетрагідропіран-2-іліндазола 116 у вигляді злегка жовтуватою піни. Сирий продукт використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 302.2$, $t_R = 1.43$ хв

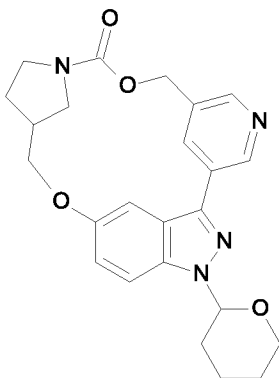
Отримання проміжної сполуки 117: (5-бром-3-піридил)метил 3-[(1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксиметил]піролідін-1-карбоксилат



До розчину 5-(піролідин-3-ілметокси)-1-тетрагідропіран-2-іліндазолу 116 (0.890 г, 2.95 ммоль) в диметилацетаміді (200 мл) додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (0.526 г, 3.25 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Потім реакційну суміш краплинами додавали до розчину (5-бром-3-піридил)метанолу (0.830 г, 4.42 ммоль) і карбонату цезію (4.79 г, 14.75 ммоль) в DMA (50 мл) за 90 °С, і суміш перемішували за 90 °С протягом 16 год. Реакційну суміш давали охолонути до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат розбавляли водою і тричі екстрагували етилацетатом (3 x 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою, соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюенти: циклогексан/EtOAc від 95/5 до 50/50) з отриманням (5-бром-3-піридил)метил 3-[(1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксиметил]піролідин-1-карбоксилату 117 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 517.1$, $t_R = 2.81$ хв

Отримання проміжної сполуки 118: 20-(оксан-2-іл)-8,15-діокса-4,10,20,21-тетраазапентацикло[14.5.2.1^{2,6}.1^{10,13}.0^{19,22}] пентакоза-1(21),2(25),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен-9-он



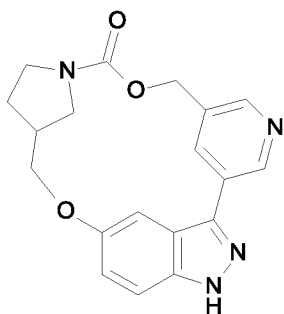
До розчину (5-бром-3-піридил)метил 3-[(1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксиметил]піролідин-1-карбоксилату 117 (0.530 г, 1.03 ммоль) у толуолі (60 мл) додавали ацетат калію (0.202 г, 2.06 ммоль) за кімнатної температури. Суміш дегазували за допомогою барботування азоту протягом 15 хв, і потім додавали ацетат паладію (0.047 г, 0.21 ммоль) і трициклогексилфосфін (0.059 г, 0.21 ммоль). Суміш нагрівали в умовах мікрохвильового опромінення за 150 °С протягом 1 години і 30 хвилин. Реакційну суміш фільтрували через целіт, концентрували при зниженому тиску, розбавляли ДХМ, екстрагували водою, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ДХМ/MeOH: від 10/0 до 9/1) з отриманням 20-(оксан-2-іл)-8,15-діокса-4,10,20,21-тетраазапентацикло[14.5.2.1^{2,6}.1^{10,13}.0^{19,22}] пентакоза-1(21),2(25),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен-9-ону 118 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 435.3$, $t_R = 2.48$ хв

Отримання прикладу
тетраазапентацикло[14.5.2.1^{2,6}.1^{10,13}.0^{19,22}]
гептаен-9-он

98: 8,15-діокса-4,10,20,21-
пентакоза-1(21),2(25),3,5,16(23),17,19(22)-

5



До розчину 20-(оксан-2-іл)-8,15-діокса-4,10,20,21-тетраазапентацикло[14.5.2.1^{2,6}.1^{10,13}.0^{19,22}] пентакоза-1(21),2(25),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен-9-ону 118 (0.043 г, 0.10 ммоль) у ДХМ (8 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0.15 мл, 2.00 ммоль). Суміш нагрівали в умовах мікрохвильового опромінення за 80 °С протягом 1 год. Додавали додаткову кількість трифтороцтової кислоти (0.3 мл, 4.00 ммоль). Суміш нагрівали в умовах мікрохвильового опромінення за 90 °С ще протягом 2 годин. Розчинник упарювали при зниженому тиску з отриманням жовтого олійного залишку. Залишок перекристалізовували з ДХМ, фільтрували і сушили при зниженому тиску з отриманням 8,15-діокса-4,10,20,21-тетраазапентацикло[14.5.2.1^{2,6}.1^{10,13}.0^{19,22}] пентакоза-1(21),2(25),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен-9-ону-прикладу 98 у вигляді трохи коричнево-бежевої твердої речовини.

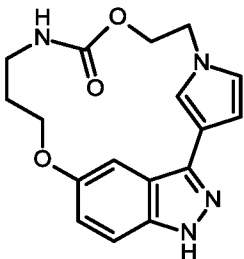
РХМС метод F: $[M+H]^+ = 351.2$, $t_R = 1.75$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 351.2$, $t_R = 1.96$ хв

ЯМР-аналіз показував суміш ротамерів, які вказані як рот.1 і рот.2 в описі ЯМР нижче.

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.33 (0.7H, рот. 1, br. s), 13.30 (0.3H, рот. 2, br. s), 8.95 (0.7H, рот. 1, s), 8.89 (0.3H, рот. 2, s), 8.60 (0.3H, рот. 2, s), 8.56 (0.7H, рот. 1, s), 8.29 (0.7H, рот. 1, s), 8.26 (0.3H, рот. 2, s), 7.52 (0.7H, рот. 1, d, J = 9.4 Гц), 7.51 (0.3H, рот. 2, d, J = 9.4 Гц), 7.23-7.05 (2H, рот. 1 + рот. 2, m), 5.75 (0.7H, рот. 1, d, J = 13.6 Гц), 5.67 (0.3H, рот. 2, d, J = 14.0 Гц), 5.04 (0.7H, рот. 1, d, J = 13.6 Гц), 5.02 (0.3H, рот. 2, d, J = 13.6 Гц), 4.27-4.20 (1H, рот. 1 + рот. 2, m), 4.15-4.01 (1H, рот. 1 + рот. 2, m), 3.89 (1H, рот. 1 + рот. 2, t, J = 12.4 Гц), 3.72-3.61 (1H, рот. 1 + рот. 2, m), 3.57-3.47 (2H, рот. 1 + рот. 2, m), 2.80-2.70 (1H, рот. 1 + рот. 2, m), 2.16-1.98 (1H, рот. 1 + рот. 2, m), 1.74-1.64 (1H, рот. 1 + рот. 2, m) м. ч.

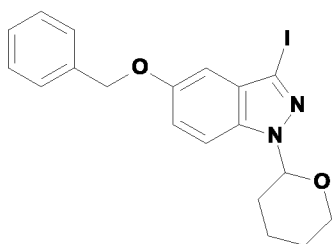
Приклад 99: 8,14-діокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



35

Приклад 99 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі J.

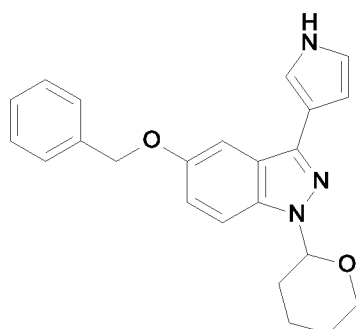
Отримання проміжної сполуки 119: 5-(бензилокси)-3-йод-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол



До розчину 3-йод-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-олу (3.442 г, 10.0 ммоль) в ацетонітрилі (100 мл) за КТ додавали карбонат цезію (4.235 г, 13.0 ммоль) і бензилбромід (1.308 мл, 11.0 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували за КТ протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою і сольовим розчином і два рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розтирали в ацетонітрилі і фільтрували для отримання 5-(бензилокси)-3-йод-1-(оксан-2-іл)-1H-індазолу 119 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 435.1$, $t_R = 3.33$ хв

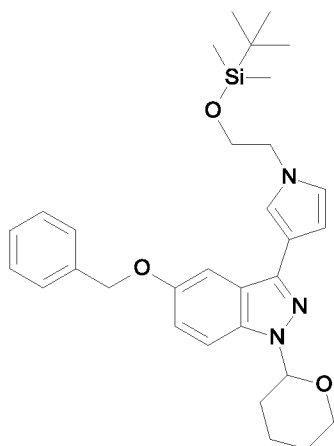
Отримання проміжної сполуки 120: 5-(бензилокси)-1-(оксан-2-іл)-3-(1H-пірол-3-іл)-1H-індазол



До розчину 5-(бензилокси)-3-йод-1-(оксан-2-іл)-1H-індазолу 119 (1.000 г, 2.3 ммоль) у діоксані (6.9 мл) і воді (2.3 мл) за КТ додавали 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-пірол (0.534 г, 2.76 ммоль), K_3PO_4 (1.466 г, 6.91 ммоль), XPhos (0.110 г, 0.23 ммоль) і $Pd(PPh_3)_4$ (0.133 г, 0.12 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували в умовах мікрохвильового опромінення за 120 °C протягом 1 год. Залишок розбавляли соляним розчином і два рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (25 г силікагелю Macherey Nagel) (циклогексан-етилацетат, від 1:0 до 6:4) з отриманням 5-(бензилокси)-1-(оксан-2-іл)-3-(1H-пірол-3-іл)-1H-індазолу 120 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 374.2$, $t_R = 2.95$ хв

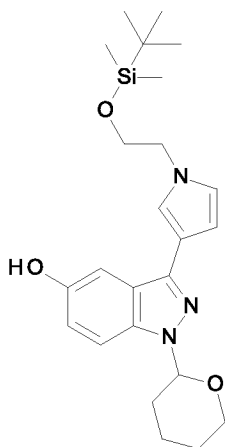
Отримання проміжної сполуки 121: 5-(бензилокси)-3-(1-{2-[(трет-бутилдиметилсиліл)оксі]етил}-1H-пірол-3-іл)-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол



До розчину 5-(бензилокси)-1-(оксан-2-іл)-3-(1H-пірол-3-іл)-1H-індазолу 120 (0.740 г, 1.98 ммоль) в N,N-диметилформаміді (8 мл) за 0 °С порціями додавали NaH (0.119 г, 2.97 ммоль). Через 20 хв краплинами додавали (2-брометокси) (трет-бутил) диметилсилан (0.850 мл, 3.96 ммоль) в N,N-диметилформаміді (2 мл) за 0 °С. Отриману реакційну суміш перемішували за 0 °С протягом 10 хв і за КТ протягом 2 год. Реакційну суміш гасили додаванням MeOH, і суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли соляним розчином і два рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (25 г силікагелю Macherey Nagel) (циклогексан-етилацетат, від 1:0 до 9:1) з отриманням 5-(бензилокси)-3-(1-{2-[(трет-бутилдиметилсиліл)оксі]етил}-1H-пірол-3-іл)-1-(оксан-2-іл)-1H-індазолу 121 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 532.4$, $t_R = 3.80$ хв

Отримання проміжної сполуки 122: 3-(1-{2-[(трет-бутилдиметилсиліл)оксі]етил}-1H-пірол-3-іл)-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-ол

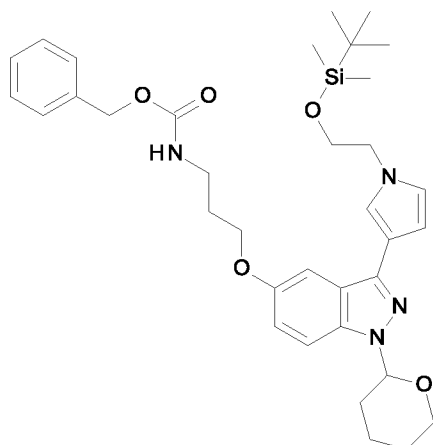


До розчину 5-(бензилокси)-3-(1-{2-[(трет-бутилдиметилсиліл)оксі]етил}-1H-пірол-3-іл)-1-(оксан-2-іл)-1H-індазолу 121 (0.900 г, 1.69 ммоль) в EtOH (15 мл) за КТ додавали 10 % паладій на вугіллі (90 мг). Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню за КТ протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували, а фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (25 г силікагелю Macherey Nagel) (циклогексан-етилацетат, від 1:0 до 8:2) для отримання 3-(1-{2-[(трет-бутилдиметилсиліл)оксі]етил}-1H-пірол-3-іл)-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-олу 122 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 442.2$, $t_R = 3.27$ хв

Отримання проміжної сполуки 123: бензил N-(3-{[3-(1-{2-[(трет-бутилдиметилсиліл)оксі]етил}-1H-пірол-3-іл)-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-

іл]окси}пропіл)карбамат

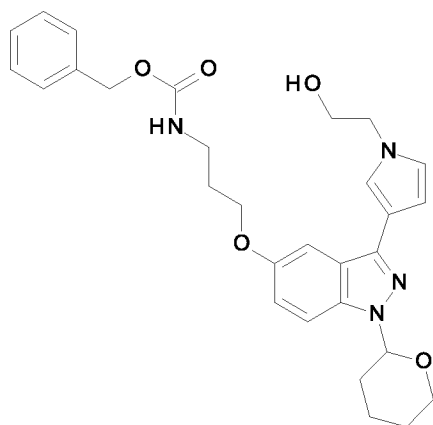


5 До розчину 3-(1-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)етил)-1H-пірол-3-іл)-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-олу 122 (0.310 г, 0.70 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) за КТ додавали карбонат цезію (0.297 г, 0.91 ммоль) і бензил N-(3-бромпропіл)карбамат (0.150 мл, 0.77 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували за КТ протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою і сольовим розчином і

10 два рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з отриманням бензил N-(3-([3-(1-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)етил)-1H-пірол-3-іл)-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-іл]окси}пропіл)карбамату 123 у вигляді жовтої олійної речовини. Продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

15 РХМС метод F: $[M+H]^+ = 633.3$, $t_R = 3.64$ хв

Отримання проміжної сполуки 124: бензил N-[3-({3-[1-(2-гідроксіетил)-1H-пірол-3-іл]-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-іл]окси}пропіл)карбамат



20

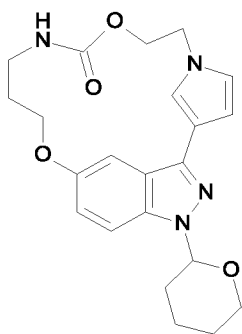
До розчину бензил N-(3-([3-(1-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)етил)-1H-пірол-3-іл)-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-іл]окси}пропіл)карбамату 123 (0.444 г, 0.70 ммоль) у ТГФ (5 мл) за КТ додавали 1М розчин фториду тетрабутиламонію в ТГФ (1.4 мл, 1.40 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували за КТ протягом 2 годин. Реакційну суміш

25 розбавляли соляним розчином і два рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (15 г силікагелю Macherey Nagel) (циклогексан-етилацетат 3/EtOH 1, від 1:0 до 7:3) з отриманням бензил N-[3-({3-[1-(2-гідроксіетил)-1H-пірол-3-іл]-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-іл]окси}пропіл)карбамату 124 у вигляді безбарвної олійної речовини.

30 РХМС метод F: $[M+H]^+ = 519.2$, $t_R = 2.72$ хв

Отримання проміжної сполуки 125: 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-5,10,19,20-

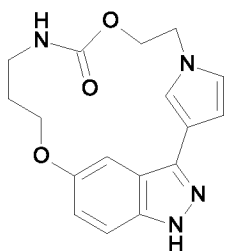
тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



5 До розчину бензил N-[3-({3-[1-(2-гідроксіетил)-1H-пірол-3-іл]-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-іл}окси)пропіл]карбамату 124 (0.230 г, 0.44 ммоль) у безводному ацетонітрилі (88 мл) за КТ додавали карбонат цезію (0.867 г, 2.66 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували за 90 °С протягом 48 год. Реакційну суміш фільтрували, а фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (15 г силікагелю Macherey Nagel) (циклогексан-етилацетат 3/EtOH 1, від 1:0 до 8:2) з отриманням 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону 125 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 411.2, t_R = 2.42 хв

15 Отримання прикладу 99: 8,14-діокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



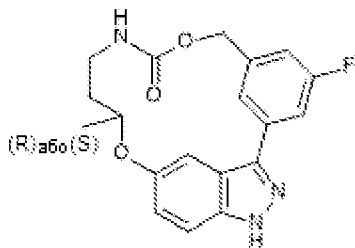
20 До розчину 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону 125 (0.100 г, 0.24 ммоль) у ДХМ (3 мл) за КТ додавали ТФУ (0.363 мл, 4.87 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували в умовах мікрохвильового опромінення за 80 °С протягом 20 хв. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, розбавляли насиченим розчином бікарбонату натрію та два рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (15 г силікагелю Macherey Nagel) (циклогексан-етилацетат 3/EtOH 1, від 1:0 до 7:3) з отриманням продукту з деякою кількістю домішок. Продукт очищали два рази за допомогою колонкової флеш-хроматографії (2*4 г силікагелю Macherey Nagel) (ДХМ-МеОН, від 1:0 до 98:2) з отриманням твердої речовини (10 мг), яку розтирали в діізопропіловому ефірі та фільтрували з отриманням 8,14-діокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону -прикладу 99 у вигляді кремової твердої речовини.

35 РХМС метод F: [M+H]⁺ = 327.2, t_R = 1.82 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 327.3, t_R = 1.90 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 12.56 (1H, s); 7.90-7.86 (1H, m), 7.39-7.36 (1H, m), 7.26-7.24 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 1.9 Гц), 6.92-6.87 (2H, m), 6.39 (1H, dd, J = 1.7, 2.5 Гц), 4.35-4.23 (6H, m), 3.18-3.11 (2H, m), 1.92-1.83 (2H, m) м. ч.

40 Приклад 100: (13R) або (13S)-4-фтор-13-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Приклад 100 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній Схемі С, і за допомогою розподілу приклад 71 хіральною НКФХ, безпосередньо отримуючи (13R) або (13S)-4-фтор-13-метил-8,14-діокса-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-приклад 100.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 356.2$, $t_R = 2.46$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 356.2$, $t_R = 2.46$ хв

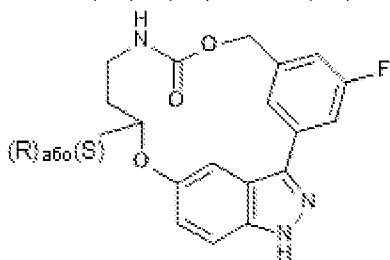
¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.26 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J = 5.0, 7.3 Гц), 7.67 (1H, s), 7.61-7.50 (2H, m), 7.26 (1H, d, J = 1.7 Гц), 7.17 (1H, d, J=9.5 Гц), 6.98 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 5.73 (1H, s), 4.89-4.83 (1H, m), 4.61-4.54 (1H, m), 3.61-3.58 (1H, m), 2.95-2.87 (1H, m), 2.40-2.33 (1H, m), 1.42-1.39 (4H, m) м. ч.

Хіральна ВЕРХ: е. е. >98 %

Сполука є чистим енантіомером, але абсолютна стереохімія хірального центру невідома.

Приклад 101: (13R) або (13S)-4-фтор-13-метил-8,14-діокса-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.

Приклад 101 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній Схемі С, і за допомогою розподілу приклад 71 хіральною НКФХ, безпосередньо отримуючи (13R) або (13S)-4-фтор-13-метил-8,14-діокса-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-приклад 101.



РХМС метод F: $[M+H]^+ = 356.2$, $t_R = 2.47$ хв

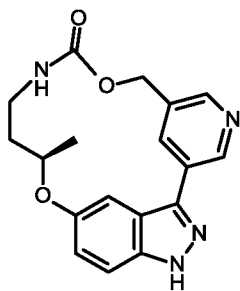
РХМС метод G: $[M+H]^+ = 356.2$, $t_R = 2.46$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.28-13.26 (1H, m), 7.99 (1H, dd, J = 5.2, 6.7 Гц), 7.67 (1H, s), 7.61-7.50 (2H, m), 7.26 (1H, d, J = 1.9 Гц), 7.19-7.15 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 5.74-5.70 (1H, m), 4.89-4.79 (1H, m), 4.61-4.53 (1H, m), 3.59 (1H, s), 2.95-2.86 (1H, m), 2.40-2.33 (1H, m), 1.42-1.39 (4H, m) м. ч.

Хіральна ВЕРХ: е. е. >98 %

Сполука є чистим енантіомером, але абсолютна стереохімія хірального центру невідома.

Приклад 102: (13R)-13-метил-8,14-діокса-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



Приклад 102 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній Схемі С, і очищення за допомогою хіральної ВЕРХ. Хіральне очищення проводили на колонці Chiralpak IB N-5 250x4.6 мм, 5 мкм, елюент [C7/EtOH]+0.1 % DEA [80/20], 1 мл/хв за КТ, з отриманням (13R)-13-метил-8,14-діокса-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-ону-приклад 102.

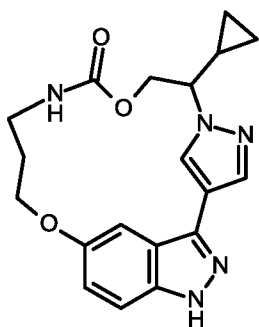
РХМС метод F: [M+H]⁺ = 339, t_R = 1.80 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 339, t_R = 2.05 хв

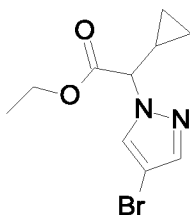
¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.32 (1H, s), 9.04 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.15 (1H, m), 8.02-7.99 (1H, m), 7.54 (1H, d), 7.19 (1H, m), 7.01-6.98 (1H, dd, J = 2.2, 9.0 Гц), 5.77-5.74 (1H, m), 4.95-4.92 (1H, m), 4.59-4.52 (1H, m), 3.60-3.53 (1H, m), 2.95-2.87 (1H, m), 2.45-2.38 (1H, m), 1.41 (3H, d), 1.38-1.34 (1H, m) м. ч.

Хіральна ВЕРХ: е. е. >99 %

Приклад 103: 6-циклопропіл-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



Приклад 103 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі В. Отримання проміжної сполуки 126: етил 2-(4-бромпіразол-1-іл)-2-циклопропілацетат

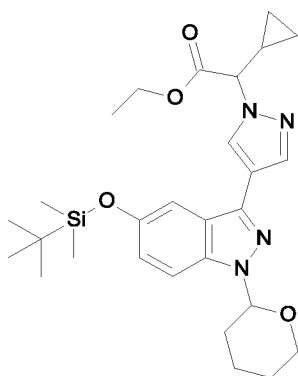


До розчину 4-бром-1H-піразолу (588 мг, 4 ммоль) в N,N-диметилформаміді (2 мл) додавали етил 2-бром-2-циклопропілацетат (1 г, 4.8 ммоль) і карбонат калію (1.11 г, 8 ммоль). Суміш перемішували протягом 4 годин за 80 °С. Реакційну суміш гасили водою (15 мл) і отриманий розчин екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл х 3). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням етил 2-(4-бромпіразол-1-іл)-2-циклопропілацетату 126 у вигляді жовтої рідини. Сирий продукт використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 274, t_R = 2.53 хв

Отримання проміжної сполуки 127: етил 2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-

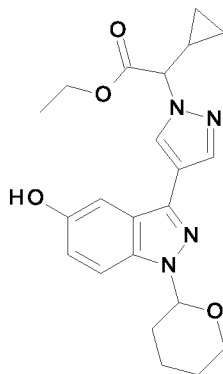
тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]піразол-1-іл]-2-циклопропілацетат



5 До розчину [5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]боронової кислоти 18 (1.63 г, 4.35 ммоль), етил 2-(4-бромпіразол-1-іл)-2-циклопропілацетату 126 (700 мг, 2.56 ммоль) і трикалійфосфату (1.63 г, 7.68 ммоль) у діоксані (7.7 мл) і воді (2.6 мл) додавали XPhos (122 мг, 0.25 ммоль) і тетракс(трифенілфосфін)паладій(0) (147 мг, 0.13 ммоль). Реакційну суміш нагрівали за 10 100 °С в умовах мікрохвильового опромінення протягом 1 години і 30 хвилин. Реакційну суміш фільтрували через целіт і целіт промивали EtOAc. Потім фільтрат розбавляли водою і екстрагували за допомогою EtOAc (3 х). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали колонковою хроматографією (Macherey Nagel, 15 40 г), використовуючи суміші циклогексан/EtOAc (100/0 до 80/20) як елюент. Цільові фракції об'єднували й упарювали при зниженому тиску з отриманням етил 2-[4-[5-трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]піразол-1-іл]-2-циклопропілацетату 127 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 525$, $t_R = 3.76$ хв

20 Отримання проміжної сполуки 128: етил 2-циклопропіл-2-[4-(5-гідрокси-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл)піразол-1-іл]ацетат

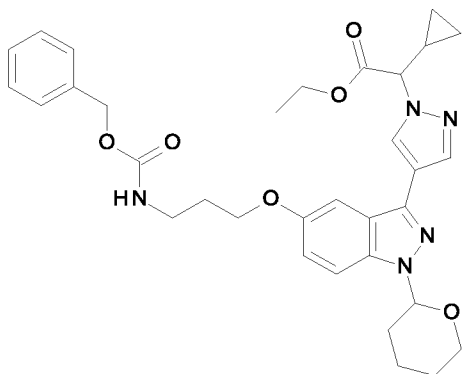


25 До розчину етил 2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]піразол-1-іл]-2-циклопропілацетату 127 (238 мг, 0.45 ммоль) у ТГФ (1.8 мл) за кімнатної температури краплями додавали 1М розчин фториду тетрабутиламонію в ТГФ (0.5 мл, 0.5 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш виливали в крижану воду і перемішували 30 30 протягом 20 хв. Водну фазу двічі екстрагували за допомогою EtOAc і об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з отриманням етил 2-циклопропіл-2-[4-(5-гідрокси-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл)піразол-1-іл]ацетату 128 у вигляді помаранчевої твердої речовини.

35 РХМС метод F: $[M+H]^+ = 411$, $t_R = 2.53$ хв

Отримання проміжної сполуки 129: етил 2-[4-[5-[3-

(бензилоксикарбоніламіно)пропокси]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]піразол-1-іл]-2-циклопропілацетат



5

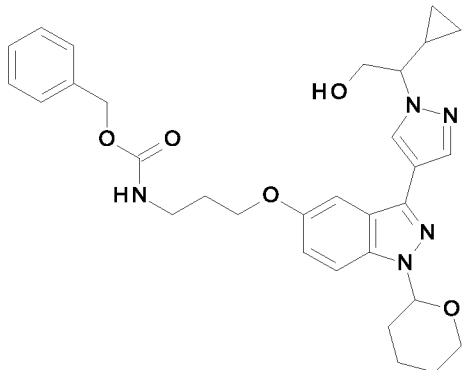
До розчину етил 2-циклопропіл-2-[4-(5-гідрокси-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл)піразол-1-іл]ацетату 128 (232 мг, 0.57 ммоль) в ацетонітрилі (6 мл) додавали карбонат цезію (370 мг, 1.14 ммоль) і бензил N-(3-бромпропіл)карбамат (169 мг, 0.62 ммоль). Суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували та промивали EtOAc. Додавали воду, а водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3 х). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням етил 2-[4-[5-[3-(бензилоксикарбоніламіно)пропокси]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]піразол-1-іл]-2-циклопропілацетату 129 у вигляді коричневої олійної речовини.

10

15

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 602$, $t_R = 3.18$ хв

Отримання проміжної сполуки 130: бензил N-[3-[3-[1-(1-циклопропіл-2-гідроксіетил)піразол-4-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамат



20

Розчин етил 2-[4-[5-[3-(бензилоксикарбоніламіно)пропокси]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]піразол-1-іл]-2-циклопропілацетату 129 (324 мг, 0.54 ммоль) у ТГФ (2.3 мл) дегазували за допомогою N_2 протягом 10 хвилин, за $0^\circ C$ додавали 1 М розчин ЛАН у ТГФ (0.65 мл, 0.65 ммоль), і реакційну суміш перемішували за $0^\circ C$ протягом 2 годин і 30 хвилин. Суміш гасили водою (0.2 мл), 10 % NaOH (0.2 мл) і водою (0.2 мл). Суміш фільтрували, використовуючи EtOAc як елюент. Фільтрат розбавляли водою і екстрагували за допомогою EtOAc (3 х). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили безводним сульфатом натрію і розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням бензил N-[3-[3-[1-(1-циклопропіл-2-гідроксіетил)піразол-4-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамату 130 у вигляді безбарвної олійної речовини.

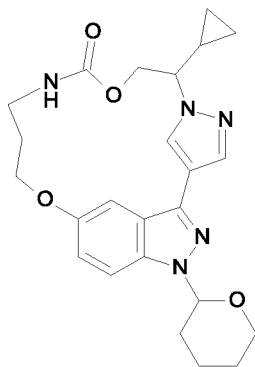
25

30

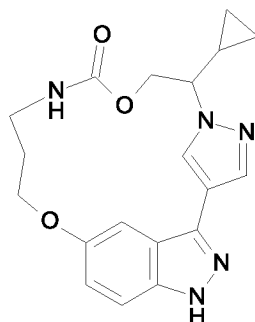
РХМС метод F: $[M+H]^+ = 560$, $t_R = 2.76$ хв

Отримання проміжної сполуки 131: 6-циклопропіл-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он

35



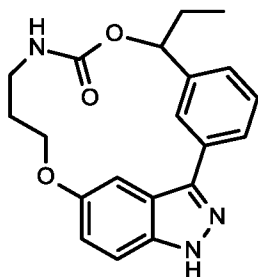
- Суспензію бензил N-[3-[3-[1-(1-циклопропіл-2-гідроксіетил)піразол-4-іл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксипропіл]карбамату 130 (112 мг, 0.2 ммоль) і карбонат цезію (390 мг, 1.2 ммоль) в ацетонітрилі (44 мл) нагрівали за 80 °С протягом 5 годин. Реакційну суміш фільтрували за 80 °С, охолоджували до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали колонковою хроматографією (Macherey Nagel, 15 г), використовуючи суміші ДНМ/МеОН (100/0 до 97/3) як елюент. Цільові фракції об'єднували і розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням 6-циклопропіл-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону 131 у вигляді безбарвної твердої речовини.
- РХМС метод F: [M+H]⁺ = 452, t_R = 2.47 хв
- Отримання прикладу 103: 6-циклопропіл-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



- До розчину 6-циклопропіл-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону 131 (46 мг, 0.1 ммоль) у ДХМ (11 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0.16 мл, 2.03 ммоль). Суміш нагрівали за 80 °С в умовах мікрохвильового опромінення протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли ДХМ (25 мл) і насиченим розчином бікарбонату натрію (25 мл). Після відділення водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (3 x 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (25 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали колонковою хроматографією (Macherey Nagel, 15 г), використовуючи суміші ДХМ/EtOAc (100/0 до 25/75) як елюент. Цільові фракції об'єднували і розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням 6-циклопропіл-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону прикладу 130 у вигляді білої твердої речовини.
- РХМС метод F: [M+H]⁺ = 368, t_R = 2.02 хв
- РХМС метод G: [M+H]⁺ = 368, t_R = 2.03 хв
- ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 12.80 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.82 (1H, dd, J = 4.6, 7.3 Гц), 7.75 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 9 Гц), 7.09 (1H, d, J = 2.3 Гц), 6.94 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 4.55 (1H, DD, J = 2.5, 11.6 Гц), 4.40 (1H, m), 4.23 (2H, m), 3.90 (1h, m), 2.89 (1h, m), 1.85 (2h, m), 1.58 (1h, m), 0.67 (1h, m), 0.55 (2h, m), 0.44 (1h, M) м. ч. Один протон знаходився

під піком води, що залишилася, і тут не зазначений.

Приклад 104: (7S)-7-етил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он

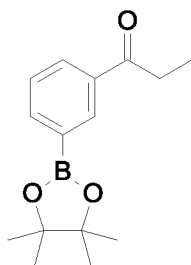


5

Приклад 104 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній схемі G.

Отримання проміжної сполуки 132: 1-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]пропан-1-он.

10



До суміші 1-(3-бромфеніл)пропан-1-ону (2 г, 9.4 ммоль) у діоксані (30 мл) додавали 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолан (2.63 г, 10.3 ммоль), Pd₂dba₃ (431 мг, 0.471 ммоль), KOAc (1.48 г, 15 ммоль) і трициклогексилфосфін (264 мг, 0.94 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 100 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску, залишок потім розчиняли в EtOAc і промивали водою (x3). Органічний шар фільтрували через набивку Guanidine (SPE). Потім розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням 1-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]пропан-1-ону 132 у вигляді жовтої олійної речовини.

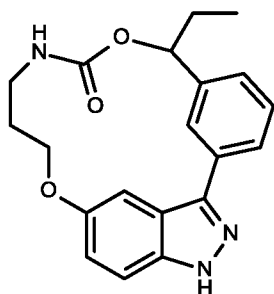
15

20

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 261, t_R = 2.99 хв

Отримання прикладу 104: (7S)-7-етил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он

25



До розчину 7-етил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-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-ону 124 (220 мг, 0.51 ммоль) у ДХМ (10 мл) додавали трифтороцтову кислоту (775 мкл, 10.11 ммоль). Суміш перемішували за 50°C протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (30 мл) і водою (20 мл) після відділення водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3 x 10 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином карбонату натрію (30 мл) і сольовим розчином (30 мл). Органічний шар сушили над безводним

30

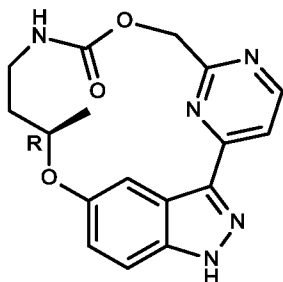
сульфатом натрію, фільтрували і концентрували насухо. Олійну речовину розтирали в ДХМ і тверду речовину фільтрували і сушили при зниженому тиску з отриманням 7-етил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону 104 у вигляді білого порошку.

5 РХМС метод F: $[M+H]^+ = 352.2$, $t_R = 2.41$ хв (струм 20В)

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 352.2$, $t_R = 2.38$ хв (pH10, струм 20В)

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 7.96 (1H, dd, J = 4.7, 7.6 Гц), 7.85-7.80 (2H, m), 7.50-7.45 (2H, m), 7.37-7.28 (2H, m), 6.99 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 5.68 (1H, dd, J = 3.6, 8.5 Гц), 4.41-4.21 (2H, m), 3.56-3.49 (1H, m), 2.78-2.67 (1H, m), 2.23-2.15 (1H, m), 2.10-2.01 (1H, m), 1.89-1.69 (2H, m), 1.00 (3H, t, J = 7.3 Гц) м. ч.

10 Приклад 105: (13R)-13-метил-8,14-діокса-3,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



15

Приклад 105 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі В.

До розчину (13R)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону (100 мг, 0.24 ммоль) у ДХМ (2 мл) додавали трифтороцтову кислоту (362 мкл, 4.73 ммоль).

20 Суміш нагрівали під мікрохвильовим опроміненням за 80 °C протягом 45 хв. Реакційну суміш розбавляли ДХМ (25 мл) і насиченим розчином NaHCO₃ (25 мл). Випадав жовтий осад, після чого його відфільтровували з отриманням після сушіння у вакуумі протягом 12 годин за 60 °C (13R)-13-метил-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону-приклад 105 у вигляді жовтої твердої речовини.

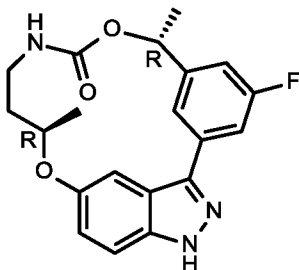
РХМС метод F: $[M+H]^+ = 340$, $t_R = 2.00$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 340$, $t_R = 2.02$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.68-13.67 (1H, m), 8.77-8.74 (1H, m), 8.05 (1H, d, J = 5.3 Гц), 7.92-7.87 (2H, m), 7.55-7.52 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J = 2.3, 9.1 Гц), 5.61-5.55 (1H, m), 5.03-4.97 (1H, m), 4.61 (1H, t, J = 6.8 Гц), 3.50 (1H, m), 2.94-2.86 (1H, m), 2.38-2.31 (1H, m), 1.42-1.38 (4H, m) м. ч.

30

Приклад 106: (7R,13R)-4-фтор-7,13-диметил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он

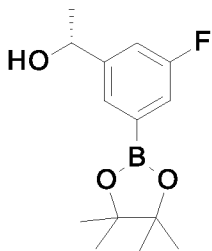


35

Приклад 106 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С.

Отримання проміжної сполуки 133: (1R)-1-[3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)феніл]етан-1-ол

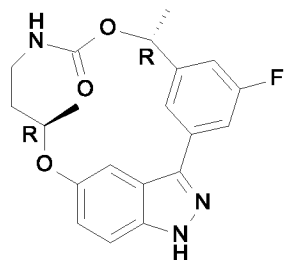
40



До дегазованого розчину (1R)-1-(3-бром-5-фторфеніл)етан-1-олу (0.500 г, 2.28 ммоль) у діоксані (3 мл) за КТ додавали біс(пінаколато)дибор (0.695 г, 2.74 ммоль), KOAc (0.672 г, 6.85 ммоль) і PdCl₂(dppf)·ДХМ (0.093 г, 0.11 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували під мікрохвильовим опроміненням за 100 °С протягом 2 год. Залишок фільтрували через целіт, розбавляли водою і двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, отримуючи (1R)-1-[3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]етан-1-ол 133 у вигляді чорної олійної речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС метод F: [M-H₂O+H]⁺ = 249.1, t_R = 2.68 хв

Отримання прикладу 106: (7R,13R)-4-фтор-7,13-диметил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



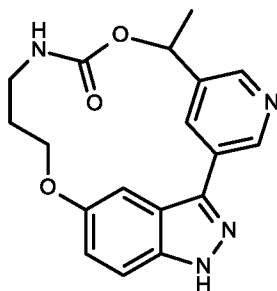
До розчину (7R, 13R)-4-фтор-7,13-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону (0.530 г, 1.17 ммоль) у ДХМ (10 мл) за КТ додавали ТФУ (1.740 мл, 23.37 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували під мікрохвильовим опроміненням за 80 °С протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, розбавляли насиченим розчином бікарбонату натрію і двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (15 г силікагелю Macherey Nagel) (циклогексан-етилацетат 3/EtOH 1, від 1:0 до 6:4) з отриманням твердої речовини (0.380 г), яку розтирали в ацетонітрилі та відфільтровували з отриманням (7R,13R)-4-фтор-7,13-диметил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону-приклад 106 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 370.1, [M-H]⁻ = 368.3, t_R = 2.51 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 370.2, [M-H]⁻ = 368.4, t_R = 2.58 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО, 80 °С) δ 13.22-13.20 (1H, m), 7.78 (1H, dd, J = 4.6, 8.0 Гц), 7.65 (1H, d, J = 0.8 Гц), 7.52-7.44 (2H, m), 7.23-7.19 (2H, m), 7.00-6.96 (1H, m), 5.88 (1H, q, J = 6.6 Гц), 4.65-4.57 (1H, m), 3.24-3.17 (1H, m), 3.10-3.04 (1H, m), 1.83 (1H, dd, J = 8.4, 13.1 Гц), 1.72-1.64 (1H, m), 1.62 (3H, d, J = 6.6 Гц), 1.38-1.35 (3H, m) м. ч.

Приклад 107: 7-метил-8,14-діокса-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



Приклад 107 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі Н.

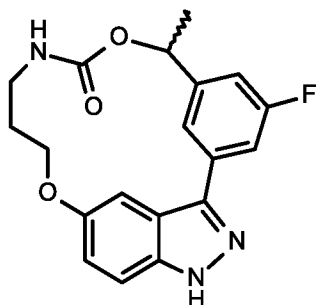
До розчину 7-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону (32 мг, 0.076 ммоль, 1 екв.) у ДХМ (1.8 мл) додавали трифтороцтову кислоту (233 мкл, 3.040 ммоль, 40 екв.) за КТ. Розчин нагрівали в умовах мікрохвильового опромінення за 80 °С протягом 2 год 40 хв. Реакційну суміш (коричневий розчин) випарювали у вакуумі, коричневий залишок розчиняли в EtOAc, а потім додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом (2 х). Об'єднаний органічний шар промивали водою, потім соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й упарювали при зниженому тиску з отриманням помаранчевої олійної речовини. Сирий продукт очищали колонковою хроматографією, елюючи сумішами циклогексан/етилацетат-EtOH (3-1), від 100/0 до 60/40, з отриманням очікуваного продукту. Його розтирали з діізопропіловим ефіром і безпосередньо переносили в коричневий флакон (без фільтрування через малу вагу) і сушили у вакуумі з отриманням 7-метил-8,14-діокса-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-ону-приклад 107 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 339, t_R = 1.69 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 339, t_R = 1.98 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.33 (1H, s), 9.03 (1H, d), 8.57 (1H, d), 8.15 (1H, m), 8.04-8.01 (1H, m), 7.55-7.53 (1H, d), 7.28 (1H, m), 7.03-7.01 (1H, dd), 5.98-5.93 (1H, q), 4.37-4.27 (2H, m), 3.55-3.48 (1H, m), 2.80-2.71 (1H, m), 2.23-2.14 (1H, m), 1.78-1.70 (1H, m), 1.65 (3H, d) м. ч.

Приклад 108: (7R)- або (7S)-4-фтор-7-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Приклад 108 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній Схемі А, і за допомогою виконання розподілу хіральною НДФХ, безпосередньо отримуючи (7R)- або (7S)-4-фтор-7-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 108.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 356, t_R = 2.39 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 356, t_R = 2.42 хв

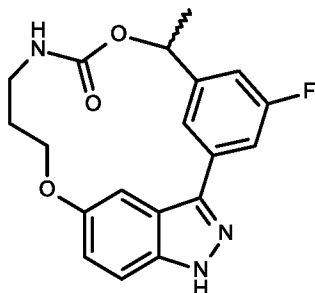
¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.28 (1H, s), 8.01-7.97 (1H, m), 7.69 (1H, s), 7.59-7.56 (1H, m), 7.53-7.50 (1H, m), 7.33 (1H, d), 7.21-7.18 (1H, m), 7.02-6.99 (1H, dd), 5.91-5.86 (1H, q), 4.37-4.26 (2H, m), 3.55-3.49 (1H, m), 2.78-2.71 (1H, m), 2.23-2.14 (1H, m), 1.78-1.70 (1H, m), 1.59 (3H, d) м. ч.

Хіральна ВЕРХ: е. е. > 97,5 %

Сполука є чистим енантіомером, але абсолютна стереохімія хірального центру невідома.

Приклад 109: (7R)- або (7S)-4-фтор-7-метил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он

5



Приклад 109 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній Схемі А, і за допомогою виконання розподілу хіральною НДФХ, безпосередньо отримуючи (7R)- або (7S)-4-фтор-7-метил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 109.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 356, t_R = 2.39 хв

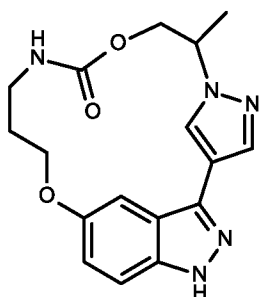
РХМС метод G: [M+H]⁺ = 356, t_R = 2.41 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.27 (1H, s), 8.01-7.98 (1H, m), 7.69 (1H, s), 7.59-7.56 (1H, m), 7.53-7.51 (1H, m), 7.33 (1H, d), 7.21-7.18 (1H, m), 7.01-6.99 (1H, dd), 5.91-5.86 (1H, q), 4.37-4.24 (2H, m), 3.56-3.49 (1H, m), 2.78-2.71 (1H, m), 2.23-2.14 (1H, m), 1.78-1.70 (1H, m), 1.59 (3H, d) м. ч.

Хіральна ВЕРХ: е. е. > 98 %

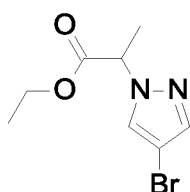
Сполука є чистим енантіомером, але абсолютна стереохімія хірального центру невідома.

Приклад 110: 6-метил-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он



25

Приклад 110 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі В. Отримання проміжної сполуки 134: етил 2-(4-бромпіразол-1-іл)пропаноат



30

Суспензію 4-бром-1H-піразолу (2.00 г, 13.60 ммоль), етил 2-бромпропаноату (2.1 мл, 16.32 ммоль) і карбонату калію (3.78 г, 27.20 ммоль) в N,N-диметилформаміді (8.0 мл) перемішували протягом 3 годю за 80 °С. Реакційну суміш гасили водою (30 мл), а отриманий розчин двічі екстрагували етилацетатом (50 мл x 2). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому

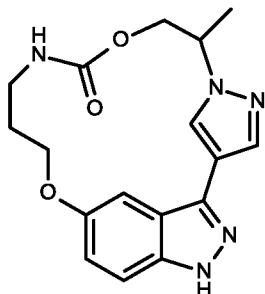
35

тиску з отриманням етил 2-(4-бромпіразол-1-іл)пропаноату 134 у вигляді жовтої олійної речовини.

Вихід: 4.58 г проміжної сполуки 134 (кількісний)

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 249$, $t_R = 2.29$ хв

5 Отримання прикладу 110: 6-метил-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он



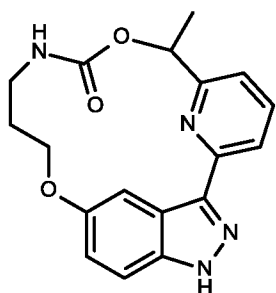
10 До розчину 6-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-ону (68 мг, 0.16 ммоль) у ДХМ (2 мл) додавали трифтороцтову кислоту (245 мкл, 3.20 ммоль). Суміш нагрівали в мікрохвильовій печі за 80 °С протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли ДХМ (25 мл) і насиченим розчином NaHCO_3 (25 мл). Після відділення водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (3 x 20 мл). Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином (25 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (ДХМ/MeOH 95/5) з отриманням 6-метил-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-ону-приклад 110 у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 342$, $t_R = 1.86$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 342$, $t_R = 1.89$ хв

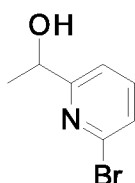
1¹H ЯМР (400 МГц, d6-DMCO) δ 12.80-12.79 (1H, m), 8.07 (1H, s), 7.83-7.76 (2H, m), 7.43-7.40 (1H, m), 7.06 (1H, d, $J = 2.1$ Гц), 6.94 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9$ Гц), 4.82-4.75 (1H, m), 4.44-4.15 (4H, m), 3.23 (1H, t, $J = 7.1$ Гц), 3.03-2.98 (1H, m), 1.91-1.82 (2H, m), 1.59 (3H, d, $J = 7.0$ Гц) м. ч.

Приклад 111: 7-метил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Приклад 111 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній Схемі Н, використовуючи SEM як індазол-захисну групу.

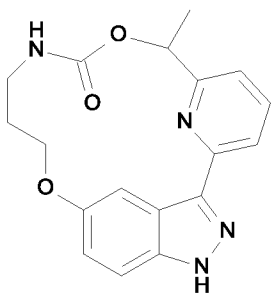
Отримання проміжної сполуки 135: 1-(6-бром-2-піридил)етанол



До охолодженого розчину 6-бромпіридин-2-карбальдегіду (2.0 г, 10.81 ммоль) у сухому тетрагідрофурані (28 мл) краплинами додавали 3 М розчин броміду метилмагнію в діетиловому ефірі (7.2 мл, 21.62 ммоль) за 0 °С. Реакційну суміш перемішували за 0 °С протягом 20 хв, і потім суміші давали досягти кімнатної температури протягом 16 год. ТШХ-аналіз показав повне витрату вихідної речовини. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH₄Cl, потім екстрагували етилацетатом (2 x 100 мл). Органічний шар промивали водою, соляним розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії, елюючи сумішами циклогексан/етилацетат-EtOH (3-1): від 100/0 до 80/20 з отриманням 1-(6-бром-2-піридил)етанолу 135 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 202.0, t_R = 1.65 хв

Отримання прикладу 111: 7-метил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



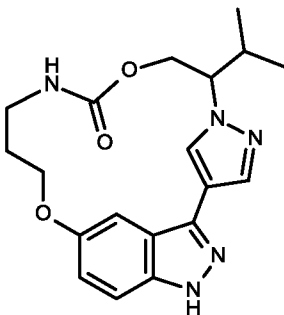
До розчину 7-метил-20-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(21),2(23),3,5,15(22),16,18-гептаен-9-ону (0.037 г, 0.079 ммоль) в дихлоретані (2.0 мл) додавали водний розчин HCl (6 н., 0.15 мл, 0.95 ммоль). Суміш нагрівали за 70 °С протягом 16 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску і додавали 1,4-діоксан (2.0 мл) і розчин NH₄OH (0.4 мл). Суміш нагрівали за 75 °С протягом 3 годин, концентрували при зниженому тиску і залишок суспендували в MeOH (0.4 мл) і фільтрували. Сирий продукт очищали за допомогою двох послідовних препаративних ТШХ на силікагелі (спочатку з використанням (ДХМ/MeOH: 95/5) як елюентів, потім з використанням сумішей циклогексан/EtOAc-EtOH: 4/6 (3-1)) з отриманням 7-метил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону-приклад 111 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 339.2, t_R = 2.02 хв

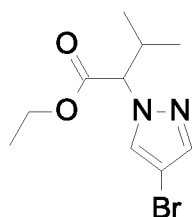
РХМС метод G: [M+H]⁺ = 339.3, t_R = 2.07 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.27 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 8.4 Гц), 7.88-7.84 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J = 4.5, 7.7 Гц), 7.47 (1H, d, J = 8.0 Гц), 7.33 (1H, d, J = 7.2 Гц), 6.97 (1H, dd, J = 2.8, 9.6 Гц), 5.93 (1H, q, J = 6.8 Гц), 4.37-4.24 (2H, m), 3.52-3.40 (1H, m), 2.78-2.67 (1H, m), 2.22-2.12 (1H, m), 1.64-1.61 (4H, m) м. ч.

Приклад 112: 6-(пропан-2-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



Приклад 112 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі В.
Отримання проміжної сполуки 136: етил 2-(4-бромпіразол-1-іл)03-метилбутаноат



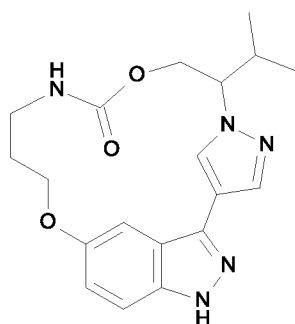
5

Суспензію 4-бром-1H-піразолу (2.00 г, 13.60 ммоль), етил 2-бром-3-метилбутаноату (2.5 мл, 16.32 ммоль) і карбонату калію (3.78 г, 27.20 ммоль) в N,N-диметилформаміді (4.0 мл) перемішували протягом 3 год. за 80 °С. Реакційну суміш гасили водою (30 мл), а отриманий розчин двічі екстрагували етилацетатом (50 мл х 2). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням етил 2-(4-бромпіразол-1-іл)-3-метилбутаноату 136 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 277.1$, $t_R = 2.72$ хв

Отримання прикладу 112: 6-(пропан-2-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он

15



До розчину 19-(оксан-2-іл)-6-(пропан-2-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону (0.409 г, 0.90 ммоль) у ДХМ (22 мл) додавали трифтороцтову кислоту (1.37 мл, 18.0 ммоль). Реакційну суміш негайно нагрівали за 50 °С протягом 3 годин. РХМС-аналіз показав утворення очікуваного продукту і повну витрату вихідної речовини. Реакційну суміш (коричневий розчин) упарювали при зниженому тиску. Коричневий залишок розчиняли в EtOAc і додавали потім насичений водний розчин гідрокарбонату натрію. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом (2 х). Об'єднаний органічний шар промивали водою, потім соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й упарювали при зниженому тиску з отриманням помаранчевої олійної речовини. Сирий продукт очищали колонковою хроматографією, елюючи сумішами циклогексан/етилацетат-EtOH (3-1), від 100/0 до 70/30. Чисті фракції об'єднували й упарювали при зниженому тиску. Після випаровування розчинника, що залишився, продукт виявився менш розчинним у ДХМ ніж раніше, що дозволило провести перекристалізацію в цьому розчиннику. Для того, щоб її виконати, тверду речовину (прибл. 160 мг) перемішували в ДХМ (5 мл) протягом декількох хвилин, нагріваючи суспензію до 40 °С. Після охолодження до кімнатної температури тверду речовину виділяли шляхом фільтрування, потім відокремлювали і додатково сушили у високому вакуумі за 60 °С з отриманням 6-(пропан-2-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону-приклад 112 у вигляді білої твердої речовини.

40

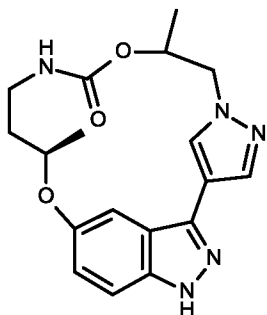
РХМС метод F: $[M+H]^+ = 370.3$, $t_R = 2.05$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 370.3$, $t_R = 2.12$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 12.80 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.76-7.75 (2H, m), 7.43-7.40 (1H, m), 7.09 (1H, d, J = 1.9 Гц), 6.94 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 4.53 (1H, dd, J = 1.6, 11.2

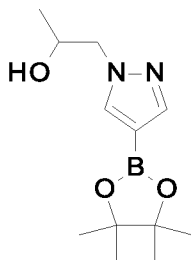
Гц), 4.43 (1H, dt, J = 4.4, 12 Гц), 4.29-4.19 (3H, m), 3.44-3.35 (1H, m), 3.30 (1H, s), 2.88-2.81 (1H, m), 1.97- 1.85 (1H, m), 1.80-1.75 (1H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.6 Гц), 0.78 (3H, d, J = 6.6 Гц) м. ч.

Приклад 113: (13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



Приклад 113 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С.

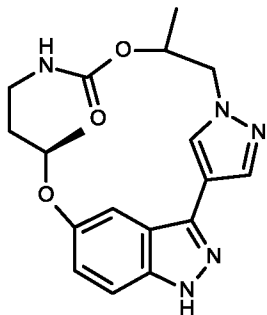
Отримання проміжної сполуки 137: 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразол-1-іл]пропан-2-ол



У герметизованій колбі з круглим дном NaN (60 % у мінеральній олії, 0.990 г, 41.24 ммоль) суспендували в N,N-диметилформаміді (100.0 мл) і додавали розчин 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (4.00 г, 20.62 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 15 хвилин, потім додавали рац-пропіленоксид (4.33 мл, 2.40 г, 41.24 ммоль). Колбу з круглим дном, що містить отриманий у результаті каламутний коричневий розчин, герметизували і нагрівали до 50 °C протягом 4 год. PX/MCS аналіз показав, що реакція завершилася. Розчинники упарювали при зниженому тиску з отриманням сирого 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразол-1-іл]пропан-2-олу 137 у вигляді коричневої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

PXMS метод F: [M+H]⁺ = 253.2, t_R = 1.92 хв

Отримання прикладу 113: (13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



До розчину (13R)-7,13-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону

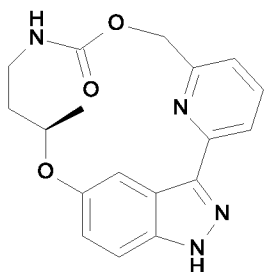
(0.090 г, 0.183 ммоль) у ДХМ (3.0 мл) додавали трифтороцтову кислоту (140 мкл, 1.83 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 4 годин. РХМС-аналіз показав утворення очікуваного продукту. Додавали насичений розчин NaHCO_3 (10 мл) і фази розділяли. Водну фазу екстрагували за допомогою ДХМ (3 x 10 мл), а органічну фазу промивали сольовим розчином (10 мл), сушили за допомогою MgSO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт (120 мг) очищали хроматографічною колонкою (Macherey Nagel, 4 г, ДНМ/МеОН: 100/0 до 90/10). Розчинники упарювали з отриманням (13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23), 3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону-приклад 113 у вигляді білого порошку.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 356.3$, $t_R = 1.96$ і 2.02 хв, діастереомери

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 356.3$, $t_R = 2.03$ і 2.08 хв, діастереомери

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) (суміш двох діастереомерів) δ 12.79 (s, 1H), 8.13-8.12 (2H, m), 7.84 (dd, J = 3.3, 8.8 Гц, 1H), 7.74 (dd, J = 0.7, 16.4 Гц, 2H), 7.61-7.56 (1H, m), 7.43-7.39 (2H, m), 7.08 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.00 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 6.94-6.90 (2H, m), 5.12-5.04 (1H, m), 4.91-4.86 (1H, m), 4.72-4.64 (1H, m), 4.50-4.43 (2H, m), 4.38-4.25 (2H, m), 3.61-3.51 (2H, m), 3.25-3.18 (1H, m), 2.86 (1H, t, J = 11.0 Гц), 2.08 (2H, t, J = 12.1 Гц), 1.86 (1H, s), 1.62-1.52 (1H, m), 1.39-1.35 (9H, m), 1.32-1.28 (3H, m) м. ч.

Приклад 114: (13R)-13-метил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Приклад 114 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі К.

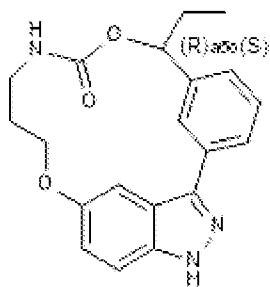
У 2 пробірки для мікрохвильової обробки вносили розчин (13R)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-оне (300 мг, 0.71 ммоль) в ДХМ (10 мл). До цього розчину додавали трифтороцтову кислоту (4.3 мл, 56.84 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 80 °С під мікрохвильовим опроміненням протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску, олійну речовину розчиняли в EtOAc і промивали насиченим розчином NaHCO_3 . Фази розділяли, а органічну фазу сушили за допомогою Na_2SO_4 . Розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищали хроматографією, використовуючи 10 г SiO_2 колонку з елюванням сумішами циклогексан/етилацетат, від 70/30 до 50/50. Цільові фракції об'єднували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Олійну речовину розтирали в ДХМ і утворену тверду речовину фільтрували і сушили при зниженому тиску з отриманням (13R)-13-метил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону-приклад 114 у вигляді світло-жовтого порошку.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 339.3$, $t_R = 2.17$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 339.3$, $t_R = 2.16$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.24-13.21 (1H, m), 8.10-8.06 (1H, m), 7.90-7.80 (2H, m), 7.75-7.71 (1H, m), 7.48-7.45 (1H, m), 7.26-7.23 (1H, m), 6.96 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 5.59 (1H, d, J = 14.0 Гц), 5.06 (1H, d, J = 14.6 Гц), 4.66-4.59 (1H, m), 3.5-3.42 (1H, m), 2.97-2.89 (1H, m), 2.29-2.22 (1H, m), 1.39-1.35 (4H, m) м. ч.

Приклад 115: (7R)- або (7S)-етил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Приклад 115 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній схемі G, і за допомогою розподілу хіральною ВЕРХ приклад 104, використовуючи колонку Chiralpak IB N-5 20x250 мм, 5 мкм [C7/EtOH] + 0.1 %DEA [80/20], час хроматографування 20 хв, 19 мл/хв за КТ, безпосередньо отримуючи (7R)- або (7S)-7-етил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 115.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 352.3, t_R = 2.42 хв

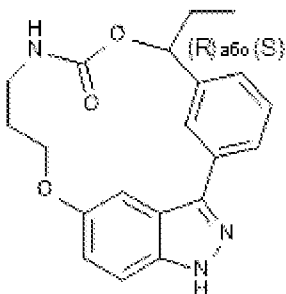
РХМС метод G: [M+H]⁺ = 352.3, t_R = 2.41 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 7.96 (1H, dd, J = 5.0, 7.7 Гц), 7.85-7.80 (2H, m), 7.52-7.45 (2H, m), 7.37-7.27 (2H, m), 6.98 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 5.68 (1H, dd, J = 3.5, 8.8 Гц), 4.38-4.24 (2H, m), 3.58-3.466 (1H, m), 2.78-2.67 (1H, m), 2.22-2.16 (1H, m), 2.10-2.02 (1H, m), 1.87-1.72 (2H, m), 1.08-0.98 (3H, m) м. ч. NH-протон Індазолу не було видно у цьому розчиннику.

Хіральна ВЕРХ: е. е. 100 %

Сполука є чистим енантіомером, але абсолютна стереохімія хірального центру невідома.

Приклад 116: (7R)- або (7S)-етил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Приклад 116 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній схемі G, і за допомогою розподілу хіральною ВЕРХ приклад 104, використовуючи колонку Chiralpak IB N-5 20x250 мм, 5 мкм [C7/EtOH] + 0.1 %DEA [80/20], час хроматографування 20 хв, 19 мл/хв за КТ, безпосередньо отримуючи (7R)- або (7S)-7-етил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 116.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 352.2, t_R = 2.42 хв

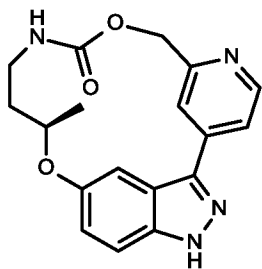
РХМС метод G: [M+H]⁺ = 352.3, t_R = 2.41 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.12 (1H, s), 7.96 (1H, dd, J = 4.7, 7.8 Гц), 7.85-7.80 (2H, m), 7.51-7.45 (2H, m), 7.37-7.28 (2H, m), 6.99 (1H, dd, J = 2.1, 8.9 Гц), 5.68 (1H, dd, J = 3.6, 8.7 Гц), 4.39-4.24 (2H, m), 3.56-3.50 (1H, m), 2.78-2.67 (1H, m), 2.22-2.16 (1H, m), 2.10-2.01 (1H, m), 1.87-1.72 (2H, m), 1.00 (3H, t, J = 7.2 Гц) м. ч.

Хіральна ВЕРХ: е. е. 100 %

Сполука є чистим енантіомером, але абсолютна стереохімія хірального центру невідома.

Приклад 117: (13R)-13-метил-8,14-діокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Приклад 117 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі К.

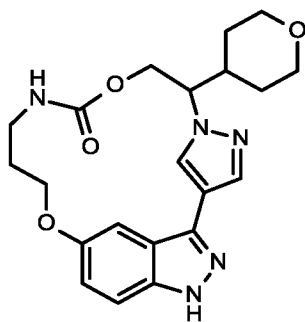
У круглодонну колбу завантажували (13R)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-
 5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-
 9-он (0.280 г, 0.663 ммоль) у ДХМ (10.0 мл) і трифтороцтову кислоту (2.02 мл, 26.52
 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 80 °С під мікрохвильовим опроміненням
 протягом 2 год. РХ/МС аналіз показав, що реакція завершилася. Реакційну суміш
 гасили насиченим розчином NaHCO₃ (10 мл). Фази розділяли і водну фазу екстрагували
 за допомогою ДХМ (3 x 10 мл). Органічну фазу промивали насиченим розчином NaCl (10
 мл), сушили за допомогою MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з
 отриманням сирого продукту (0.250 г), який очищали за допомогою хроматографічної
 колонки (Macherey Nagel 4 г, ДХМ/MeOH: від 100/0 до 90/10). Розчинники видаляли і
 порошок розтирали з ДХМ з отриманням (13R)-13-метил-8,14-діокса-5,10,19,20-
 тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону-
 приклад 117 у вигляді жовтого порошку.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 339.2, t_R = 1.83 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 339.2, t_R = 2.07 хв

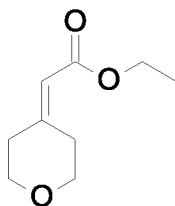
¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.57- 13.48 (1H, s), 8.59 (1H, d, J = 5.3 Гц), 8.14 (1H,
 s), 7.86-7.81 (2H, m), 7.58-7.55 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 1.9 Гц), 7.02 (1H, dd, J = 2.2, 9.0
 Гц), 5.72-5.56 (1H, m), 4.99-4.85 (1H, m), 4.62 (1H, dd, J = 6.1, 11.2 Гц), 3.00-2.88 (1H, m),
 2.70-2.66 (1H, m), 2.35-2.32 (1H, m), 1.43 (3H, d, J = 5.9 Гц), 1.06 (1H, t, J = 7.0 Гц) м. ч.

Приклад 118: 6-(оксан-4-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20-
 пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он



Приклад 118 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі В.

Отримання проміжної сполуки 138: етил 2-тетрагідропіран-4-іліденацетат

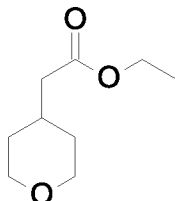


Гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії, 0.88 г, 22.0 ммоль) суспендували в
 ТГФ (120 мл) і охолоджували до 0-5 °С на крижаній бані. Краплинами додавали розчин
 тріетилфосфоноацетату (4.4 мл, 22.0 ммоль) у ТГФ (120 мл). Суміш перемішували за

кімнатної температури протягом 30 хв і краплинами додавали розчин тетрагідро-4Н-піран-4-ону (1.9 мл, 20.0 ммоль) у ТГФ (120 мл). Отриману суміш перемішували ще 6 годин за кімнатної температури, охолоджували до 0-5 °С і додавали воду (500 мл). Суміш екстрагували діетиловим ефіром (3 x 250 мл), об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску, отримуючи етил 2-тетрагідропіран-4-іліденацетат 138 у вигляді безбарвної олійної речовини.

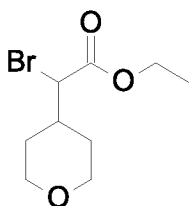
РХМС метод F: $[M+H]^+ = 171.1$, $t_R = 2.08$ хв

Отримання проміжної сполуки 139: етил 2-тетрагідропіран-4-ілацетат



До розчину етил 2-тетрагідропіран-4-іліденацетату 138 (3.40 г, 20.0 ммоль) у MeOH (130 мл) в атмосфері аргону додавали 10 % Pd/c (0.40 г, 0.40 ммоль). Суміш гідрували в атмосфері водню протягом 4 годин. Суспензію фільтрували через набивання целіту, промивали MeOH (100 мл) і фільтрат упарювали при зниженому тиску з отриманням етил 2-тетрагідропіран-4-ілацетату 139 у вигляді безбарвної олійної речовини. Сирий продукт використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

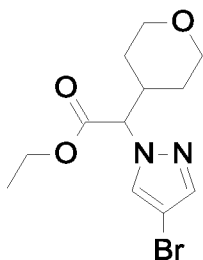
Отримання проміжної сполуки 140: етил 2-бром-2-тетрагідропіран-4-ілацетат



До розчину діізопропіламідіу літію (1.8 М у суміші ТГФ/гептан/етилбензол, 10.6 мл, 19.1 ммоль) у 30 мл ТГФ за -78 °С краплинами додавали триметилсилілхлорид (4.2 мл, 33.1 ммоль). Потім до суміші дуже повільно додавали краплинами етил 2-тетрагідропіран-4-ілацетат 139 (3.000 г, 17.4 ммоль) у 15 мл ТГФ. Суміш перемішували за -78 °С протягом 2 годин, а потім додавали краплинами дуже повільно N-бромсукцинімід (3.258 г, 18.3 ммоль) у 30 мл ТГФ. Реакційній суміші давали повільно нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 16 годин. ТШХ показала, що реакція пройшла повністю. Суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розчиняли в 120 мл етилацетату та промивали 1 x 30 мл води. Водний шар екстрагували 3 x 30 мл етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням коричневого олійного залишку. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (циклогексан: EtOAc, від 100:0 до 80:20) із забезпеченням етил 2-бром-2-тетрагідропіран-4-ілацетату 140 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС-метод F: $t_R = 2.36$ хв, m/z не знайдено

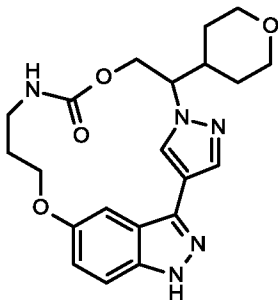
Отримання проміжної сполуки 141: етил 2-(4-бромпіразол-1-іл)-2-тетрагідропіран-4-ілацетат



Суспензію 4-бром-1H-піразолу (1.50 г, 10.20 ммоль), етил 2-бром-2-тетрагідропіран-4-ілацетату 140 (3.07 г, 12.24 ммоль) і карбонату калію (2.83 г, 20.40 ммоль) в N,N-диметилформаміді (3.0 мл) перемішували протягом 3 год. за 80 °С. Реакційну суміш гасили водою (30 мл), і отриманий у результаті розчин два рази екстрагували етилацетатом (50 мл х 2). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням етил 2-(4-бромпіразол-1-іл)-2-тетрагідропіран-4-ілацетату 141 у вигляді трохи жовтуватої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 317.0$, $t_R = 2.38$ хв

Отримання прикладу 118: 6-(оксан-4-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он



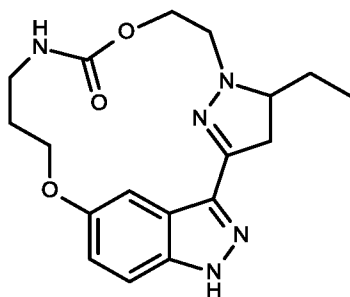
До розчину 19-(оксан-2-іл)-6-(оксан-4-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-ону (0.115 г, 0.23 ммоль) у ДХМ (6.0 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0.35 мл, 4.60 ммоль). Реакційну суміш негайно нагрівали за 50 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш (коричневий розчин) упарювали при зниженому тиску. Коричневий залишок розчиняли в EtOAc і додавали потім насичений водний розчин гідрокарбонату натрію. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом (2 х). Об'єднаний органічний шар промивали водою, потім соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й упарювали при зниженому тиску з отриманням помаранчевої олійної речовини. Сирий продукт очищали на пластинці для препаративної ТШХ на силікагелі, елюючи сумішами циклогексан/етилацетат-EtOH (3-1), від 100/0 до 70/30, з отриманням 6-(оксан-4-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-ону-приклад 118 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 412.3$, $t_R = 1.92$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 412.3$, $t_R = 1.92$ хв

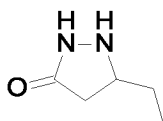
¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.80 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.83 (1H, dd, J = 3.6, 8.0 Гц), 7.77 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 9.2 Гц), 7.10 (1H, d, J = 1.9 Гц), 6.94 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 4.57 (1H, dd, J = 1.8, 12.1 Гц), 4.45 (1H, dt, J = 2.8, 12.0 Гц), 4.38 (1H, dq, J = 2.0, 10.4 Гц), 4.26-4.15 (2H, m), 3.95 (1H, dd, J = 2.8, 11.1 Гц), 3.84-3.80 (1H, m), 3.48-3.39 (1H, m), 3.32-3.28 (1H, m), 3.22 (1H, dt, J = 2.4, 11.2 Гц), 2.82 (1H, dt, J = 2.8, 11.2 Гц), 2.47-2.36 (1H, m), 1.95-1.88 (1H, m), 1.81-1.75 (2H, m), 1.48 (1H, dq, J = 4.8, 12.8 Гц), 1.26 (1H, dq, J = 4.8, 12.8 Гц), 1.07 (1H, d, J = 12.8 Гц) м. ч.

Приклад 119: 4-етил-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),15,17,21-пентаен-9-он



Приклад 119 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі В.
Отримання проміжної сполуки 142: 5-етилпіразолідін-3-он

5

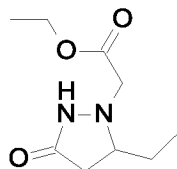


До 50-60 % розчину гідразингідрату (1.00 мл, 15.94 ммоль) в ізопропанолі (13 мл) додавали розчин метилпент-2-єноату (2.000 г, 17.54 ммоль) в ізопропанолі (10 мл) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували за 80 °С протягом 16 год. Суміш упарювали при зниженому тиску. Суміш двічі вносили в ДХМ і знову упарювали при зниженому тиску для видалення ізопропанолу, отримуючи в результаті сирий 5-етилпіразолідін-3-он 142 у вигляді блідо-жовтої олійної речовини. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

15

Вихід: 1.940 г проміжної сполуки 142 (кількісний)

Отримання проміжної сполуки 143: етил 2-(5-етил-3-оксопіразолідін-1-іл)ацетат



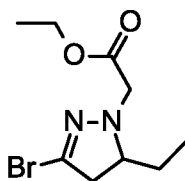
До розчину 5-етилпіразолідін-3-ону 142 (1.817 г, 15.94 ммоль) і 50 мас.% розчину етилгіюксилату в толуолі (3.576 г, 17.53 ммоль) у ДХМ (35 мл) за 0 °С додавали тріацетоксидборогідрид натрію (13.45 г, 63.76 ммоль). Спостерігали виділення газу. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 48 годин. Реакційну суміш гасили повільним додаванням водного розчину NaHCO_3 (50 мл). Спостерігали виділення газу. Отриману суміш розбавляли ДХМ (50 мл) з подальшим додаванням 1 М водного розчину NaOH до досягнення $\text{pH} \sim 8/9$. Після відділення водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (3 x 50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням етил 2-(5-етил-3-оксопіразолідін-1-іл)ацетату 143 у вигляді коричневої олійної речовини. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

20

25

30

Отримання проміжної сполуки 144: етил 2-(5-бром-3-етил-3,4-дигідропіразол-2-іл)ацетат

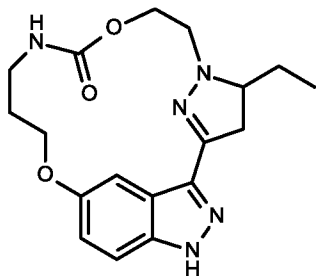


35

До суміші етил 2-(5-етил-3-оксопіразолідин-1-іл)ацетату 143 (1.443 г, 7.21 ммоль) і броміду тетраетиламонію (0.453 г, 2.16 ммоль) у ДХМ (3.5 мл) за 20-25 °С краплинами додавали тріетиламін (0.90 мл, 6.49 ммоль) протягом 2-3 хв, підтримуючи внутрішню температуру нижче 35 °С. Отриману реакційну суміш потім охолоджували до 0-5 °С. Краплинами додавали розчин оксидоброміду фосфору(V) (2.680 г, 9.37 ммоль) у ДХМ (3.7 мл) протягом 5-10 хв, підтримуючи внутрішню температуру нижче 20 °С. Реакційну суміш нагрівали до 30 °С і перемішували протягом 5 годин за цієї температури. Через 5 годин реакційну суміш повільно виливали в окремий реактор, що містить розчин NaOH (1.298 г, 32.44 ммоль) у воді (26 мл) за 0-5 °С. Це повільне додавання проводили за допомогою крапельної воронки, підтримуючи внутрішню температуру нижче 20 °С. Крапельну воронку промивали ДХМ (1.1 мл). Отриману в результаті двофазну суміш нагрівали до 20-25 °С, перемішували протягом 3 годин, і перевіряли рН водного шару. Шари розділяли. Органічний шар послідовно промивали 0.1 М водним розчином дигідрофосфату натрію (NaH_2PO_4 (водн), 10 мл) і водою (10 мл), а потім концентрували при зниженому тиску. Сирий олійний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (циклогексан/EtOAc: 10/0 до 9/1) для отримання етил 2-(5-бром-3-етил-3,4-дигідропіразол-2-іл)ацетату 144 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 265.1$, $t_R = 2.42$ хв

Отримання прикладу 119: 4-етил-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),15,17,21-пентаен-9-он



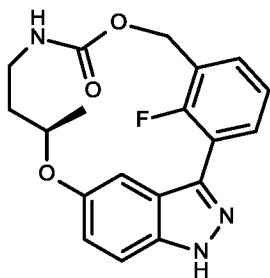
До розчину 4-етил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),15,17,21-пентаен-9-ону (0.052 г, 0.12 ммоль) у ДХМ (3.0 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0.18 мл, 2.40 ммоль). Реакційну суміш негайно нагрівали за 50 °С протягом 3 годин. РХМС-аналіз показав утворення очікуваного продукту і повну витрату вихідної речовини. Реакційну суміш (коричневий розчин) упарювали при зниженому тиску. Коричневий залишок розчиняли в EtOAc і додавали потім насичений водний розчин гідрокарбонату натрію. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом (2 х). Об'єднаний органічний шар промивали водою, потім соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й упарювали при зниженому тиску з отриманням помаранчевої олійної речовини. Сирий продукт очищали на препаративних пластинках ТШХ на силікагелі, елюючи сумішами циклогексан/етилацетат-EtOH (3-1), від 100/0 до 70/30. Чисті фракції об'єднували й упарювали при зниженому тиску з отриманням 4-етил-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),15,17,21-пентаен-9-ону-приклад 119 у вигляді трохи жовтої твердої речовини.

РХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 358.2$, $t_R = 2.01$ хв

РХМС метод G: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 358.3$, $t_R = 2.13$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО, 80 °С) δ 12.70 (1H, br. s), 7.61 (1H, d, J = 1.9 Гц), 7.39 (1H, d, J = 8.8 Гц), 7.11 (1H, br. s), 6.94 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Гц), 4.45-4.17 (4H, m), 3.31-3.07 (5H, m), 2.71-2.59 (1H, m), 1.92-1.80 (3H, m), 1.64-1.52 (1H, m), 1.32-1.27 (1H, m), 0.98 (3H, t, J = 7.6 Гц) м. ч.

Приклад 120: (13R)-23-фтор-13-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Приклад 120 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С.

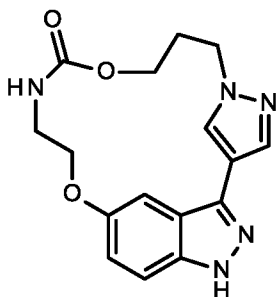
У пробірку для мікрохвильової обробки вносили розчин (13R)-23-фтор-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-оне (165 мг, 0.391 ммоль) в ДХМ (10 мл). До цього розчину додавали трифтороцтову кислоту (1.2 мл, 15.6 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 80 °С під мікрохвильовим опроміненням протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску, олійну речовину розчиняли в EtOAc і промивали насиченим розчином NaHCO₃. Фази розділяли, а органічну фазу сушили за допомогою Na₂SO₄. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт розтирали в ДХМ, утворену тверду речовину фільтрували, промивали водою та сушили, отримуючи (13R)-23-фтор-13-метил-8,14-діокс-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 120 у вигляді не зовсім білого порошку.

PXMC метод F: [M+H]⁺ = 356.2, t_R = 2.25 хв

PXMC метод G: [M+H]⁺ = 356.2, t_R = 2.25 хв

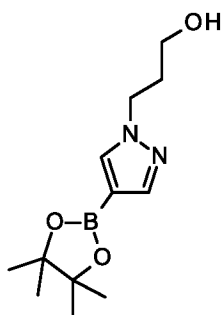
¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.42-13.11 (1H, s), 7.76-7.68 (2H, m), 7.56-7.45 (2H, m), 7.30 (1H, t, J = 7.6 Гц), 6.96-6.90 (2H, m), 6.07-6.02 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 12.5 Гц), 4.58-4.54 (1H, m), 3.66-3.58 (1H, m), 2.81-2.68 (1H, m), 2.23-2.16 (1H, m), 1.35-1.31 (4H, m)

Приклад 121: 9,14-діокса-4,5,11,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23), 3,15,17,21-гексаен-10-он



Приклад 121 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі А.

Отримання проміжної сполуки 145: 3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл]пропан-1-ол



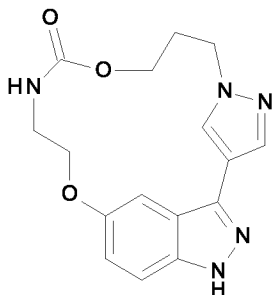
До розчину 4-бром-1-(3-гідроксипропіл)-1H-піразолу (0.410 г, 2.0 ммоль) у діоксані (4

мл) за КТ додавали біс(пінаcolato)дибор (0.609 г, 2.4 ммоль), KOAc (0.589 г, 6.0 ммоль) і $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -ДХМ (0.082 г, 0.1 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували під мікрохвильовим опроміненням за 100 °С протягом 2 год. Залишок розбавляли водою і два рази екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію з отриманням 3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропан-1-олу 145 у вигляді коричневої олійної речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Вихід: 0.504 г проміжної сполуки 145 (кількісний)

РХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 253.2$, $t_R = 1.91$ хв

Отримання прикладу 121: 9,14-діокса-4,5,11,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23), 3,15,17,21-гексаен-10-он



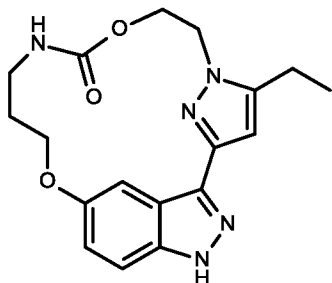
До розчину 19-(оксан-2-іл)-9,14-діокса-4,5,11,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-10-ону (0.015 г, 0.04 ммоль) у ДХМ (1 мл) за КТ додавали ТФУ (0.054 мл, 0.73 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували під мікрохвильовим опроміненням за 80 °С протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, розбавляли насиченим розчином бікарбонату натрію і двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (4 г силікагелю, Macherey Nagel) (циклогексан-етилацетат 3/EtOH 1, від 1:0 до 6:4) з отриманням 9,14-діокса-4,5,11,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-10-ону-приклад 121 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 328.2$, $[\text{M}-\text{H}]^- = 326.3$, $t_R = 1.67$

РХМС метод G: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 328.2$, $[\text{M}-\text{H}]^- = 326.4$, $t_R = 1.75$

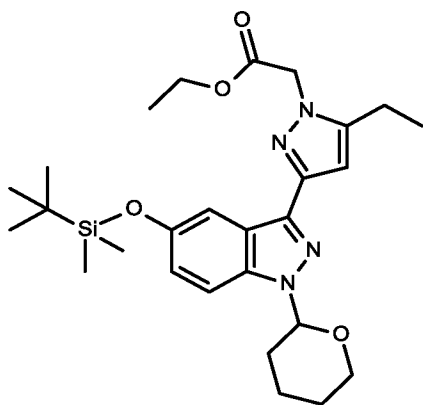
¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 12.79 (1H, s), 8.31 (1H, s), 7.94 (1H, t, J = 5.5 Гц), 7.80 (1H, s), 7.42-7.36 (2H, m), 7.00 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 4.38 (2H, t, J = 6.0 Гц), 4.29-4.25 (2H, m), 3.60 (2H, t, J = 5.6 Гц), 3.41-3.35 (2H, m) 2.14-2.08 (2H, m) м. ч.

Приклад 122: 4-етил-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он



Приклад 122 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі В.

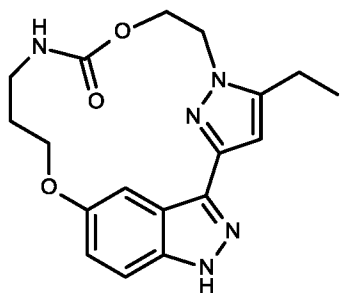
Отримання проміжної сполуки 146: етил 2-[3-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]-5-етилпіразол-1-іл]ацетат



Етил 2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-3-етил-3,4-дигідропіразол-2-іл]ацетат (0.470 г, 0.91 ммоль) розбавляли в толуолі (3.2 мл), додавали діоксид марганцю (IV) (1.193 г, 13.72 ммоль), і суміш перемішували за 100-105 °С протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через набивання целіту, промивали етилацетатом і потім упарювали при зниженому тиску. Сирий залишок очищали колонковою хроматографією (ДХМ/EtOAc, 1:0 до 7:3) з отриманням етил 2-[3-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-5-етилпіразол-1-іл]ацетату 146 у вигляді жовтої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 513.4$, $t_R = 3.77$ хв

Отримання прикладу 122: 4-етил-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он



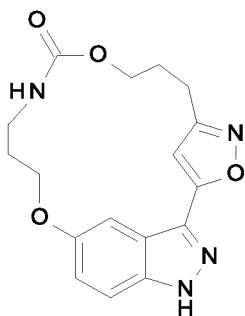
До розчину 4-етил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-ону (0.024 г, 0.054 ммоль) у ДХМ (1.5 мл) додавали трифтороцтову кислоту (83 мкл, 1.09 ммоль). Реакційну суміш відразу ж нагрівали за 50 °С (піщану баню попередньо нагрівали до 50 °С) протягом 6 годин. Реакційну суміш (коричневий розчин) упарювали при зниженому тиску. Коричневий залишок розчиняли в EtOAc і додавали потім насичений водний розчин гідрокарбонату натрію. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом (2 х). Об'єднаний органічний шар промивали водою, потім соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й упарювали при зниженому тиску. Сирий продукт очищали на препаративній пластинці TLC, використовуючи суміші ДНМ/MeOH 9/1 як елюент для отримання 4-етил-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-ону-приклад 122 у вигляді помаранчевої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 356.3$, $t_R = 1.99$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 356.3$, $t_R = 2.03$ хв

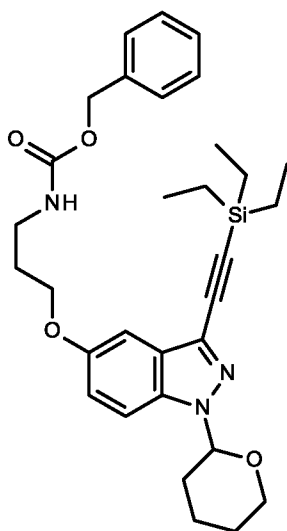
¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 12.80 (1H, s), 7.64-7.58 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 9.2 Гц), 6.92 (1H, dd, J = 9.2, 3.2 Гц), 6.44 (1H, s), 4.41 (4H, s), 4.27-4.22 (2H, m), 3.11-3.06 (2H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.2 Гц), 1.92-1.82 (2H, m), 1.27 (3H, t, J = 7.2 Гц) м. ч.

Приклад 123: 3,9,15-тріокса-4,11,20,21-тетраазатетрацикло[14.5.2.1^{2,5}.0^{19,22}] тетракоза-1(21),2(24),4,16,18,22-гексаен-10-он



Приклад 123 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі М.

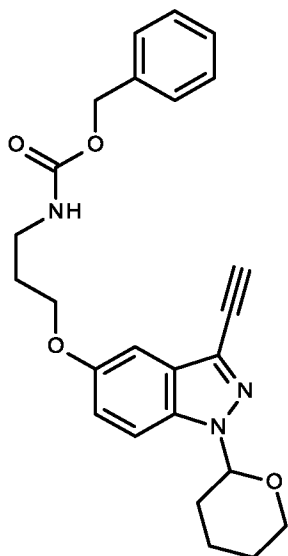
Отримання проміжної сполуки 147: бензил N-[3-[1-тетрагідропіран-2-іл-3-(2-
5 тріетилсилілетиніл)індазол-5-іл]оксипропіл]карбамат



До дегазованого розчину бензил N-[3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-
10 іл)оксипропіл]карбамату (2.500 г, 4.67 ммоль) у ТГФ (15.0 мл) додавали тріетиламін
(0.754 мл, 5.65 ммоль), CuI (0.071 г, 0.374 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій
(0.058 г, 0.050 ммоль). Повільно додавали тріетилсилілацетилен (1.088 мл, 6.07 ммоль),
і реакційну суміш нагрівали за 80 °С протягом 4 год. Реакційну суміш розбавляли водою
(30 мл) і EtOAc (30 мл), і екстрагували за допомогою EtOAc (3 x 30 мл). Органічний шар
15 об'єднували, промивали насиченим соляним розчином (30 мл), сушили за допомогою
MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину (3.0 г)
очищали за допомогою колонкової хроматографії (Macherey Nagel, 40 г, CyH/EtOAc: від
90/10 до 70/30). Розчинники упарювали з отриманням бензил N-[3-[1-тетрагідропіран-2-
іл-3-(2-тріетилсилілетиніл)індазол-5-іл]оксипропіл]карбамат 147 у вигляді помаранчевої
20 олійної речовини.

PXMC метод F: [M+H]⁺ = 548.4, t_R = 3.81 хв

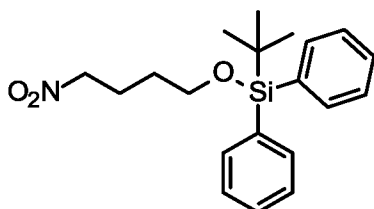
Отримання проміжної сполуки 148: бензил N-[3-(3-етиніл-1-тетрагідропіран-2-
іліндазол-5-іл)оксипропіл]карбамат



До розчину бензил N-[3-[1-(2-етиніл-1-тетрагідропіран-2-іл-3-(2-тріетилсилілетиніл)індазол-5-іл]оксипропіл]карбамату 147 (2.375 г, 4.36 ммоль) у ТГФ (100.0 мл) за кімнатної температури краплями додавали 1 М розчин фториду тетрабутиламонію в ТГФ (4.77 мл, 4.77 ммоль). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 год. Додавали воду (35 мл) і EtOAc (35 мл), і фази розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3 x 25 мл), а органічну фазу промивали сольовим розчином (35 мл) і сушили MgSO_4 , фільтрували і концентрували. Сирий продукт (2.0 г) очищали за допомогою хроматографічної колонки (Macherey Nagel, 24 г, CyH/EtOAc: від 90/10 до 70/30). Розчинники упарювали з отриманням бензил N-[3-(3-етиніл-1-тетрагідропіран-2-іл)індазол-5-іл]оксипропіл]карбамату 148 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 434.3$, $t_R = 3.05$ хв

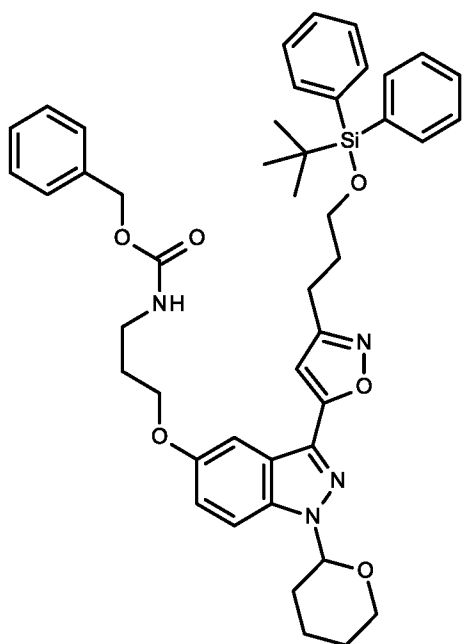
Отримання проміжної сполуки 149: трет-бутил-(4-нітробутоксидифенілсилан



У круглодонній колбі до розчину 4-нітробутан-1-олу (1.00 г, 8.39 ммоль) і імідазолу (0.686 г, 10.07 ммоль) у ДХМ (85.0 мл) повільно додавали трет-бутил(хлор)дифенілсилан (2.18 мл, 8.39 ммоль). Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин. Додавали воду (35 мл) і фази розділяли. Водний шар екстрагували ДХМ (3 x 30 мл), потім органічний шар промивали насиченим розчином NaCl (25 мл), сушили MgSO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням сирого трет-бутил-(4-нітробутоксидифенілсилану 149 у вигляді безбарвної олійної речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 358.3$, $t_R = 3.67$ хв

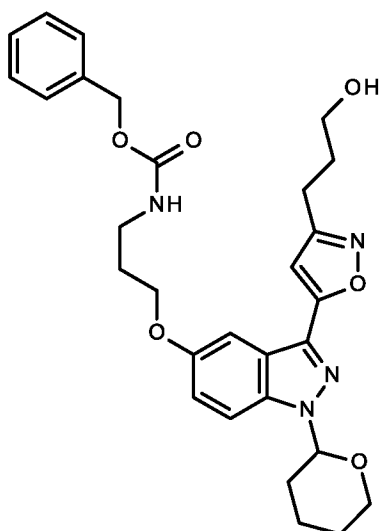
Отримання проміжної сполуки 150: бензил N-[3-[3-[3-[2-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксипропіл]ізоксазол-5-іл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксипропіл]карбамат



У круглодонной колбі до розчину трет-бутил-(4-нітробутоксидифенілсилану 149 (3.030 г, 8.39 ммоль) і бензил N-[3-(3-етиніл-1-тетрагідропіран-2-іл)індазол-5-іл]оксипропіл]карбамату 141 (1.000 г, 2.31 ммоль) у толуолі (25.0 мл) додавали фенол ізоціанат (0.276 мл, 2.54 ммоль) і тріетиламін (0.353 мл, 2.54 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 днів за 60 °С. Осад (сечовину) відфільтровували, а розчинник видаляли з отриманням сирого продукту (4 г), який очищали за допомогою хроматографічної колонки з завантаженням твердої речовини (Macherey Nagel 40 г, цикло/EtOAc: від 100/0 до 70/30). Розчинники упарювали з отриманням бензил N-[3-[3-[3-[2-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксіетил]ізоксазол-5-іл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксипропіл]карбамату 150 у вигляді жовтої твердої речовини.

РХМС метод I: $[M+H]^+ = 773.5$, $t_R = 3.71$ хв

Отримання проміжної сполуки 151: бензил N-[3-[3-[3-(3-гідроксипропіл)ізоксазол-5-іл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксипропіл]карбамат

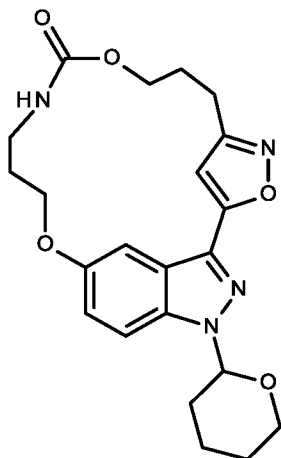


У круглодонной колбі до розчину бензил N-[3-[3-[3-[3-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксіпропіл]ізоксазол-5-іл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксипропіл] карбамату 150 (2.00 г, 2.31 ммоль) у ТГФ (25.0 мл) додавали TBAF (1.0 М в ТГФ, 2.77 мл, 2.77 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. за кімнатної

температури. Додавали воду (20 мл) і EtOAc (20 мл). Фази розділяли і водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3 x 25 мл). Потім органічну фазу промивали насиченим розчином NaCl (20 мл), сушили за допомогою MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням сирого продукту (1.8 г), який очищали за допомогою хроматографічної колонки (RediSep 25 г, CyH/EtOAc: від 100/0 до 70/30, потім ДХМ/MeOH: від 100/0 до 90/10). Розчинники упарювали з отриманням бензил N-[3-[3-(3-гідроксипропіл)ізоксазол-5-іл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксипропіл]карбамату 151 у вигляді помаранчевої олійної речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 535.3, t_R = 2.85 хв

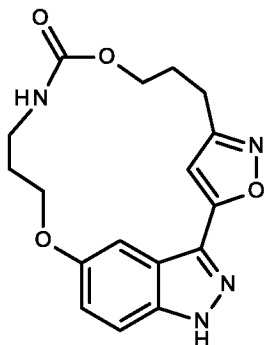
Отримання проміжної сполуки 152: 20-(оксан-2-іл)-3,9,15-тріокса-4,11,20,21-тетраазатетрацикло[14.5.2.1^{2,5}.0^{19,22}] тетракоза-1(21),2(24),4,16,18,22-гексаен-10-он



Реакцію виконували, розділивши завантаження на 2 партії. У круглодонній колбі до бензил N-[3-[3-(3-гідроксипропіл)ізоксазол-5-іл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксипропіл]карбамату 151 (0.430 г, 0.805 ммоль) у сухому MeCN (300.0 мл) додавали карбонат цезію (1.572 г, 4.825 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 48 год. за 85 °С. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску з отриманням сирого продукту (2 x 400 мг), який об'єднували й очищали за допомогою хроматографічної колонки із завантаженням твердої речовини (Macherey Nagel 4 г, ДХМ/MeOH: від 100/0 до 95/5). Цільові фракції збирали і видаляли розчинник з отриманням 20-(оксан-2-іл)-3,9,15-тріокса-4,11,20,21-тетраазатетрацикло[14.5.2.1^{2,5}.0^{19,22}] тетракоза-1(21),2(24),4,16,18,22-гексаен-10-ону 152 у вигляді білого порошку.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 427.2, t_R = 2.51 хв

Отримання прикладу 123: 3,9,15-тріокса-4,11,20,21-тетраазатетрацикло[14.5.2.1^{2,5}.0^{19,22}] тетракоза-1(21),2(24),4,16,18,22-гексаен-10-он



У круглодонній колбі до розчину 20-(оксан-2-іл)-3,9,15-тріокса-4,11,20,21-тетраазатетрацикло[14.5.2.1^{2,5}.0^{19,22}] тетракоза-1(21),2(24),4,16(23),17,19(22)-гексаен-10-ону 152 (0.200 г, 0.470 ммоль) у ДХМ (50.0 мл) за 0 °С додавали трифтороцтову кислоту

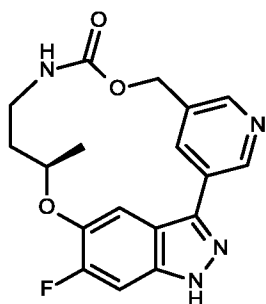
(1.08 мл, 14.10 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 18 годин. Додавали насичений розчин NaHCO_3 (50 мл) і фази розділяли. Водну фазу екстрагували за допомогою ДХМ (3 x 25 мл), сушили за допомогою MgSO_4 , фільтрували і концентрували з отриманням сирого продукту (90 мг), який очищали за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії (колонка Waters XSELECT C18 19 * 100 мм, 5 мкм, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ водн. 2 г/л і MeCN , 19 мл/хв, КТ 25 %, від В до 55 % В за 7 хв). Розчинники видаляли з отриманням 3,9,15-тріокса-4,11,20,21-тетраазатетрацикло[14.5.2.1^{2,5}.0^{19,22}] тетракоза-1(21),2(24),4,16,18,22-гексаен-10-ону-приклад 123 у вигляді білого порошку.

РХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 343.3$, $t_R = 2.01$ хв

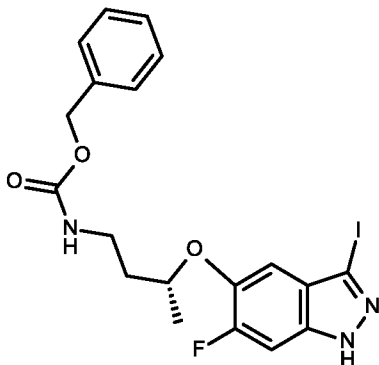
РХМС метод G: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 343.2$, $t_R = 1.99$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.59 (1H, s), 7.78 (1H, t, J = 6.0 Гц), 7.59-7.56 (1H, m), 7.16 (1H, d, J = 2.3 Гц), 7.04 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Гц), 6.86 (1H, s), 4.39-4.33 (2H, m), 3.85 (2H, t, J = 5.6 Гц), 3.08 (2H, dd, J = 6.2, 10.0 Гц), 2.93 (2H, t, J = 6.5 Гц), 2.02-1.96 (2H, m), 1.86-1.75 (2H, m) м. ч.

Приклад 124: (13R)-16-фтор-13-метил-8,14-діокса-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



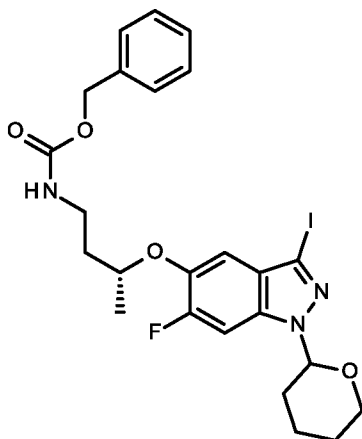
Приклад 124 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С. Отримання проміжної сполуки 153: бензил N-[(3R)-3-[(6-фтор-3-йод-1H-індазол-5-іл)окси]бутил]карбамат



До розчину бензил N-[(3R)-3-[(6-фтор-1H-індазол-5-іл)окси]бутил]карбамату (1.96 г, 5.49 ммоль) в ацетоні (14 мл) за 0 °С порціями додавали N-йодсукцинімід (1.35 г, 6.04 ммоль), і реакційну суміш потім перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш упарювали насухо і залишок розчиняли в EtOAc (50 мл). Органічну фазу промивали 1 М розчином тіосульфату натрію, соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням безбарвної олійної речовини. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (CyH/EtOAc 5/5) з отриманням бензил N-[(3R)-3-[(6-фтор-3-йод-1H-індазол-5-іл)окси]бутил]карбамату 153.

РХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 484$, $t_R = 2.82$ хв

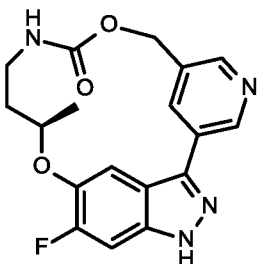
Отримання проміжної сполуки 154: бензил N-[(3R)-3-[(6-фтор-3-йод-1H-індазол-5-іл)окси]бутил]карбамат



До суміші бензил бензил N-[(3R)-3-[(6-фтор-3-йод-1H-індазол-5-іл)окси]бутил]карбамату і бензил N-[(3R)-3-[[6-фтор-3-йод-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-іл]окси]бутил]карбамату (900 мг, 1.59 ммоль імовірно) в ДХМ (20 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0.6 мл, 7.95 ммоль), і розчин перемішували за кімнатної температури протягом 4 годин. Залишок розбавляли насиченим розчином бікарбонату натрію (50 мл) і екстрагували ДХМ (3 x 50 мл). Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок фільтрували на набиванні силікагелю, елюючи сумішами циклогексан/EtOAc: від 100/0 до 50/50 з отриманням очікуваної сполуки бензил N-[(3R)-3-[(6-фтор-3-йод-1H-індазол-5-іл)окси]бутил]карбамату 154 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 568, t_R = 3.25 хв

Отримання прикладу 124: (13R)-16-фтор-13-метил-8,14-діокса-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



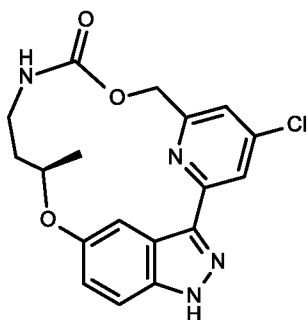
До розчину (13R)-16-фтор-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону (126 мг, 0.29 ммоль) у ДХМ (3 мл) додавали трифтороцтову кислоту (438 мкл, 5.73 ммоль). Суміш нагрівали під мікрохвильовим опроміненням за 80 °C протягом 30 хв. Реакційну суміш розбавляли ДХМ (25 мл) і насиченим розчином NaHCO₃ (25 мл). Через 2 години витримання за КТ між шарами утворився осад. Цей осад фільтрували і двічі промивали діетиловим ефіром, і сушили у вакуумі за 60 °C протягом 12 год., отримуючи (13R)-16-фтор-13-метил-8,14-діокса-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-приклад 124 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 357, t_R = 1.94 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 357, t_R = 1.93 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.43 (1H, s), 9.04 (1H, d, J=1.1 Гц), 8.57 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.03-8.00 (1H, m), 7.53 (1H, d, J=10.8 Гц), 7.32-7.28 (1H, m), 5.77-5.73 (1H, m), 4.98-4.94 (1H, m), 4.64-4.58 (1H, m), 3.51 (1H, m), 2.93 (1H, dd, J=13.3, 16.9 Гц), 2.41-2.39 (1H, m), 1.44 (4H, m) м. ч.

Приклад 125: (13R)-4-хлор-13-метил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Приклад 125 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі К.

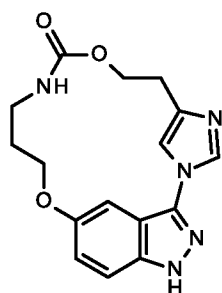
У круглодонну колбу завантажували (13R)-4-хлор-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он (0.650 г, 1.42 ммоль) у ДХМ (14.5 мл) і трифтороцтову кислоту (3.26 мл, 42.60 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 80 °С протягом 2 год. РХ/МС аналіз показав, що реакція завершилася. Реакційну суміш гасили насиченим розчином NaHCO₃ (15 мл). Фази розділяли і водну фазу екстрагували за допомогою ДХМ (3 x 10 мл). Органічну фазу промивали насиченим розчином NaCl (15 мл), сушили за допомогою MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням сирого продукту (0.600 г), який очищали за допомогою хроматографічної колонки (Macherey Nagel 12 г, ДХМ/MeOH: від 100/0 до 95/5). Розчинники видаляли, а порошок розтирали з ДХМ з отриманням (13R)-4-хлор-13-метил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону-приклад 125 у вигляді білого порошку.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 373.2, t_R = 2.32 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 373.2, t_R = 2.31 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 13.41 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 1.9 Гц), 7.84-7.76 (2H, m), 7.50-7.42 (2H, m), 6.97 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Гц), 5.62-5.57 (1H, m), 5.09-5.04 (1H, m), 4.60 (1H, t, J = 10.2 Гц), 3.50-3.44 (1H, m), 2.92 (1H, t, J = 14.8 Гц), 2.27-2.23 (1H, m), 1.39-1.36 (4H, m) м. ч.

Приклад 126: 8,14-діокса-2,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),3,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



Приклад 126 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі А.

До розчину 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-2,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),3,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону (99 мг, 0.24 ммоль) в діоксані (3.8 мл) додавали 4 М HCl в діоксані (1.2 мл, 4.82 ммоль). Суміш нагрівали під мікрохвильовим опроміненням за 100 °С протягом 1 години і 30 хвилин. Додавали 4 М розчин HCl в діоксані (0.5 мл, 2 ммоль), і реакційну суміш нагрівали під мікрохвильовим опроміненням протягом 1 години і 20 хвилин. У реакційній суміші утворився осад, який відфільтровували і потім тверду речовину розтирали в ацетонітрилі. Тверду речовину розчиняли в суміші DDM/MeOH і розбавляли насиченим розчином NaHCO₃. Після відділення водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (3 х). Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням 8,14-діокса-2,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-

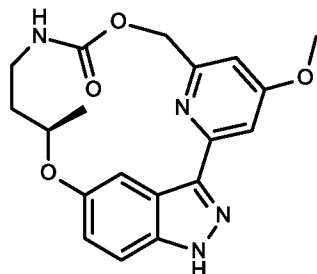
1(20),3,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону-приклад 126 у вигляді білого порошку.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 328$, $t_R = 1.15$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 328$, $t_R = 1.62$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.05 (1H, m), 8.02 (1H, d, J = 1.3 Гц), 7.69 (1H, t, J = 6.1 Гц), 7.50 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.04 (2H, dd, J = 2.3, 9.1 Гц), 6.95 (1H, m), 4.38 (2H, m), 4.25 (2H, m), 3.08 (2H, m), 2.95 (2H, t, J = 5.3 Гц), 1.85 (1H, m) м. ч.

Приклад 127: (13R)-4-метокси-13-метил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Приклад 127 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі К.

У пробірку для мікрохвильової обробки вносили розчин (13R)-4-метокси-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону (60 мг, 0.133 ммоль) у ДХМ (2.5 мл). До цього розчину додавали трифтороцтову кислоту (0.813 мл, 10.6 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 80 °С в умовах мікрохвильового опромінення протягом 1 год.

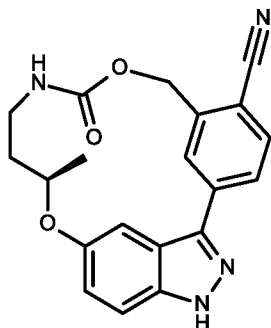
Розчинник видаляли при зниженому тиску, олійну речовину розчиняли в EtOAc і промивали насич. розчином NaHCO₃. Фази розділяли, а органічну фазу сушили за допомогою Na₂SO₄. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищали хроматографією, використовуючи 10 г SiO₂ колонку з елюванням сумішами циклогексан/етилацетат, від 70/30 до 50/50. Цільові фракції об'єднували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Олійну речовину розтирали в ДХМ і утворену тверду речовину фільтрували і сушили при зниженому тиску з отриманням (13R)-4-метокси-13-метил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону-приклад 127 у вигляді білого пухнастого порошку.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 369.3$, $t_R = 2.05$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 369.3$, $t_R = 2.06$ хв

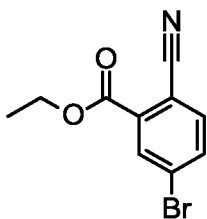
¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.22-13.20 (1H, m), 7.88 (1H, d, J = 1.9 Гц), 7.72 (1H, dd, J = 5.4, 6.9 Гц), 7.60 (1H, d, J = 2.5 Гц), 7.47-7.44 (1H, m), 6.96-6.88 (2H, m), 5.55 (1H, d, J = 14.6 Гц), 5.01-4.96 (1H, m), 4.61 (1H, dd, J = 2.9, 3.9 Гц), 3.91 (3H, s), 3.48-3.42 (1H, m), 2.96-2.88 (1H, m), 2.34-2.22 (1H, m), 1.38-1.35 (4H, m) м. ч.

Приклад 128: (13R)-13-метил-9-оксо-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-5-карбонітрил



Приклад 128 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі В.

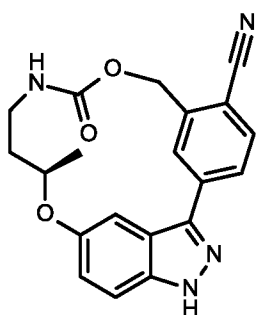
Отримання проміжної сполуки 155: етил 5-бром-2-ціанобензоат



До розчину 5-бром-2-ціанобензойної кислоти (2.500 г, 11.06 ммоль) в ACN (50 мл) додавали карбонат цезію (7.207 г, 22.12 ммоль) і етилідодид (1.33 мл, 16.59 ммоль). Суміш перемішували за 90 °С протягом 30 хв. Додавали етилідодид (1.33 мл, 16.59 ммоль), і реакційну суміш нагрівали за 80 °С. Через 2 год. додавали етилідодид (1.33 мл, 16.59 ммоль), і реакційну суміш нагрівали за 80 °С протягом 3 додаткових годин. Розчинник упарювали при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою та EtOAc, а шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3 x 20 мл) і об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (Chromabond Macherey Nagel 80 г), використовуючи суміші циклогексан/(EtOAc/EtOH 3:1), від 100:0 до 80:20, як елюент. Очікувані фракції об'єднували і упарювали при зниженому тиску з отриманням етил 5-бром-2-ціанобензоату 155 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: t_R = 2.53 хв, m/z не знайдено

Отримання прикладу 128: (13R)-13-метил-9-оксо-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-5-карбонітрил



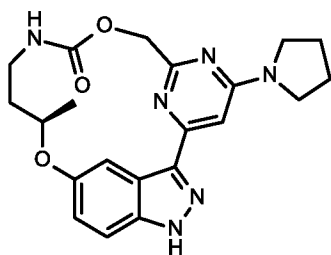
До суспензії (13R)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-9-оксо-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-5-карбонітрилу (102 мг, 0.23 ммоль) у ДХМ (3 мл) додавали ТФУ (0.03 мл, 0.35 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хв. Додавали ТФУ (0.03 мл, 0.35 ммоль), і реакційну суміш перемішували ще протягом 2 годин. Додавали додаткову кількість ТФУ (0.03 мл, 0.35 ммоль) протягом 3 додаткових годин. Додавали насичений розчин NaHCO₃ і шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (3 x 15 мл) і об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ: колонка Waters Phenyl-Hexyl C18 19*100 мм, 5 мкм/А: (NH₄)₂CO₃ водн. 2 г/л / В: ACN/19 мл/хв, КТ / від 40 % В до 90 % В за 7 хв. Розчинник упарювали при зниженому тиску з отриманням (13R)-13-метил-9-оксо-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-5-карбонітрилу-приклад 128 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+$ = 363.3, t_R = 2.28 хв

РХМС метод G: $[M+H]^+$ = 363.3, t_R = 2.26 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.49 (1H, s), 8.19-8.15 (1H, m), 8.11-8.07 (1H, m), 7.97-7.93 (2H, m), 7.58-7.54 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.04-6.99 (1H, m), 5.76-5.71 (1H, m), 5.16-5.10 (1H, m), 4.61-4.57 (1H, m), 3.58-3.55 (1H, m), 2.99-2.90 (1H, m), 2.39-2.33 (1H, m), 1.44-1.40 (4H, m) м. ч.

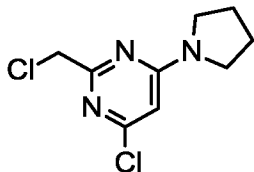
Приклад 129: (13r)-13-метил-4-(піролідин-1-іл)-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Приклад 129 отримували відповідно до синтезу, описаного нижче.

Отримання проміжної сполуки 156: 4-хлор-2-(хлорметил)-6-піролідин-1-ілпіримідин

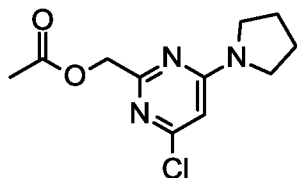
5



До розчину 4,6-дихлор-2-(хлорметил)піримідину (0.050 г, 0.253 ммоль) в N,N-диметилформаміді (3.0 мл) за 0 °С додавали тріетиламін (0.048 мл, 0.304 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 20 хв. Потім додавали піролідин (0.021 мл, 0.253 ммоль), і суміш перемішували протягом 2 год. Розчинник упарювали. Додавали воду (10 мл) і EtOAc (10 мл). Водну фазу екстрагували EtOAc (3 x 10 мл), потім органічну фазу промивали насиченим розчином NaCl (10 мл), сушили за допомогою MgSO₄, фільтрували і концентрували. Сирий продукт (60 мг) очищали за допомогою хроматографічної колонки (Macherey Nagel 4 г, CyH/EtOAc: від 100/0 до 80/20). Розчинники видаляли з отриманням 4-хлор-2-(хлорметил)-6-піролідин-1-ілпіримідину 156 у вигляді білого порошку.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 232.2$, $t_R = 2.53$ хв

Отримання проміжної сполуки 157: (4-хлор-6-піролідин-1-ілпіримідин-2-іл)метилацетат

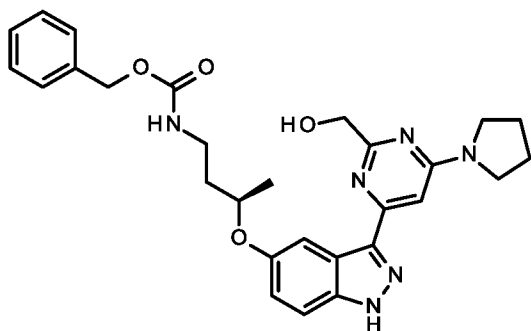


До розчину 4-хлор-2-(хлорметил)-6-піролідин-1-ілпіримідину 156 (0.041 г, 0.177 ммоль) у N,N-диметилформаміді (3.0 мл) за 0 °С додавали йодид натрію (0.030 г, 0.195 ммоль) і ацетат калію (0.035 г, 0.354 ммоль), і суміш перемішували протягом 3 днів за кімнатної температури. Розчинник упарювали. Додавали воду (10 мл) і EtOAc (10 мл). Водну фазу екстрагували EtOAc (3 x 10 мл), потім органічну фазу промивали насиченим розчином NaCl (10 мл), сушили MgSO₄, фільтрували і концентрували з отриманням (4-хлор-6-піролідин-1-ілпіримідин-2-іл)метилацетату 157 у вигляді білого порошку, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 256.1$, $t_R = 2.28$ хв

Отримання проміжної сполуки 158: бензил N-[(3R)-3-[3-[2-(гідроксиметил)-6-піролідин-1-ілпіримідин-4-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксибутил]карбамат

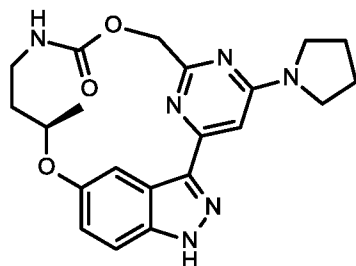
35



До суспензії [4-[5-[(1R)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропокси]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-6-піролідин-1-ілпіримідин-2-іл]метилацетату 157 (0.650 г, 1.011 ммоль) в MeOH (20.0 мл) додавали карбонат калію (0.168 г, 1.214 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Реакцію зупиняли і суміш фільтрували й упарювали. Сирий продукт (1.0 г) очищали за допомогою хроматографічної колонки (RediSep, 12 г, ДХМ/MeOH: від 100/0 до 95/5). Розчинники упарювали з отриманням бензил N-[(3R)-3-[3-[2-(гідроксиметил)-6-піролідин-1-ілпіримідин-4-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксибутил]карбамату 158 у вигляді жовтої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 601.4$, $t_R = 2.33$ хв

Отримання прикладу 129: (13R)-13-метил-4-(піролідин-1-іл)-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



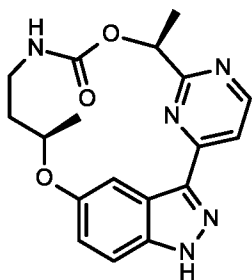
У круглодонну колбу додавали (13R)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-4-(піролідин-1-іл)-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он (0.210 г, 0.426 ммоль) у ДХМ (25.0 мл) і трифтороцтову кислоту (1.00 мл, 12.79 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 50 °С протягом 6 год. Додавали насичений розчин NaHCO_3 (30 мл) і фази розділяли. Водну фазу промивали ДХМ (3 x 25 мл), а органічну фазу промивали насиченим розчином NaCl (30 мл), сушили за допомогою MgSO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску до сирого залишку, який розтирали з MeOH і потім сушили (speedvac) з отриманням (13R)-13-метил-4-(піролідин-1-іл)-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону-приклад 129 у вигляді білого порошку.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 409.4$, $t_R = 2.03$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 409.4$, $t_R = 2.20$ хв

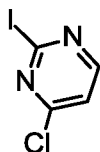
^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 13.35 (1H, s), 7.93 (1H, d, $J = 2.1$ Гц), 7.78 (1H, dd, $J = 4.4, 7.6$ Гц), 7.48-7.45 (1H, m), 7.05 (1H, s), 6.95 (1H, dd, $J = 2.5, 8.9$ Гц), 5.43-5.31 (1H, m), 4.80-4.53 (2H, m), 3.60-3.52 (6H, m), 2.96-2.80 (1H, m), 2.34 (1H, dd, $J = 1.9, 3.6$ Гц), 1.99 (4H, s), 1.37 (3H, d, $J = 6.1$ Гц) м. ч.

Приклад 130: (7R, 13R)-або (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Приклад 130 отримували відповідно до синтезу, описаного нижче.
Отримання проміжної сполуки 159: 4-хлор-2-йодпіримідин

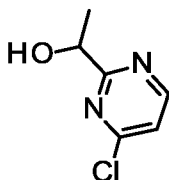
5



До суміші 4-хлорпіримідин-2-аміну (50 г, 386.0 ммоль), ізопентилнітриту (155.9 мл, 1157.9 ммоль) і дійодметану (139.9 мл, 1736.8 ммоль) у 501 мл ТГФ додавали йодид міді(І) (73.5 г, 386.0 ммоль) за кімнатної температури. Суміш перемішували за 85 °С протягом 6 годин. Суміш фільтрували через шар целіту і концентрували у вакуумі. Суміш розбавляли EtOAc і промивали 10 % розчином бісульфіту натрію (x2). Органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюенти суміші гептан/етилацетат (від 100:0 до 80:20) з отриманням 4-хлор-2-йодпіримідину 159 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод В: [M+H]⁺ = 240.9, t_R = 0.485 хв

Отримання проміжної сполуки 160: 1-(4-хлорпіримідин-2-іл)етан-1-ол



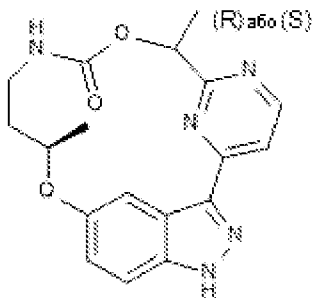
20

4-хлор-2-йодпіримідин 159 (6.000 г, 24.955 ммоль) розчиняли в 125 мл сухого ТГФ в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували до -78 °С і краплинами додавали хлорид метилмагнію (3 М в ТГФ) (16.630 мл, 49.910 ммоль) і суміш перемішували за -78 °С протягом 1 год. До суміші додавали ацетальдегід (4.185 мл, 74.865 ммоль), і реакційну суміш нагрівали за 0 °С протягом 2.5 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і додавали насич. розчин NH₄Cl. Органічний шар відокремлювали, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюенти суміші гептан/етилацетат (від 100:0 до 65:35) з отриманням 1-(4-хлорпіримідин-2-іл)етан-1-олу 160 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод Е: [M+H]⁺ = 159.0, t_R = 1.297 хв

Отримання прикладу 130: (7R, 13R)-або (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он

35



Приклад 130 був отриманий шляхом розділення двох діастереоізомерів за допомогою хіральної ВЕРХ. Хіральне розділення проводили на колонці Waters XSELECT C18 19 * 100 мм, 5 мкм, від 35 % до 40 % MeCN в (NH₄)₂CO₃ водн. 2 г/л, 19 мл/хв, КТ.

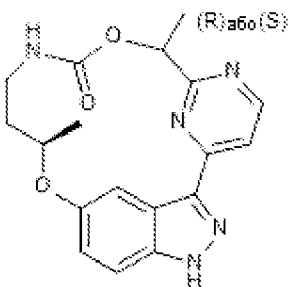
До розчину (13R)-7,13-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону (710 мг, 1.62 ммоль) в MeOH (27.8 мл) і воді (4.6 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (1.54 г, 8.12 ммоль), і реакційну суміш перемішували за 80 °С протягом 24 год. Потім до реакційної суміші додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (308 мг, 1.62 ммоль), і суміш перемішували протягом 2 годин за 80 °С. Реакційну суміш випарювали у вакуумі, залишок розчиняли в EtOAc (50 мл), а потім додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (50 мл). Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням (7R,13R)- або (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону-приклад 130 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 354, t_R = 1.92 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 354, t_R = 1.92 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-DMCO) δ 13.63 (1H, m), 8.78 (1H, d, J = 5.3 Гц), 8.03 (1H, dd, J = 0.7, 5.2 Гц), 7.89-7.86 (2H, m), 7.55-7.52 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J = 2.5, 8.9 Гц), 5.77 (1H, q, J = 6.8 Гц), 4.63-4.57 (1H, m), 3.58-3.50 (1H, m), 2.89-2.80 (1H, m), 2.38-2.29 (1H, m), 1.67 (3H, d, J = 7.0 Гц), 1.40-1.37 (4H, m) м. ч.

Приклад 131: (7R, 13R)- або (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Приклад 131 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній схемі K, і шляхом розділення двох діастереоізомерів за допомогою хіральної ВЕРХ. Хіральне розділення проводили на колонці Waters XSELECT C18 19 * 100 мм, 5 мкм, від 35 % до 40 % MeCN в (NH₄)₂CO₃ водн. 2 г/л, 19 мл/хв, КТ.

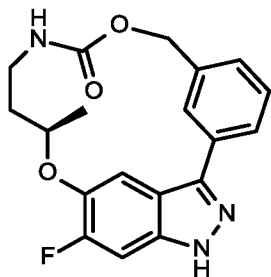
Фракції другої партії упарювали у вакуумі з отриманням (7R,13R)- або (7S, 13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону з чистотою 90 % (містив 5 % іншого діастереоізомера). Порошок вносили в ацетонітрил для перекристалізації, а отриману тверду речовину фільтрували для отримання чистого (7R,13R)- або (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону-приклад 131 у вигляді білого порошку.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 354, t_R = 2.03 хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 354$, $t_R = 2.02$ хв

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 13.62 (1H, s), 8.81-8.78 (1H, m), 8.02-7.98 (2H, m), 7.60-7.49 (2H, m), 7.04-6.97 (1H, m), 6.10 (1H, q, $J = 6.7$ Гц), 4.93-4.85 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.05-2.97 (1H, m), 1.85-1.77 (1H, m), 1.71-1.51 (4H, m), 1.41-1.38 (3H, m) м. ч.

5 Приклад 132: (13R)-16-фтор-13-метил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



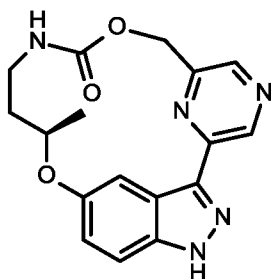
10 Приклад 132 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С.
До розчину (13R)-16-фтор-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону (284 мг, 0.65 ммоль) в MeOH (11 мл) і воді (2 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонові кислоти (615 мг, 3.23 ммоль), і реакційну суміш перемішували за 80 °C протягом 12 год.
15 Реакційну суміш випарювали у вакуумі, залишок розчиняли в EtOAc (50 мл), а потім додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (50 мл). Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням олійної речовини. Залишок вносили в ацетонітрил і спостерігали появу твердої речовини, яку відфільтровували з отриманням (13R)-16-фтор-13-метил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону-приклад 132 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 356$, $t_R = 2.30$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 356$, $t_R = 2.38$ хв

25 ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 13.23-13.20 (1H, m), 7.93 (1H, dd, $J = 4.9, 7.0$ Гц), 7.86-7.80 (2H, m), 7.50-7.45 (2H, m), 7.39-7.36 (1H, m), 7.31-7.28 (1H, m), 5.75 (1H, d, $J = 12.9$ Гц), 4.82 (1H, d, $J = 12.0$ Гц), 4.66-4.59 (1H, m), 3.59-3.54 (1H, m), 2.95-2.87 (1H, m), 2.40-2.33 (1H, m), 1.45-1.42 (4H, m) м. ч.

30 Приклад 133: (13R)-13-метил-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Приклад 133 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі К.

35 До розчину (13R)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону (413 мг, 0.98 ммоль) в MeOH (16.8 мл) і воді (2.8 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонові кислоти (931 мг, 4.88 ммоль), і реакційну суміш перемішували за 65 °C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли ДХМ і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Після відділення водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (3х). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням олійної жовтої речовини. Цю олійну речовину розтирали в ACN і спостерігали утворення кремового

осаду. Суміш фільтрували та промивали ACN (2 х), а кремову тверду речовину сушили протягом 1 ночі, отримуючи (13R)-13-метил-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 133 у вигляді кремової твердої речовини.

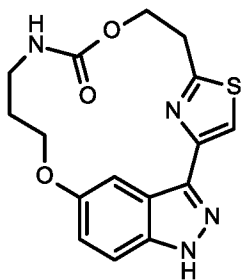
5 РХМС метод F: $[M+H]^+ = 340$, $t_R = 1.92$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 340$, $t_R = 1.98$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.51 (1H, m), 9.27 (1H, s), 8.52 (1H, s), 7.83 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.9 Гц), 6.99 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Гц), 5.69 (1H, d, J = 15.0 Гц), 5.16 (1H, d, J = 14.8 Гц), 4.60 (1H, m), 3.49 (1H, m), 2.91 (1H, t, J = 11.4 Гц), 2.32 (1H, t, J = 11.8 Гц),

10 1.43 (1H, m), 1.38 (3H, d, J = 5.9 Гц) м. ч.

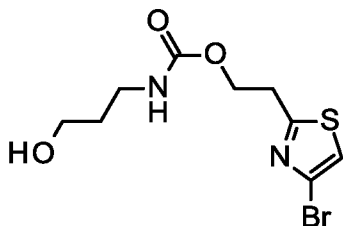
Приклад 134: 8,14-діокса-4-тіа-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,5(23),15,17,21-гексаен-9-он



15

Приклад 134 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі L.

Отримання проміжної сполуки 161: 2-(4-бромтіазол-2-іл)етил-N-(3-гідроксипропіл)карбамат



20

До розчину 4-нітрофенілхлорформіату (0.426 г, 2.11 ммоль) і піридину (0.311 мл, 3.84 ммоль) у ДХМ (10 мл) краплями за КТ додавали 2-(4-бромтіазол-2-іл)етанол (0.400 г, 1.92 ммоль) у ДХМ (5 мл). Після витримування протягом 1 год. за КТ додавали суміш 3-амінопропан-1-олу (0.159 г, 2.11 ммоль) і DIPEA (0.668 мл, 3.84 ммоль) у ДХМ (5 мл). Отриману реакційну суміш перемішували за КТ протягом ночі. Залишок розбавляли 0.5 н. розчином NaOH і два рази екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднаний органічний шар промивали ще раз 0.5 н. розчином NaOH, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (25 г силікагелю, Macherey Nagel) (ДХМ-етилацетат, від 1:0 до 3:7) з отриманням 2-(4-бромтіазол-2-іл)етил N-(3-гідроксипропіл)карбамату 161 у вигляді безбарвної олійної речовини.

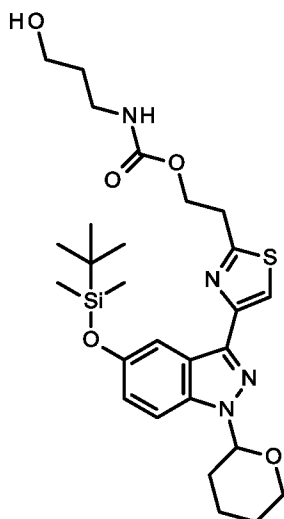
25

30

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 309$, $t_R = 1.65$ хв

Отримання проміжної сполуки 162: 2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]тіазол-2-іл]етил-N-(3-гідроксипропіл)карбамат

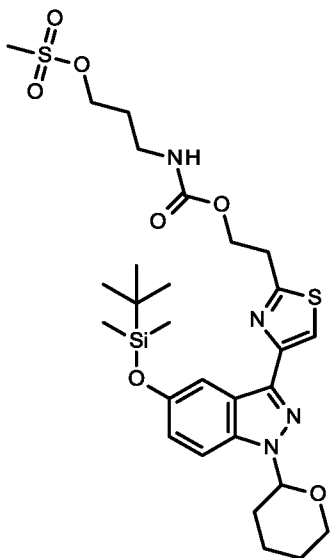
35



До розчину трет-бутилдиметил-[1-тетрагідропіран-2-іл-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індазол-5-іл]оксисилану (0.700 г, 1.53 ммоль) у діоксані (15 мл) і воді (1.5 мл) за КТ додавали 2-(4-бромтіазол-2-іл)етил N-(3-гідроксипропіл)карбамат 161 (0.472 г, 1.53 ммоль), K_3PO_4 (0.972 г, 4.58 ммоль), XPhos (0.073 г, 0.15 ммоль) і $Pd(PPh_3)_4$ (0.088 г, 0.08 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували під мікрохвильовим опроміненням за 90 °С протягом 1 год. Залишок розбавляли насиченим розчином хлориду натрію та два рази екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (25 г силікагелю, Macherey Nagel) (циклогексан-етилацетат, від 1:0 до 0:1) з отриманням 2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]тіазол-2-іл]етил-N-(3-гідроксипропіл)карбамат 162 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 561.3$, $t_R = 3.29$ хв

Отримання проміжної сполуки 163: 3-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]тіазол-2-іл]етоксикарбоніламіно]пропілметансульфонат



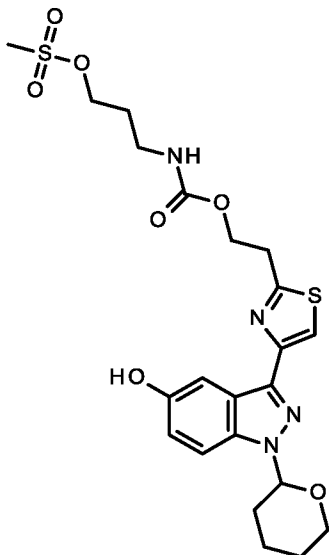
До розчину 2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]тіазол-2-іл]етил-N-(3-гідроксипропіл)карбамату 162 (0.540 г, 0.96 ммоль) і тріетиламіну (0.268 мл, 1.93 ммоль) у ДХМ (18 мл) додавали за 0 °С метансульфонілхлорид (0.097 мл, 1.25 ммоль) у ДХМ (2 мл). Реакційну суміш перемішували за КТ протягом 2 год. Залишок розбавляли насиченим розчином хлориду натрію і двічі екстрагували за

допомогою ДХМ. Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з отриманням 3-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]тіазол-2-іл]етоксикарбоніламіно]пропілметансульфонату 163 у вигляді жовтої олійної речовини, яку використовували на наступній стадії без

5 додаткового очищення.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 639.3$, $t_R = 3.41$ хв

Отримання проміжної сполуки 164: 3-[2-[4-(5-гідрокси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]тіазол-2-іл]етоксикарбоніламіно]пропілметансульфонат



10

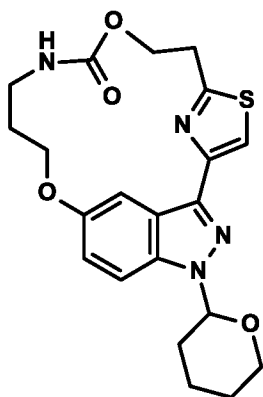
До розчину 3-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]тіазол-2-іл]етоксикарбоніламіно]пропілметансульфонату 163 (0.615 г, 0.96 ммоль) у ТГФ (10 мл) додавали за $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1 М розчин фториду тетрабутиламонію в ТГФ (1.06 мл, 1.06 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували за $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 5 хв. Реакційну суміш розбавляли насиченим розчином хлориду амонію і два рази екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з отриманням 3-[2-[4-(5-гідрокси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]тіазол-2-іл]етоксикарбоніламіно]пропілметансульфонату 164 у вигляді жовтої олійної речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

15

20

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 525.1$, $t_R = 2.34$ хв

Отримання проміжної сполуки 165: 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4-тіа-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



25

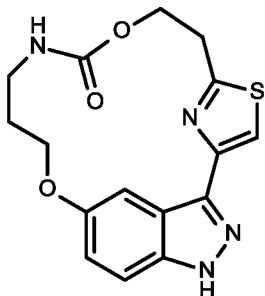
До суспензії карбонату цезію (0.941 г, 2.89 ммоль) в безводному N,N-диметилформаміді (192 мл) за $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ краплинами додавали (протягом 2 год.) 3-[2-[4-(5-гідрокси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]тіазол-2-іл]етоксикарбоніламіно]пропілметансульфонат 164 (0.505 г, 0.96 ммоль) в N,N-

30

диметилформаміді (192 мл). Після завершення додавання отриману реакційну суміш перемішували за 80 °С протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували і концентрували у вакуумі, розбавляли насиченим розчином хлориду натрію і двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (25 г силікагелю, Macherey Nagel) (ДХМ-етилацетат, від 1:0 до 7:3) з отриманням 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4-тіа-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону 165 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 429.4$, $t_R = 2.45$ хв

Отримання прикладу 134: 8,14-діокса-4-тіа-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,5(23),15,17,21-гексаен-9-он



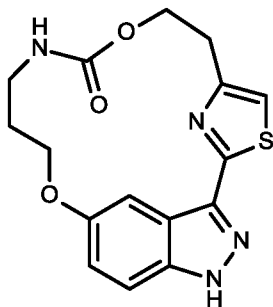
До суспензії 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4-тіа-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону 165 (0.150 г, 0.35 ммоль) у MeOH (17.5 мл) і воді (2.5 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонові кислоти (0.333 г, 1.75 ммоль), і реакційну суміш перемішували за 80 °С протягом 4 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок нейтралізували шляхом додавання насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію. Залишок розбавляли EtOAc. Фази розділяли і водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали розчином гідрокарбонату натрію, соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Тверду речовину перекристалізували з ацетонітрилу з отриманням 8,14-діокса-4-тіа-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,5(23),15,17,21-гексаен-9-ону-приклад 134 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 345.2$, $t_R = 1.79$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 345.2$, $t_R = 1.78$ хв, $[M-H]^- = 343.1$, $t_R = 1.78$ хв

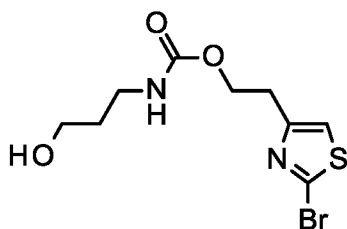
¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.05-13.03 (1H, m), 7.83 (1H, s), 7.59-7.51 (2H, m), 7.46-7.43 (1H, m), 6.95 (1H, dd, $J = 2.4, 9.0$ Гц), 4.42 (2H, t, $J = 5.2$ Гц), 4.27-4.22 (2H, m), 3.48 (2H, dd, $J = 4.6, 5.8$ Гц), 3.10-3.05 (2H, m), 1.82 (2H, d, $J = 8.2$ Гц) м. ч.

Приклад 135: 8,14-діокса-3-тіа-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),4,15,17,21-гексаен-9-он



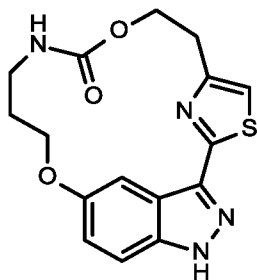
Приклад 135 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі L.

Отримання проміжної сполуки 166: 2-(2-бромтіазол-4-іл)етил-N-(3-гідроксипропіл)карбамат



До розчину 4-нітрофенілхлорформіату (0.533 г, 2.64 ммоль) і піридину (0.388 мл, 4.81 ммоль) у ДХМ (10 мл) краплями за КТ додавали 2-(2-бромтіазол-4-іл)етанол (0.500 г, 2.40 ммоль) у ДХМ (5 мл). Після витримання протягом 1 год. за КТ додавали суміш 3-амінопропан-1-олу (0.198 г, 2.64 ммоль) і DIPEA (0.835 мл, 4.81 ммоль) у ДХМ (5 мл). Отриману реакційну суміш перемішували за КТ протягом ночі. Залишок розбавляли 0.5 н. розчином NaOH і два рази екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднаний органічний шар промивали ще раз 0.5 н. розчином NaOH і сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонокової флеш-хроматографії (25 г силікагелю, Macherey Nagel) (ДХМ-етилацетат, від 1:0 до 2:8) з отриманням 2-(2-бромтіазол-4-іл)етил N-(3-гідроксипропіл)карбамату 166 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 309$, $t_R = 1.60$ хв
Отримання прикладу 135: 8,14-діокса-3-тіа-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23), 4,15,17,21-гексаен-9-он



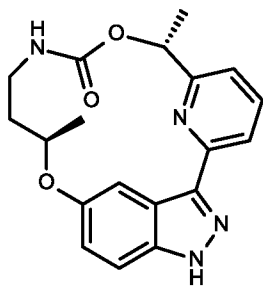
До розчину 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-3-тіа-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),4,15,17,21-гексаен-9-ону (0.360 г, 0.84 ммоль) в MeOH (150 мл) і воді (5 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонові кислоти (0.799 г, 4.20 ммоль), і реакційну суміш перемішували за 80 °C протягом 4 днів. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок нейтралізували шляхом додавання насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію. Залишок розбавляли EtOAc. Фази розділяли і водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали розчином гідрокарбонату натрію, соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Тверду речовину розтирали в ацетонітрилі з отриманням 8,14-діокса-3-тіа-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),4,15, 17,21-гексаен-9-ону-приклад 135 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 345.2$ $t_R = 1.87$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 345.2$, $t_R = 1.85$ хв, $[M-H]^- = 343.1$, $t_R = 1.85$ хв

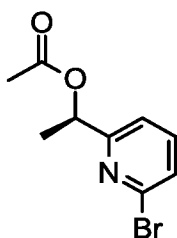
¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.35 (1H, s), 7.69-7.67 (1H, m), 7.56-7.49 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.01 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Гц), 4.38-4.26 (4H, m), 3.18-3.05 (4H, m), 1.84 (2H, ddd, J = 0.8, 8.9, 17.4 Гц) м.ч.

Приклад 136: (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Приклад 136 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі К.
Отримання проміжної сполуки 167: [(1R)-1-(6-бром-2-піридил)етил]ацетат

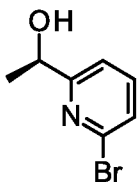
5



До розчину 1-(6-бром-2-піридил)етанолу (1 г, 4.94 ммоль, 1 екв.) у безводному діізопропіловому ефірі (120 мл), що перемішується, за 0 °С, додавали вінілацетат (2 мл, 21 ммоль, 42 екв.), 4А молекулярні сита (1 г) і ліпазу, іммобілізовану з *Candida Antarctica* (200 мг), а реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 48 годин. Каталізатор і молекулярні сита фільтрували і розчинник концентрували при зниженому тиску. Олійний залишок очищали колонковою хроматографією, елюючи сумішами циклогексан/EtOAc: 90/10 до 80/20, отримуючи [(1R)-1-(6-бром-2-піридил)етил]ацетат 167 у вигляді безбарвної олійної речовини.

PXMC метод F: $[M+H]^+ = 246$, $t_R = 2.28$ хв

Отримання проміжної сполуки 168: (1R)-1- (6-бром-2-піридил)етанол



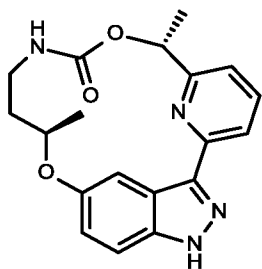
20

До розчину [(1R)-1-(6-бром-2-піридил) етил]ацетату 167 (563 мг, 2.3 ммоль, 1 екв.) у суміші MeOH/вода: 1/1 (20 мл) додавали карбонат калію (317 мг, 2.3 ммоль, 1 екв.), і розчин перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин. Потім MeOH випарювали, а водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3х). Об'єднаний органічний екстракт промивали соляним розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували й упарювали під зниженим тиском з отриманням очікуваної сполуки (1R)-1-(6-бром-2-піридил) етанолу 168 у вигляді безбарвної олійної речовини.

PXMC метод F: $[M+H]^+ = 202$, $t_R = 1.69$ хв

Отримання прикладу 136: (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он

30



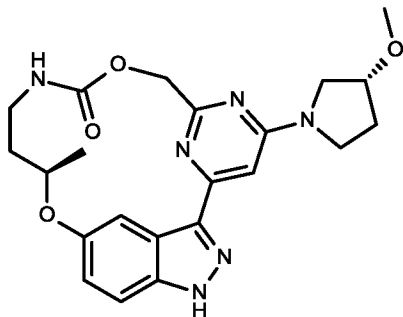
До суспензії (7R,13R)-7,13-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону (80 мг, 0.18 ммоль, 1 екв.) у суміші MeOH/вода (14 мл/2 мл) додавали моногідрат паратолуолсульфонової кислоти (174 мг, 0.91 ммоль, 5 екв.), і реакційну суміш нагрівали за 65 °С протягом 24 годин. MeOH частково видаляли при зниженому тиску і додавали насичений розчин NaHCO₃. Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (2х) і органічний екстракт промивали соляним розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували й упарювали при зниженому тиску. Твердий залишок розтирали в діізопропіловому ефірі, фільтрували і сушили з отриманням (7R, 13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону-приклад 136 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 353.2, t_R = 2.28 хв

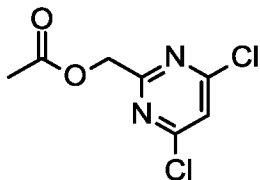
РХМС метод G: [M+H]⁺ = 353.3, t_R = 2.15 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО, 80 °С) δ 12.93-12.90 (1H, m), 8.11-8.05 (2H, m), 7.85 (1H, t, J = 7.7 Гц), 7.46-7.42 (1H, m), 7.34-7.29 (1H, m), 7.22-7.08 (1H, m), 6.97-6.94 (1H, m), 6.2-5.9 (1H, m), 5.05-4.8 (1H, m), 3.4-3.2 (1H, m), 3-2.95 (1H, m), 1.94-1.73 (1H, m), 1.72-1.51 (4H, m), 1.40 (3H, d, J = 6.1 Гц) м. ч.

Приклад 137: (13R)-4-[(3R)-3-метоксипіролідін-1-іл]-13-метил-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Приклад 137 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі К. Отримання проміжної сполуки 169: (4,6-дихлорпіримідин-2-іл)метилацетат

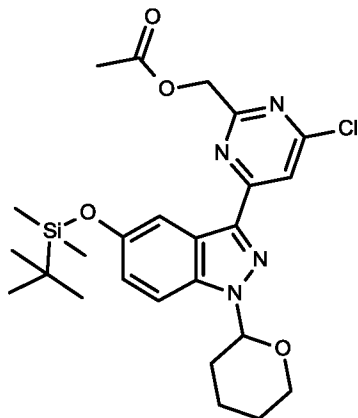


До розчину 4,6-дихлор-2-(хлорметил)піримідину (0.830 г, 4.23 ммоль) у N,N-диметилформаміді (50.0 мл) за 0 °С додавали йодид калію (0.774 г, 4.66 ммоль), потім додавали ацетат калію (0.457 г, 4.66 ммоль), і суміш перемішували протягом 12 годин за кімнатної температури. Розчинник упарювали. Додавали воду (25 мл) і EtOAc (25 мл). Фази розділяли і водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3 x 25 мл), потім органічну фазу промивали насиченим розчином NaCl (25 мл), сушили за допомогою

Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з отриманням (4,6-дихлорпіримідин-2-іл)метилацетату 169 у вигляді білого порошку.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 221, t_R = 2.07 хв

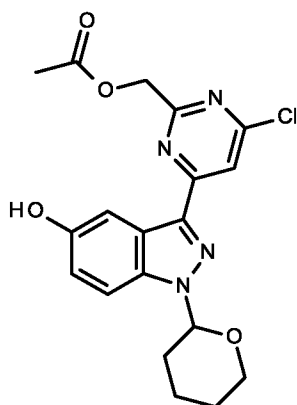
Отримання проміжної сполуки 170: [4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]-6-хлорпіримідин-2-іл]метилацетат



До розчину трет-бутилдиметил-[1-тетрагідропіран-2-іл-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індазол-5-іл]оксисилану (2.5 г, 5.45 ммоль) у діоксані (10 мл) і воді (1 мл) за КТ додавали (4,6-дихлорпіримідин-2-іл)метилацетат 169 (999 мг, 4.54 ммоль) і ортофосфат калію (2.89 г, 13.62 ммоль). Реакційну суміш дегазували шляхом барботування азоту протягом 15 хв і потім додавали XPhos (65 мг, 0.14 ммоль) і Pd (PPh₃)₄ (53 мг, 0.045 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 80 °C протягом 45 хв під мікрохвильовим опроміненням. Реакційну суміш упарювали у вакуумі з отриманням коричневої олійної речовини. До реакційної суміші додавали EtOAc (100 мл) і воду (50 мл). Після відділення водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2x50 мл), потім органічний шар промивали соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і випарювали у вакуумі. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (CyH/EtOAc, від 100 до 8/2 CyH/EtOAc) для отримання [4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]-6-хлорпіримідин-2-іл]метилацетату 170 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 517, t_R = 3.91 хв

Отримання проміжної сполуки 171: [4-хлор-6-(5-гідрокси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]піримідин-2-іл]метилацетат

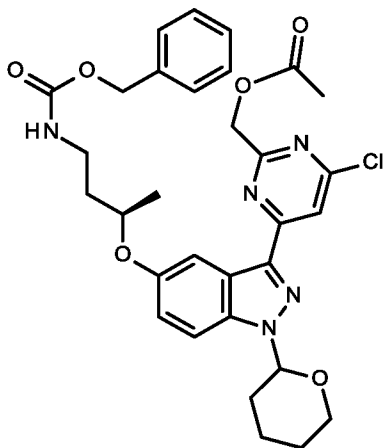


До розчину [4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]-6-хлорпіримідин-2-іл]метилацетату 170 (2.34 г, 4.53 ммоль) у ТГФ (40 мл) краплинами за КТ додавали 1 М розчин фториду тетрабутиламонію в ТГФ (1.3 мл, 4.98 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували за КТ протягом ночі. Реакційну суміш виливали в крижану воду і перемішували протягом 20 хв. Водну фазу двічі екстрагували етилацетатом (100 мл) і об'єднану органічну фазу промивали насиченим соляним

розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з отриманням коричневої олійної речовини. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії $\text{C}_{18}/\text{EtOAc}$ 5/5 з отриманням [4-хлор-6-(5-гідрокси-1-тетрагідропіран-2-іл)індазол-3-іл]піримідин-2-іл]метилацетату 171 у вигляді білої твердої речовини.

5 РХМС метод F: $[M+H]^+ = 403$, $t_R = 2.82$ хв

Отримання проміжної сполуки 172: бензил [4-[5-[(1R)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропокси]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]-6-хлорпіримідин-2-іл]метилацетат

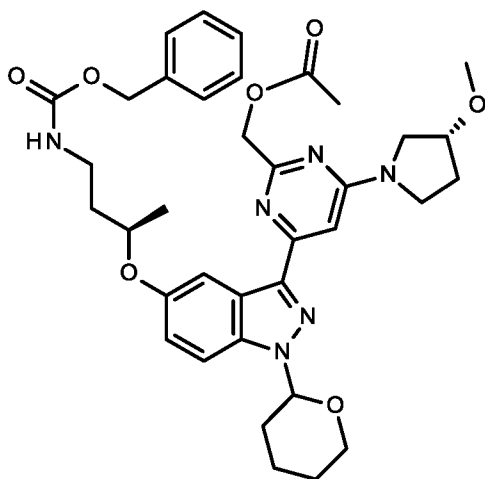


10

До суміші [4-хлор-6-(5-гідрокси-1-тетрагідропіран-2-іл)індазол-3-іл]піримідин-2-іл]метилацетату 171 (945 мг, 2.35 ммоль) і карбонату цезію (1.53 г, 4.7 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) і N,N-диметилформаміді (5 мл) додавали [(1S)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропіл]метансульфонат (778 мг, 2.59 ммоль імовірно), і суспензію нагрівали протягом 8 годин за КТ. Реакційну суміш фільтрували для видалення карбонату цезію та солі промивали ацетонітрилом. Фільтрат упарювали у вакуумі з отриманням жовтої олійної речовини. Олійний залишок вносили в EtOAc (50 мл) і воду (30 мл), водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2x50 мл), промивали соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й упарювали у вакуумі з отриманням олійної речовини. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (C_{18}/AE 5/5) для отримання бензил [4-[5-[(1R)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропокси]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]-6-хлорпіримідин-2-іл]метилацетату 172 у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

РХМС метод I: $[M+H]^+ = 608$, $t_R = 2.86$ хв

25 Отримання проміжної сполуки 173: [4-[5-[(1R)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропокси]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]-6-[(3R)-3-метоксипіролідин-1-іл]піримідин-2-іл]метилацетат

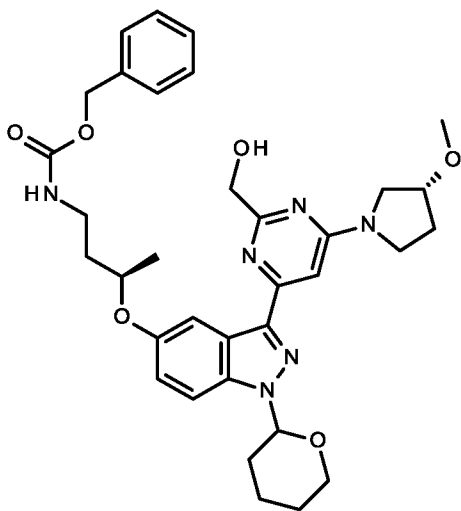


30

До суміші [4-[5-[(1R)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропокси]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-6-хлорпіримідин-2-іл]метилацетату 172 (103 мг, 0.17 ммоль) і карбонату калію (94 мг, 0.37 ммоль) в N,N-диметилформаміді (1.5 мл) додавали гідрохлорид (3R)-3-метоксипіролідину (51 мг, 0.37 ммоль), і суспензію перемішували протягом 8 годин за КТ. Реакційну суміш упарювали у вакуумі з отриманням жовтої олійної речовини. Потім до залишку додавали EtOAc (20 мл) і воду (10 мл). Після поділу шарів водний шар два рази екстрагували з допомогою EtOAc (10 мл), потім органічний шар промивали соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й упарювали у вакуумі з отриманням сирого [4-[5-[(1R)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропокси]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-6-[(3R)-3-метоксипіролідин-1-іл]піримідин-2-іл]метилацетату 173 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 673$, $t_R = 2.89$ хв

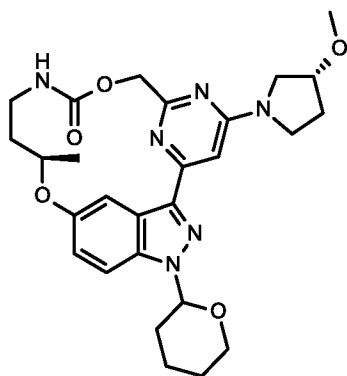
Отримання проміжної сполуки 174: бензил N-[(3R)-3-[3-[2-(гідроксиметил)-6-піролідин-1-іл]піримідин-4-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксибутил]карбамат



До суспензії [4-[5-[(1R)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропокси]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-6-[(3R)-3-метоксипіролідин-1-іл]піримідин-2-іл]метилацетату 173 (0.155 г, 0.23 ммоль) у MeOH (2.0 мл) додавали карбонат калію (0.038 г, 0.28 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Реакцію зупиняли і суміш фільтрували й упарювали. Сирий продукт очищали за допомогою хроматографічної колонки (RediSep, 4 г, CyH/EtOAc: від 0 % до 100 % EtOAc) для отримання бензил N-[(3R)-3-[3-[2-(гідроксиметил)-6-піролідин-1-іл]піримідин-4-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксибутил]карбамату 174 у вигляді світло-жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 631$, $t_R = 2.23$ хв

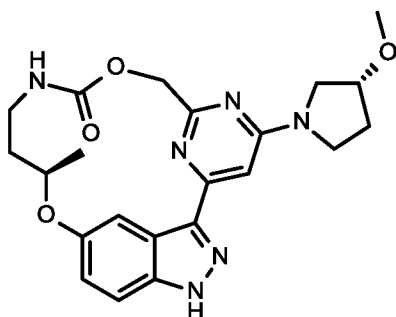
Отримання проміжної сполуки 175: (13R)-4-[(3R)-3-метоксипіролідин-1-іл]-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



До розчину бензил N-[(3R)-3-[3-[2-(гідроксиметил)-6-[(3R)-3-метоксипіролідін-1-іл]піримідин-4-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксибутил]карбамату 174 (121 мг, 0.19 ммоль) у сухому ацетонітрилі (10 мл) за КТ однією порцією додавали тонкоподрібнений гідроксид калію (54 мг, 0.96 ммоль). Реакційну суміш перемішували за КТ протягом 12 год. Реакційну суміш фільтрували, потім промивали етилацетатом і упарювали при зниженому тиску з отриманням (13R)-4-[(3R)-3-метоксипіролідін-1-іл]-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-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-ону 175 у вигляді світло-жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 523, t_R = 2.68 хв

Отримання прикладу 137: (13R)-4-[(3R)-3-метоксипіролідін-1-іл]-13-метил-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



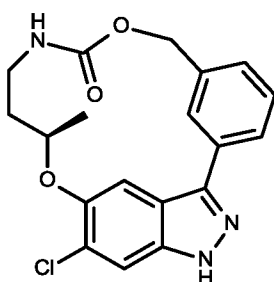
До розчину (13R)-4-[(3R)-3-метоксипіролідін-1-іл]-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону 175 (53 мг, 0.10 ммоль) у суміші MeOH/H₂O (2/0.3 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (95 мг, 0.5 ммоль). Суміш нагрівали за 80 °С протягом 5 годин. Потім до реакційної суміші додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (50 мг, 0.26 ммоль) і перемішували за 80 °С протягом 5 годин. Реакційну суміш випарювали у вакуумі та додавали насичений розчин бікарбонату натрію (10 мл) та ДХМ (10 мл). Потім водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (2x10 мл), органічний шар промивали соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і випарювали у вакуумі з отриманням твердої речовини. Тверду речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії (від СуН до 100 % EtOAc) для отримання (13R)-4-[(3R)-3-метоксипіролідін-1-іл]-13-метил-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону-приклад 137 у вигляді білого порошку.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 439, t_R = 2.06 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 439, t_R = 2.23 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.36 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 1.9 Гц), 7.79 (1H, dd, J = 4.9, 7.4 Гц), 7.49-7.46 (1H, m), 7.06 (1H, s), 6.95 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Гц), 5.41-5.36 (1H, m), 4.74 (1H, d, J = 15.6 Гц), 4.62-4.56 (1H, m), 4.14-4.07 (1H, m), 3.57 (4H, m), 3.50-3.43 (3H, m), 2.87 (1H, t, J = 14.4 Гц), 2.35-2.28 (1H, m), 2.09-2.09 (3H, m), 1.39-1.36 (4H, m) м. ч.

Приклад 138: (13R)-16-хлор-13-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Приклад 138 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі К.

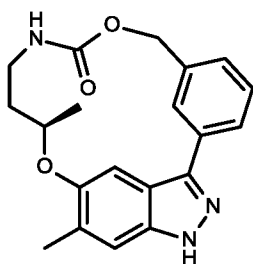
До розчину (13R)-16-хлор-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону (376 мг, 0.83 ммоль) у MeOH (49 мл) і воді (6 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонові кислоти (785 мг, 4.13 ммоль), і реакційну суміш нагрівали за 65 °С протягом 3 годин і 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і сирий залишок нейтралізували шляхом повільного додавання насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію. Суміш розбавляли EtOAc і після поділу водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3 х). Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Сирий продукт розтирали в ACN, потім фільтрували і двічі промивали ACN, отримуючи (13R)-16-хлор-13-метил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 138 у вигляді білого порошку.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 372$, $t_R = 2.42$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 372$, $t_R = 2.40$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-DMCO) δ 13.24 (1H, m), 7.94 (1H, m), 7.85 (1H, m), 7.80 (1H, m), 7.74 (1H, s), 7.48 (1H, t, J = 7.7 Гц), 7.37 (1H, s), 7.29 (1H, m), 5.74 (1H, m), 4.8 (1H, m), 4.63 (1H, m), 3.56 (1H, m), 2.92 (1H, m), 2.37 (1H, m), 1.48 (1H, m), 1.44 (3H, d, J = 6 Гц) м. ч.

Приклад 139: (13R)-13,16-диметил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Приклад 139 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі К.

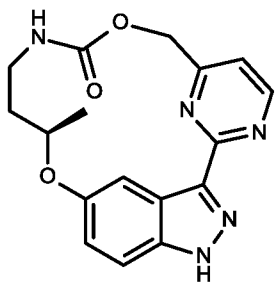
До розчину (13R)-13,16-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-оне (537 мг, 1.23 ммоль) у MeOH (72 мл) і воді (9 мл) додавали моногідрат е-толуолсульфонові кислоти (1.17 г, 6.17 ммоль), і реакційну суміш нагрівали за 65 °С протягом 3 годин і 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і сирий залишок нейтралізували шляхом повільного додавання насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію. Суміш розбавляли EtOAc і після поділу водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3 х). Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Сирий продукт розтирали в ACN, потім фільтрували і двічі промивали ACN, отримуючи (13R)-13,16-диметил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он-приклад 139 у вигляді білого порошку.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 352$, $t_R = 2.39$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 352$, $t_R = 2.38$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-DMCO) δ = 12.97 (1H, s), 7.94 (1H, m), 7.86 (1H, m), 7.84 (1H, m), 7.45 (1H, t, J = 7.8 Гц), 7.37 (1H, s), 7.26 (1H, m), 7.24 (1H, m), 5.74 (1H, m), 4.82 (1H, m), 4.58 (1H, m), 3.57 (1H, m), 2.9 (1H, m), 2.41 (1H, m), 2.27 (3H, d, J = 0.8 Гц), 1.42 (3H, d, J = 5.9 Гц), 1.39 (1H, m) м. ч.

Приклад: (13R)-13-метил-8,14-діокса-3,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Приклад 140 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі В.

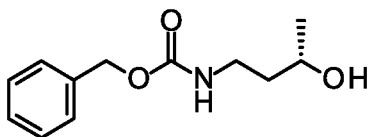
До розчину (13R)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-3,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он (77 мг, 0.18 ммоль) у MeOH (10.6 мл) і воді (1.3 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (173 мг, 0.91 ммоль), і реакційну суміш нагрівали за 65 °С протягом 3 годин і 30 хвилин. Суміш нагрівали за 65 °С протягом 1 дня. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і сирий залишок нейтралізували шляхом повільного додавання насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію. Суміш розбавляли EtOAc і після поділу водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3 х). Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Сирий продукт розтирали в ACN, потім фільтрували та двічі промивали ACN, отримуючи (13R)-13-метил-8,14-діокса-3,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону-приклад 140 у вигляді блідо-жовтої твердого речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 340$, $t_R = 1.73$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 340$, $t_R = 1.74$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-DMCO) δ 13.51 (1H, m), 8.81 (1H, d, J = 5 Гц), 7.84 (2H, m), 7.5 (1H, m), 7.33 (1H, m), 6.97 (1H, dd, J = 1.6, 8.4 Гц), 5.59 (1H, m), 5.07 (1H, m), 4.62 (1H, m), 3.48 (1H, m), 2.91 (1H, m), 2.3 (1H, m), 1.41 (1H, m), 1.38 (3H, d, J = 5.5 Гц) м. ч.

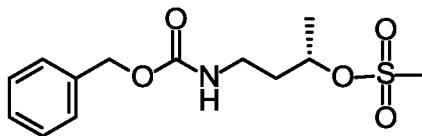
Отримання проміжної сполуки 176: бензил N-[(3S)-3-гідроксибутил]карбамат



До розчину (2S)-4-амінобутан-2-олу (10 г, 112.36 ммоль) у суміші ТГФ (143 мл) і води (143 мл) додавали гідрокарбонат натрію (10.38 г, 123.59 ммоль). Суспензію охолоджували до 0 °С і краплинами додавали бензилхлорформіат (17.64 мл, 123.59 ммоль), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 год. Розчин розбавляли водою і екстрагували за допомогою EtOAc (3х). Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Олійний залишок очищали колонковою хроматографією, елюючи сумішшю дихлорметан/етилацетат: від 100/0 до 80/20, отримуючи бензил N-[(3S)-3-гідроксибутил]карбамат-проміжну сполуки 176 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 224$, $t_R = 1.94$ хв

Отримання проміжної сполуки 177: [(1S)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропіл]метансульфонат

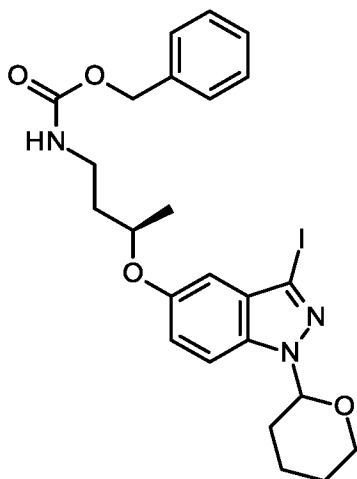


До охолодженого розчину (0 °С) бензил N-[(3S)-3-гідроксибутил]карбамату-проміжної сполуки 176 (17.06 г, 76.52 ммоль) і тріетиламіну (21.3 мл, 153.04 ммоль) у дихлорметані

(300 мл) краплями додавали метансульфонілхлорид (7.7 мл, 99.47 ммоль), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 19 год. Реакційну суміш гасили 1 н. водним розчином HCl і екстрагували дихлорметаном (1х). Органічний шар промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, потім водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й упарювали при зниженому тиску з отриманням [(1s)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропіл]метансульфонату-проміжної сполуки 177 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 302, t_R = 2.26 хв

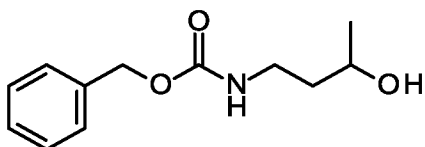
Отримання проміжної сполуки 178: бензил N-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксибутил]карбамат



До розчину 3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-олу 4 (5.152 г, 14.97 ммоль) і карбонату цезію (14.633 г, 44.91 ммоль) у ДМФА (50 мл) краплями додавали розчин [(1S)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропіл]метансульфонату 177 (5.406 г, 17.96 ммоль) у ДМФА (26 мл), і реакційну суміш перемішували за КТ протягом вихідних днів. Реакційну суміш фільтрували і потім концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт розбавляли етилацетатом, додавали насичений розчин NaHCO₃, а потім суміш екстрагували етилацетатом (2 х). Органічний шар промивали водою, потім соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії, елюючи сумішами циклогексан/етилацетат-етанол (3-1), від 100/0 до 70/30, з отриманням бензил N-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксибутил]карбамату 178 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 550.1, t_R = 3.20 хв

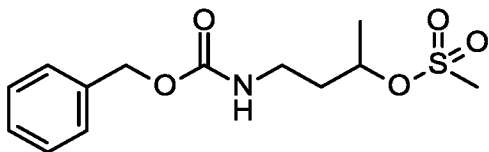
Отримання проміжної сполуки 179: бензил N-(3-гідроксибутил)карбамат



До розчину 4-амінобутан-2-олу (1.78 г, 20 ммоль) у суміші ТГФ (30 мл) і води (30 мл) додавали гідрокарбонат натрію (1.84 г, 22 ммоль). Суспензію охолоджували до 0 °С, порціями додавали бензилхлорформіат (3.15 мл, 22 ммоль), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Розчин розбавляли водою і екстрагували за допомогою EtOAc (3х). Об'єднаний органічний екстракт промивали соляним розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Олійний залишок очищали хроматографією, елюючи сумішами циклогексан/EtOAc: від 70/30 до 50/50, отримуючи очікувану сполуку бензил N-(3-гідроксибутил)карбамат-проміжну сполуку 179 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 224.1, t_R = 1.92 хв

Отримання проміжної сполуки 180: [3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропіл]метансульфонат

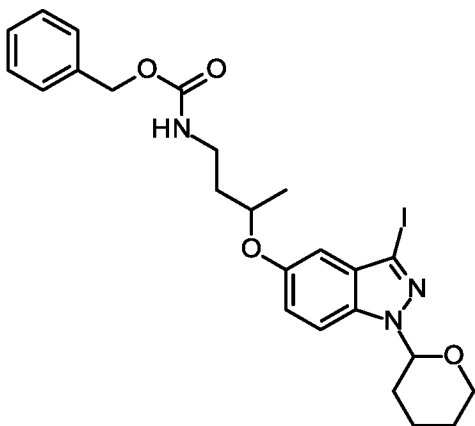


5

До охолодженого (0 °C) розчину бензил N-(3-гідроксибутил) карбамату 179 (1.67 г, 7.5 ммоль) і Et₃N (1.56 мл, 11.25 ммоль) у дихлорметані (30 мл) краплинами додавали метансульфонілхлорид (638 мкл, 8.25 ммоль), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Органічну фазу промивали 1 н. розчином HCL, насиченим розчином NaHCO₃, соляним розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували й упарювали при зниженому тиску з отриманням очікуваної сполуки [3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропіл]метансульфонату 180 у вигляді безбарвної олійної речовини. Сиру сполуку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

15 РХМС метод F: [M+H]⁺ = 302, t_R = 2.24 хв

Отримання проміжної сполуки 181: N-[3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксибутил]карбамат



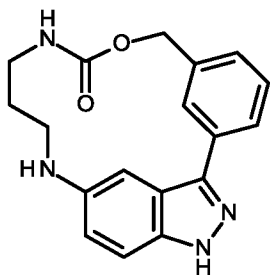
20

До розчину 3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-олу 4 (2 г, 6.08 ммоль) і карбонату цезію (5.94 г, 18.25 ммоль) у ДМФА (20 мл) краплинами додавали розчин [3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропіл]метансульфонату 180 (2.2 г, 7.3 ммоль) у ДМФА (10 мл), і реакційну суміш перемішували за 60 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали воду. Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3x) і органічну фазу промивали соляним розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією, елюючи сумішшю циклогексан/EtOAc: 70/30, отримуючи очікувану сполуку N-[3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксибутил]карбамат 180 у вигляді безбарвної олійної речовини.

30 РХМС метод F: [M+H]⁺ = 550.1, t_R = 3.20 хв

Проміжні сполуки 179-181 застосовуються як проміжні продукти в синтезі Прикладів 50, 71, 92. Приклади 62, 63, 96, 97, 100, 101, 102, 105, 106, 113, 114, 117, 120, 125, 127, 128, 129, 130, 131, 133, 136, 137 і 140 можна отримати за допомогою розділення відповідних рацематів за допомогою хіральної ВЕРХ або за допомогою хірального синтезу із застосуванням проміжних сполук 176-178.

35 Приклад 141: 8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Приклад 141 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі I.

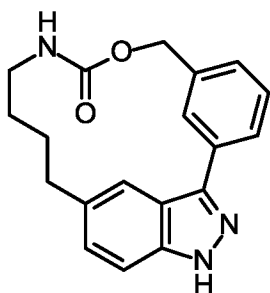
До розчину 19-(оксан-2-іл)-8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону (37 мг, 0.09 ммоль) у діоксані (7.5 мл) додавали 4 н. розчин HCl у діоксані (360 мкл, 1.8 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі за 60 °С. Додавали три краплі 37 % розчину HCl, і реакційну суміш перемішували протягом 1 год. за 60 °С. Розчинник видаляли при зниженому тиску і суміш очищали за допомогою хроматографії, використовуючи 4 г SiO₂ колонку з елюванням сумішами ДХМ/MeOH, від 100/0 до 90/10. Цільові фракції об'єднували, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням гідрохлориду 8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону-приклад 141 у вигляді кремового порошку.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 323.2, t_R = 1.70 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 323.2, t_R = 1.72 хв

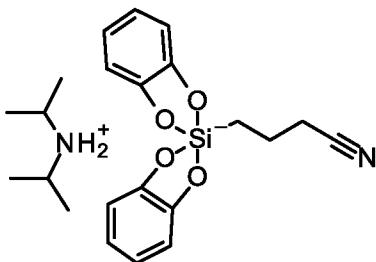
¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 7.92 (1H, s), 7.85 (2H, d, J=1.5 Гц), 7.53-7.45 (2H, m), 7.35-7.31 (2H, m), 6.54 (1H, q, J=2.9 Гц), 5.3 (1H, m), 4.61 (2H, d, J=6.1 Гц), 3.68 (2H, t, J=5.5 Гц), 3.27 (2H, m), 2.03-1.97 (2H, m), 1.04 (1H, d, J=6.1 Гц) м. ч.

Приклад 142: 8-окса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Приклад 142 отримували відповідно до синтезу, описаного нижче.

Отримання проміжної сполуки 182: діізопропіламоній;4-спіро[7,9-діокса-8-силануїдабіцикло[4.3.0]нона-1(6),2,4-тріен-8,8'-7,9-діокса-8-силануїдабіцикло[4.3.0]нона-1,3,5-тріен]-8-ілбутаннітрил



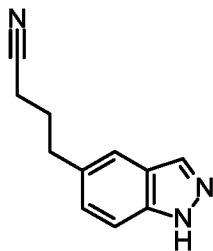
30

У висушену в сушильній шафі 100 мл круглодонну колбу, оснащену якорем магнітної мішалки, зворотним холодильником і адаптером для подачі газу, додавали катехін (5.67 г, 51.58 ммоль) з подальшим додаванням ТГФ (62 мл) і i-Pr₂NH (4.44 мл, 31.74 ммоль). Суміш поміщали в атмосферу аргону і залишали перемішуватися за кімнатної

температури протягом 5 хвилин. Розчин став блідо-червоним. Додавали 4-триметоксисилілбутаннітрил (5.00 г, 26.45 ммоль). Розчин нагрівали із зворотним холодильником на олійній бані та залишали перемішуватися за цієї температури протягом 18 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Отриманий порошок збирали шляхом фільтрування через фільтр зі скляною пластинкою середньої пористості. Порошок промивали Et₂O (~100 мл) і пентаном (~150 мл). Тверду речовину збирали і додатково сушили при зниженому тиску з отриманням діізопропіламоній;4-спіро[7,9-діокса-8-силануїдабіцикло[4.3.0]нона-1(6),2,4-тріен-8,8'-7,9-діокса-8-силануїдабіцикло[4.3.0]нона-1,3,5-тріен]-8-ілбутаннітрилу 182 у вигляді трохи рожевого порошку.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = не знайдено, t_R = 1.01 хв

Отримання проміжної сполуки 183: 4-(1H-індазол-5-іл)бутанітрил

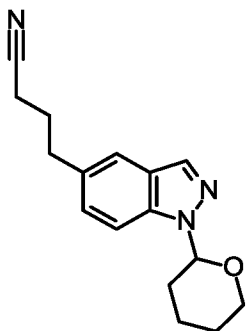


У 500 мл круглодонну колбу, оснащену якорем магнітної мішалки з тефлоновим покриттям, додавали 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-біпіридин (134 мг, 0.5 ммоль) і комплекс хлорид нікелю (II)-диметилловий ефір етиленгліколю (109 мг, 0.5 ммоль). Пробірку закривали, продували азотом і потім вводили 30 мл ТГФ. Отриману суспензію ненадовго нагрівали тепловим феном до повного розчинення сполуки нікелю та ліганду для отримання блідо-зеленого розчину. Розчин охолоджували на крижаній бані, що призводило до негайного випадання зеленої твердої речовини. Потім розчинники упарювали при зниженому тиску з отриманням тонкого шару лігандних комплексів нікелю.

Після висихання послідовно додавали 5-йод-1H-індазол (2.440 г, 10.0 ммоль, 1.0 екв.), діізопропіламоній;4-спіро[7,9-діокса-8-силануїдабіцикло[4.3.0]нона-1(6),2,4-тріен-8,8'-7,9-діокса-8-силануїдабіцикло[4.3.0]нона-1,3,5-тріен]-8-ілбутаннітрил 182 (8.280 г, 20.0 ммоль) і тріс(2,2'-біпіридин)рутеній (II) гексафторфосфат (172 мг, 0.2 ммоль). Пробірку потім закривали і чотири рази продували. В інертній атмосфері вводили ДМФА (100 мл). Пробірку, що містить всі реагенти, додатково герметизували парафільмом і перемішували приблизно в 10 см від приладу освітлення PR160L LED PhotoReaction (2 LED з різними довжинами хвиль: 390 нм і 456 нм) і перемішували протягом 24 годин. Реакційну установку обдував вентилятор, щоб відвести тепло, що виділяється нею (виміряна температура реакції становила ~30 °C). Реакційній суміші давали перемішуватися ще 24 години. Сиру реакційну суміш виливали в ділільну воронку і розбавляли H₂O (120 мл). Отриману суспензію екстрагували за допомогою Et₂O (3 × 180 мл), а об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином Na₂CO₃ (2 × 120 мл), а потім H₂O (120 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Об'єднаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи сумішами EtOAc та гексанів (99/1 до 40/60) для отримання 4-(1H-індазол-5-іл)бутанітрилу 183 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 186.3, t_R = 1.75 хв

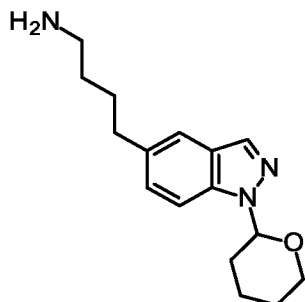
Отримання проміжної сполуки 184: 4-(1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)бутанітрил



До розчину 4-(1H-індазол-5-іл)бутанітрилу 183 (1.256 г, 6.79 ммоль) у ДХМ (25 мл), додавали 3,4-дигідро-2H-піран (1.140 г, 1.24 мл, 13.58 ммоль) і моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (0.644 г, 3.39 ммоль), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 24 годин. Залишок розчиняли в етилацетаті (150 мл), гасили 1 М водним розчином NaHCO_3 (5 мл), промивали водою (25 мл), соляним розчином (25 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат (99/1 до 70/30) для отримання 4-(1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)бутанітрилу 184 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = не знайдено, $t_R = 2.36$ хв

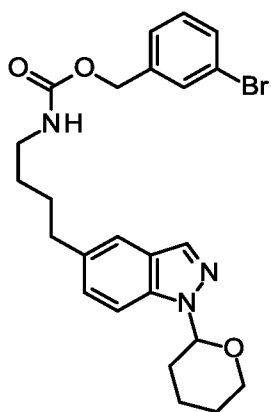
Отримання проміжної сполуки 185: 4-(1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)бутан-1-амін



1.0 М розчин алюмогідриду літію в ТГФ (14.3 мл, 14.30 ммоль) краплинами додавали до розчину 4-(1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)бутанітрилу 184 (1.540 г, 5.72 ммоль) у ТГФ (20 мл) за 0 °С, і суміш перемішували за кімнатної температури протягом 24 годин. Суміш гасили насиченим водним розчином солі Рошелля (100 мл), і отриману суміш перемішували протягом ночі для руйнування емульсії алюмінію. Отримане двофазне середовище екстрагували дихлорметаном (2 x 150 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (100 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням 4-(1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)бутан-1-аміну 185 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = не знайдено, $t_R = 1.37$ хв

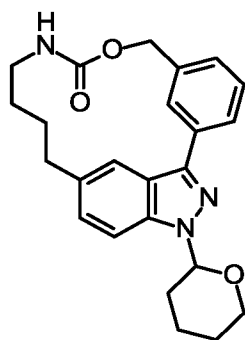
Отримання проміжної сполуки 186: (3-бромфеніл)метил N-[4-(1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)бутил]карбамат



До розчину 4-(1-(тетрагідропіран-2-іл)індазол-5-іл)бутан-1-аміну 185 (1.076 г, 3.94 ммоль) в ацетонітрилі (120 мл) додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (0.701 г, 4.33 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Потім реакційну суміш краплинами додавали до розчину (3-бромфеніл)метанолу (2.36 мл, 19.70 ммоль) і карбонату цезію (12.805 г, 39.40 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл) за 90 °С. Отриману суміш перемішували за 90 °С протягом 5 годин. Реакційній суміш давали охолонути до кімнатної температури і фільтрували через шар целіту. Фільтрат упарювали при зниженому тиску з отриманням жовтої олійної речовини. Цей залишок розподіляли між етилацетатом (150 мл) і водою (100 мл). Органічний шар двічі екстрагували етилацетатом (2 x 100 мл). Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриману в результаті олійну речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші ДХМ/МеОН (від 1/0 до 9/1) як елюент, цільові фракції об'єднували, а розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням (3-бромфеніл)метил N-[4-(1-(тетрагідропіран-2-іл)індазол-5-іл)бутил]карбамат 186 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 488.1$, $t_R = 3.13$ хв

Отримання проміжної сполуки 187: 19-(оксан-2-іл)-8-окса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он

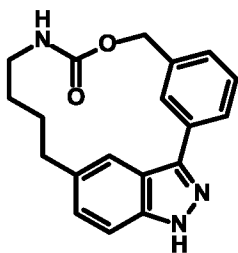


До розчину (3-бромфеніл)метил N-[4-(1-(тетрагідропіран-2-іл)індазол-5-іл)бутил]карбамату 186 (340 мг, 0.70 ммоль) у сухому діоксані (68 мл), додавали ацетат калію (137 мг, 1.40 ммоль). Балон з аргонем, оснащений довгою голкою, використовували для барботування аргону через реакційну суміш протягом 15 хвилин. Додавали трициклогексилфосфін (39 мг, 0.14 ммоль) і ацетат паладію (15 мг, 0.07 ммоль), і реакційну суміш поміщали на піщану баню, попередньо нагріту до 200 °С, і перемішували за цієї температури протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли водою. Водний шар екстрагували етилацетатом (2 x 20 мл). Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували й упарювали при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ДХМ/МеОН/EtOAc: від 100/0/0 до 95/2.5/2. 5) з отриманням першої фракції очікуваного макроциклу (0.015 г) та іншої фракції, яка являла собою суміш очікуваного макроциклу і дегалогенованого побічного продукту-бензил N-[4-(1-

тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)бутил]карбамату (0.119 г). Цю другу фракцію знову очищали за допомогою препаративної ТШХ, використовуючи суміші розчинників (ДХМ/МеОН/ЕтОАс = 95/2.5/2.5) як елюент. Чистий макроцикл виділяли з ТШХ пластини і об'єднували з першою фракцією, отриманою під час проведення колонкової хроматографії, отримуючи 19-(оксан-2-іл)-8-окса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он 187 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 406.2$, $t_R = 2.92$ хв

Отримання прикладу 142: 8-окса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



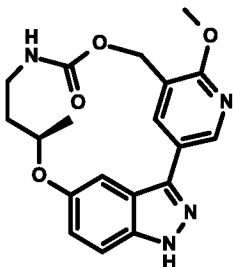
До розчину 19-(оксан-2-іл)-8-окса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону 187 (30 мг, 0.074 ммоль) і метанолі (4.0 мл) і воді (0.4 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (70 мг, 0.36 ммоль), і реакційну суміш нагрівали за 65 °С протягом 4 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і сирий залишок нейтралізували шляхом повільного додавання насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію. Отриману в результаті суспензію розбавляли етилацетатом. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою, соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою препаративної ТШХ на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/МеОН 95/5 з отриманням очікуваного продукту. Додавали ДХМ (5 мл) з отриманням білої суспензії. Осад фільтрували і промивали CH₂Cl₂ (2 x 3 мл). Тверду речовину виділяли. Решту розчинників видаляли при зниженому тиску за 40 °С, отримуючи 8-окса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он-приклад 142 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 322.3$, $t_R = 2.25$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 322.3$, $t_R = 2.25$ хв

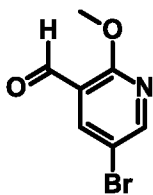
¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО, 80 °С) δ 12.87 (1H, br. s), 7.92 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 8.0 Гц), 7.76 (1H, s), 7.54 (1H, br. s), 7.51-7.42 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 8.0 Гц), 7.20 (1H, dd, J = 1.6, 8.8 Гц), 5.28 (2H, s), 3.22-3.19 (2H, m), 2.92-2.88 (2H, m), 1.95-1.90 (2H, m), 1.72-1.63 (2H, m) м. ч.

Приклад 143: (13R)-5-метокси-13-метил-8,14-діокса-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



Приклад 143 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі О.

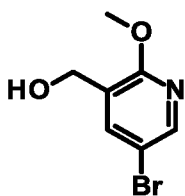
Отримання проміжної сполуки 184: 5-бром-2-метоксипіридин-3-карбальдегід



До розчину 3,5-дибром-2-метоксипіридину (1.62 г, 6.11 ммоль) у сухому діетиловому ефірі (24 мл) за -78 °С краплями додавали розчин n-BuLi в гексані (4,16 М, титрований) (1.47 мл, 6.11 ммоль). Реакційну суміш перемішували за -78 °С протягом 15 хв, потім додавали краплями N,N-диметилформамід (0.95 мл, 12.22 ммоль), і реакційну суміш перемішували за -50 °С протягом 30 хв. Реакційну суміш гасили краплями насиченим водним розчином хлориду амонію за -78 °С, нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 30 хв. До розчину додавали діетиловий ефір. Після відділення водний шар екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням жовтої твердої речовини, яку перекристалізовували з гексану з отриманням 5-бром-2-метоксипіридин-3-карбальдегіду-проміжної сполуки 184 у вигляді жовтого порошку.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10.32 (1H, s), 8.44 (1H, d, J=2.7 Гц), 8.22 (1H, d, J=2.7 Гц), 4.09 (3H, m) м. ч.

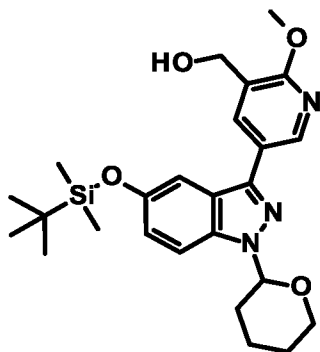
Отримання проміжної сполуки 185: (5-бром-2-метокси-3-піридил)метанол



До розчину 5-бром-2-метоксипіридин-3-карбальдегіду-проміжної сполуки 184 (997 мг, 4.64 ммоль) у метанолі (21 мл) за 0 °С однією порцією додавали борогідрид натрію (176 мг, 4.64 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційну суміш упарювали при зниженому тиску. Залишок розбавляли дихлорметаном і насиченим розчином бікарбонату натрію. Після відділення водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували й упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, від 100/0 до 50/50, як елюент для отримання (5-бром-2-метокси-3-піридил)метанола-проміжного продукту 185 у вигляді жовтих кристалів.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 218-220, t_R = 1.81 хв

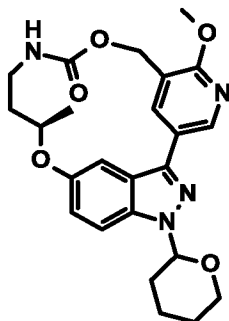
Отримання проміжної сполуки 186: [5-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-2-метокси-3-піридил]метанол



До розчину трет-бутилдиметил-[1-тетрагідропіран-2-іл-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індазол-5-іл]оксисилану (1.24 г, 2.71 ммоль) у 1,4-діоксані (20 мл) і воді (2 мл) за кімнатної температури додавали (5-бром-2-метокси-3-піридил)метанол-проміжну сполуку 185 (588 мг, 2.71 ммоль) і ортофосфат калію (1.72 г, 8.13 ммоль). Реакційну суміш дегазували за допомогою барботування аргону протягом 15 хв і потім додавали XPhos (388 мг, 0.8 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (312 мг, 0.27 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 80 °С протягом 12 год. Реакційну суміш упарювали при зниженому тиску. Залишок розбавляли етилацетатом. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, від 100/0 до 0/100, з отриманням [5-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-2-метокси-3-піридил]метанолу-проміжної сполуки 186 у вигляді світло-жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 470.4$, $t_R = 3.52$ хв

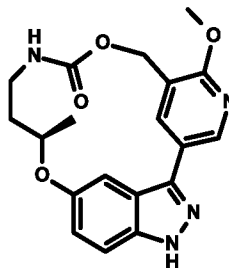
Отримання проміжної сполуки 187: (13R)-5-метокси-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



До розчину [5-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-2-метокси-3-піридил]метанолу-проміжної сполуки 186 (824 мг, 1.76 ммоль) у безводному ацетонітрилі (190 мл) додавали карбонат цезію (2.86 г, 8.8 ммоль) і [(1s)-3-(бензилоксикарбоніл аміно)-1-метилпропіл]метансульфонат (582 мг, 1.93 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл). Реакційну суміш перемішували за 80 °С протягом 24 год. Реакційну суміш фільтрували, а фільтрат упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш циклогексан/етилацетат 50/50 як елюент для отримання (13R)-5-метокси-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-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-ону-проміжної сполуки 187 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 453.4$, $t_R = 2.82$ хв

Отримання прикладу 143: (13R)-5-метокси-13-метил-8,14-діокса-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



До розчину (13R)-5-метокси-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-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-ону-проміжної сполуки 187 (170 мг, 0.38 ммоль) у метанолі (7 мл) і воді (1.2 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (357 мг, 1.88 ммоль). Реакційну суміш

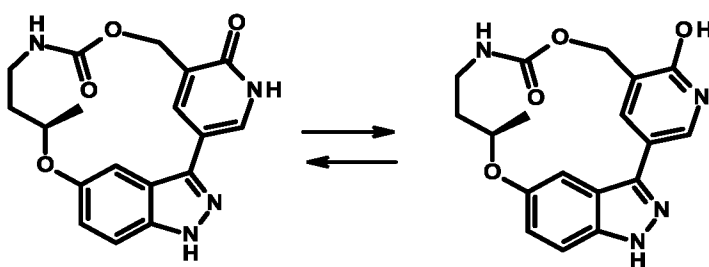
нагрівали за 80 °С протягом 18 год. Розчинник упарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли у дихлорметані та насиченому водному розчині бікарбонату. Після відділення водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували й упарювали при зниженому тиску. Залишок розтирали в діетиловому ефірі, фільтрували і сушили з отриманням (13r)-5-метокси-13-метил-8,14-діокса-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-ону-приклад 143 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 369.3, t_R = 2.15 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 369.3, t_R = 2.13 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.13 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=1.7 Гц), 8.11-8.07 (2H, m), 7.52-7.48 (1H, m), 7.24 (1H, d, J=0.8 Гц), 6.98 (1H, dd, J=2.1, 9.1 Гц), 5.45-5.42 (1H, m), 4.95-4.91 (1H, m), 4.60-4.54 (1H, m), 3.98 (3H, s), 3.53 (1H, s), 2.97-2.88 (1H, m), 2.33 (1H, s), 1.41 (4H, d, J=5.9 Гц) м. ч.

Приклад 144: (13R)-13-метил-8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,6(23),15,17,21-гексаен-5,9-діон



Приклад 144 отримували за допомогою деметилування і супутнього зняття захисту з проміжної сполуки 187.

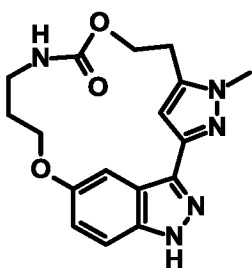
Суміш (13R)-5-метокси-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетра-цикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону-проміжної сполуки 187 (150 мг, 0.33 ммоль), йодиду натрію (99 мг, 0.66 ммоль), хлортриметилсилану (83 мкл, 0.66 ммоль) і ацетонітрилу (3 мл) нагрівали за 70 °С протягом 4 год. Розчинник упарювали при зниженому тиску. Додавали етилацетат і насичений водний розчин бікарбонату. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували й упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан/метанол 90/10 як елюент для отримання (13R)-13-метил-8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,6(23),15,17,21-гексаен-5,9-діону-приклад 144 у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 355.3, t_R = 1.70 хв

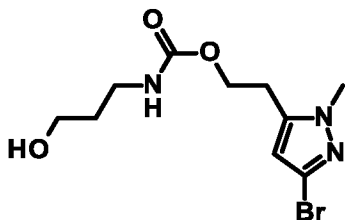
РХМС метод G: [M+H]⁺ = 355.3, t_R = 1.69 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.00 (1H, s), 12.03 (1H, s), 8.01 (1H, t, J=6.2 Гц), 7.90 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.48-7.44 (1H, m), 7.16 (1H, s), 6.96 (1H, dd, J=1.9, 9.1 Гц), 5.25 (1H, m), 4.80 (1H, m), 4.57-4.51 (1H, m), 3.53 (1H, m), 2.91 (1H, s), 2.31 (1H, m), 1.39 (4H, d, J=6.1 Гц) м. ч.

Приклад 145: 4-метил-8,14-діокса-3,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



Приклад 145 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі L.
Отримання проміжної сполуки 188: 2-(5-бром-2-метилпіразол-3-іл)етил N-(3-гідроксипропіл)карбамат

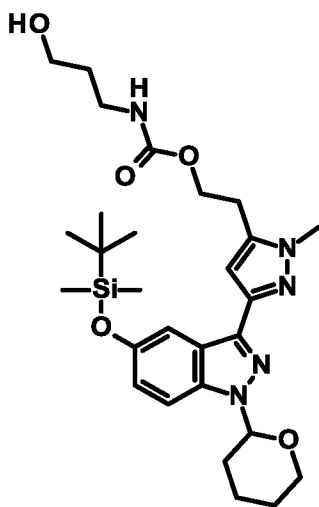


5

До розчину 4-нітрофенілхлорформіату (432 мг, 2.15 ммоль) і піридину (0.315 мл, 3.90 ммоль) у дихлорметані (10 мл) за кімнатної температури краплинами додавали 2-(5-бром-2-метилпіразол-3-іл)етанол (400 мг, 1.95 ммоль) у дихлорметані (5 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 годин. Додавали суміш 3-амінопропан-1-олу (161 мг, 2.15 ммоль) і DIPEA (0.678 мл, 3.90 ммоль) в дихлорметані (5 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Залишок розбавляли 0.5 н. водним розчином гідроксиду натрію і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали ще раз 0.5 н. водним розчином гідроксиду натрію, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші дихлорметан/етилацетат, від 100/0 до 0/100, як елюент, отримуючи 2-(5-бром-2-метилпіразол-3-іл)етил N-(3-гідроксипропіл)карбамат-проміжний продукт 188 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 306-308$, $t_R = 2.25$ хв

Отримання проміжної сполуки 189: 2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]-2-метилпіразол-3-іл]етил-N-(3-гідроксипропіл)карбамат



25

До розчину трет-бутилдиметил-[1-тетрагідропіран-2-іл-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індазол-5-іл]оксисилану (600 мг, 1.31 ммоль) у 1,4-діоксані (13 мл) і воді (1.3 мл) за кімнатної температури додавали 2-(5-бром-2-метилпіразол-3-іл)етил N-(3-гідроксипропіл)карбамат-проміжну сполуку 188 (441 мг, 1.44 ммоль), ортофосфат калію (833 мг, 3.93 ммоль), xphos (62 мг, 0.13 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (76 мг, 0.07 ммоль). Реакційну суміш перемішували в умовах мікрохвильового опромінення за 90 °C протягом 1 год. Залишок розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 100/0 до 0/100, як елюент для отримання 2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]-2-метилпіразол-3-іл]етил N-(3-гідроксипропіл)карбамату-проміжної сполуки 189 у вигляді безбарвної олійної

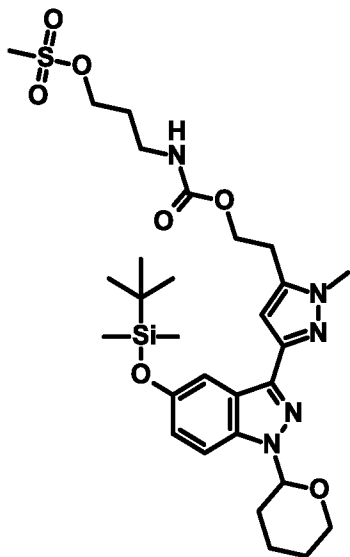
35

речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 558.4$, $t_R = 3.17$ хв

Отримання проміжної сполуки 190: 3-[2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]-2-метилпіразол-3-іл]етоксикарбоніламіно]пропілметансульфонат

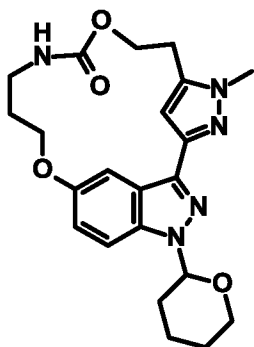
5



До розчину 2[5-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]-2-метилпіразол-3-іл]етил N-(3-гідроксипропіл)карбамату-проміжної сполуки 189 (470 мг, 0.84 ммоль) і тріетиламіну (0.235 мл, 1.69 ммоль) у дихлорметані (6 мл) за 0 °С додавали метансульфонілхлорид (0.085 мл, 1.10 ммоль) у дихлорметані (2 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Залишок розбавляли насиченим розчином хлориду натрію і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з отриманням 3-[2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]-2-метилпіразол-3-іл]етоксикарбоніламіно]пропілметансульфонату-проміжної сполуки 190 у вигляді жовтої олійної речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 636.4$, $t_R = 3.32$ хв

Отримання проміжної сполуки 191: 4-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-3,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



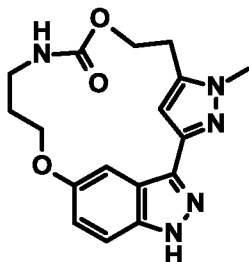
До суспензії карбонату цезію (0.824 г, 2.53 ммоль) у безводному N,N-диметилформаміді (168 мл) за 80 °С краплинами додавали 3-[2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]-2-метилпіразол-3-іл]етоксикарбоніламіно]пропілметансульфонат-проміжної сполуки 190 (0.536 г, 0.84 ммоль) у N,N-диметилформаміді (168 мл). Реакційну суміш перемішували за 80 °С протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували і концентрували при зниженому тиску, потім розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували

етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші дихлорметан/етилацетат, 100/0 до 50/50, як елюент, отримуючи

5 4-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-3,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он проміжну сполуку 191 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 426.4$, $t_R = 2.10$ хв

Отримання прикладу 145: 4-метил-8,14-діокса-3,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



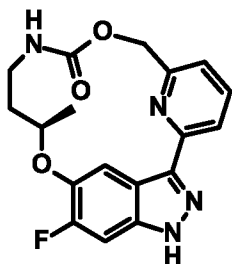
До розчину 4-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-3,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону-проміжної сполуки 191 (55 мг, 0.13 ммоль) у метанолі (3.5 мл) і воді (0.5 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (123 мг, 0.65 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 65 °С протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, а залишок нейтралізували повільним додаванням насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Залишок розбавляли етилацетатом. Після поділу водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші дихлорметан/метанол, 100/0 до 96/4, як елюент. Тверду речовину кристалізували з ацетонітрилу з отриманням 4-метил-8,14-діокса-3,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону-приклад 145 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 342.3$, $t_R = 1.63$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 342.3$, $t_R = 1.63$ хв

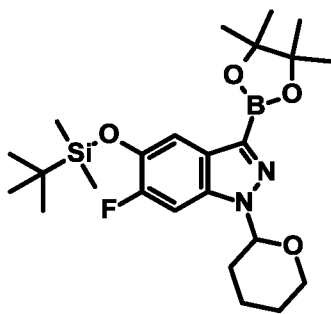
¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.91 (1H, s), 7.74 (1H, t, J=6.0 Гц), 7.45-7.41 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=1.9 Гц), 6.93 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Гц), 6.38 (1H, s), 4.47-4.44 (2H, m), 4.27-4.21 (2H, m), 3.84-3.82 (3H, m), 3.10-3.02 (4H, m), 1.91-1.84 (2H, m) м. ч.

Приклад 146: (13R)-16-фтор-13-метил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



Приклад 146 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі О.

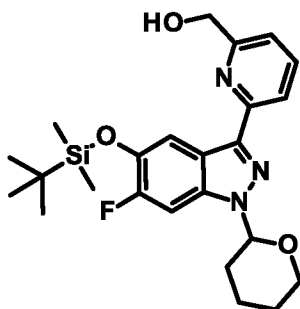
Отримання проміжної сполуки 192: трет-бутил-[6-фтор-1-тетрагідропіран-2-іл-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індазол-5-іл]оксидиметилсилан



Суміш трет-бутилдиметил-(1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксисилану (500 мг, 1.43 ммоль), ТВМЕ (висушеного на 3А молекулярних ситах) (6 мл), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (711 мг, 1.43 ммоль), 4,4'-ді-трет-бутил-2,2'-біпіридину (23 мг, 0.09 ммоль) і димеру (1,5-циклооктадієн)(метокси)іридію(I) (19 мг, 0.03 ммоль) продували аргонном і перемішували за 80 °С протягом 16 год. Розчинник упарювали при зниженому тиску і залишок розчиняли в етилацетаті та воді. Після поділу водну фазу екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням трет-бутил-[6-фтор-1-тетрагідропіран-2-іл-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індазол-5-іл]оксидиметилсилану-проміжної сполуки 192 у вигляді коричневої олійної речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 477.2$, $t_R = 3.87$ хв (головний пік спостерігається для боронової кислоти $[M+H]^+ = 395.2$, $t_R = 3.18$ хв)

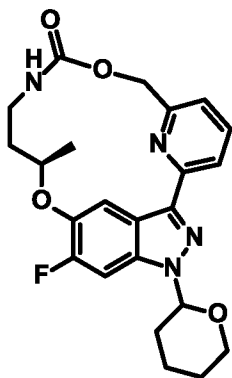
Отримання проміжної сполуки 193: [6-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-6-фтор-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-2-піридил]метанол



До розчину трет-бутил-[6-фтор-1-тетрагідропіран-2-іл-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індазол-5-іл]оксидиметилсилану-проміжної сполуки 192 (1.00 г, 2.10 ммоль) у 1,4-діоксані (10 мл) і воді (1 мл) за кімнатної температури додавали (6-бром-2-піридил)метанол (302 мг, 1.62 ммоль) і ортофосфат калію (1.03 г, 4.86 ммоль). Реакційну суміш дегазували аргонном протягом 15 хв, потім додавали XPhos (76 мг, 0.16 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (56 мг, 0.05 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 80 °С протягом 45 хв під мікрохвильовим опроміненням. Розчинник упарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті та воді. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували й упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш циклогексан/етилацетат 50/50 як елюент для отримання [6-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-6-фтор-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-2-піридил]метанолю-проміжної сполуки 193 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 458.2$, $t_R = 3.55$ хв

Отримання проміжної сполуки 194: (13R)-16-фтор-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он

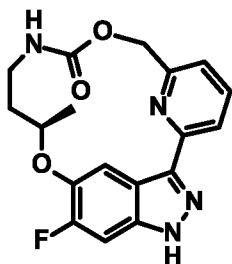


До розчину [6-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-6-фтор-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-2-піридил]метанолу-проміжної сполуки 193 (400 мг, 0.87 ммоль) у безводному ацетонітрилі (90 мл) додавали карбонат цезію (2.83 г, 8.7 ммоль) і розчин [(1S)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропіл]метансульфонату (290 мг, 0.96 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл). Реакційну суміш перемішували за 80 °С протягом 24 год. Реакційну суміш фільтрували, а фільтрат упарювали при зниженому тиску. Залишок розтирали в діетиловому ефірі, фільтрували і сушили з отриманням (13R)-16-фтор-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]

трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону-проміжної сполуки 194 у вигляді не зовсім білого порошку.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 441.2$, $t_R = 2.78$ хв

Отримання прикладу 146: (13R)-16-фтор-13-метил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он



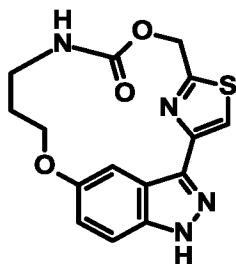
До розчину отриманого (13R)-16-фтор-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону-проміжної сполуки 194 (160 мг, 0.36 ммоль) у метанолі (4 мл) і воді (0.7 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (345 мг, 1.82 ммоль). Реакційну суміш нагрівали за 80 °С протягом 18 год. Розчинник упарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли у дихлорметані (20 мл) та насиченому водному розчині бікарбонату натрію (20 мл). Після відділення водний шар екстрагували дихлорметаном (10 мл). Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували й упарювали при зниженому тиску. Залишок розтирали з діетиловим ефіром, фільтрували і сушили з отриманням (13R)-16-фтор-13-метил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-ону-приклад 146 у вигляді білого порошку.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 357.1$, $t_R = 2.10$ хв

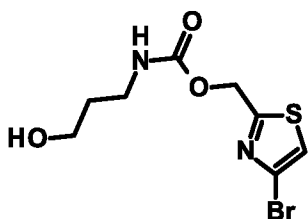
РХМС метод G: $[M+H]^+ = 357.2$, $t_R = 2.09$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.31 (1H, s), 8.06 (2H, dd, J=8.2, 15.9 Гц), 7.84 (1H, t, J=7.9 Гц), 7.74 (1H, dd, J=4.8, 6.7 Гц), 7.44 (1H, d, J=10.8 Гц), 7.29-7.26 (1H, m), 5.58 (1H, s), 5.10-5.06 (1H, m), 4.64 (1H, s), 3.52-3.50 (1H, m), 2.96 (1H, s), 2.23-2.20 (1H, m), 1.51 (1H, s), 1.40 (3H, d, J=6.1 Гц) м.ч.

Приклад 147: 7,13-діокса-4-тіа-9,18,19,22-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-он



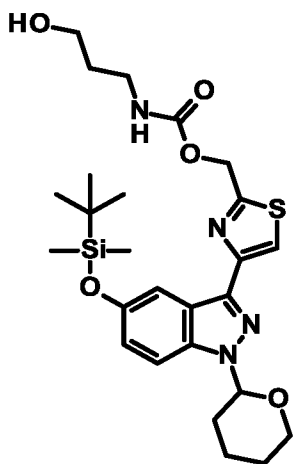
Приклад 147 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі L.
 Отримання проміжної сполуки 195: (4-бромтіазол-2-іл)метил-N-(3-гідроксипропіл)карбамат



До розчину 4-нітрофенілхлорформіату (572 мг, 2.84 ммоль) і піридину (0.416 мл, 5.15 ммоль) у дихлорметані (10 мл) за кімнатної температури краплинами додавали (4-бромтіазол-2-іл)метанол (500 мг, 2.58 ммоль) у дихлорметані (3 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 годин. Додавали суміш 3-амінопропан-1-олу (213 мг, 2.84 ммоль) і DIPEA (0.896 мл, 5.15 ммоль) в дихлорметані (2 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Залишок розбавляли 0.5 н. водним розчином гідроксиду натрію і екстрагували дихлорметаном. Об'єднаний органічний шар промивали ще раз 0.5 н. водним розчином гідроксиду натрію, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші дихлорметан/етилацетат, від 100/0 до 40/60, як елюент, отримуючи (4-бромтіазол-2-іл)метил N-(3-гідроксипропіл)карбамат-проміжний продукт 195 у вигляді безбарвної олійної речовини, яка кристалізувалася.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 295-297$, $t_R = 1.51$ хв

Отримання проміжної сполуки 196: 2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]тіазол-2-іл]етил-N-(3-гідроксипропіл)карбамат

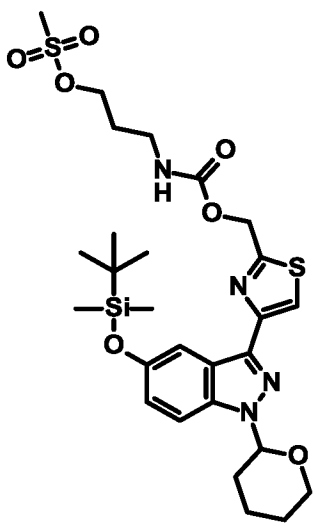


До розчину трет-бутилдиметил-[1-тетрагідропіран-2-іл-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індазол-5-іл]оксисилану (1.091 г, 2.38 ммоль) у 1,4-діоксані (15 мл) і воді (1.5 мл) за кімнатної температури додавали (4-бромтіазол-2-іл)метил N-(3-гідроксипропіл)карбамат-проміжну сполуку 195 (585 мг, 1.98 ммоль), ортофосфат калію

(1.263 г, 5.95 ммоль), XPhos (95 мг, 0.20 ммоль) і тетракис(трифенілфосфін)паладій (0) (115 мг, 0.10 ммоль). Реакційну суміш перемішували під мікрохвильовим опроміненням за 90 °С протягом 1.5 год. Залишок розбавляли насиченим розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 100/0 до 0/100, як елюент для отримання 2-[4-[5-[трет-бутил(диметил) силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]тіазол-2-іл]етил-N-(3-гідроксипропіл)карбамат-проміжної сполуки 196 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 547.4$, $t_R = 3.27$ хв

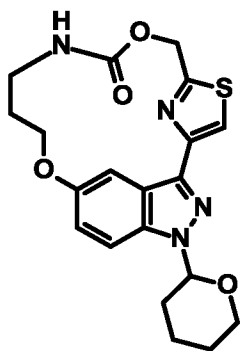
Отримання проміжної сполуки 197: 3-[[4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]тіазол-2-іл]метоксикарбоніламіно]пропілметансульфонат



До розчину [4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]тіазол-2-іл]метил N-(3-гідроксипропіл)карбамат-проміжної сполуки 196 (500 мг, 0.91 ммоль) і триетиламіну (0.255 мл, 1.83 ммоль) у дихлорметані (6 мл) за 0 °С додавали метансульфонілхлорид (0.092 мл, 1.19 ммоль) у дихлорметані (2 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Залишок розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з отриманням 3-[[4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]тіазол-2-іл]метоксикарбоніламіно]пропілметансульфонату-проміжної сполуки 197 у вигляді жовтої олійної речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 625.4$, $t_R = 3.41$ хв

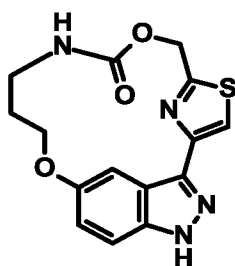
Отримання проміжної сполуки 198: 18-(оксан-2-іл)-7,13-діокса-4-тіа-9,18,19,22-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}] докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-он



До суспензії карбонату цезію (532 мг, 1.63 ммоль) у безводному N,N-диметилформаміді (135 мл) за 85 °С краплинами додавали 3-[[4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]тіазол-2-іл]метоксикарбоніламіно]пропілметансульфонат-проміжна сполука 197 (340 мг, 0.54 ммоль) в N,N-диметилформаміді (135 мл). Реакційну суміш перемішували за 85 °С протягом 30 хв. Розчинник упарювали при зниженому тиску, розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші дихлорметан/етилацетат, 100/0 до 80/20, як елюент, отримуючи 18-(оксан-2-іл)-7,13-діокс-4-тіа-9,18,19,22-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}] докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-он-проміжну сполуку 198 у вигляді безбарвної олійної речовини, яка кристалізувалася.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 415.1$, $t_R = 3.47$ хв

Отримання прикладу 147: 7,13-діокс-4-тіа-9,18,19,22-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-он



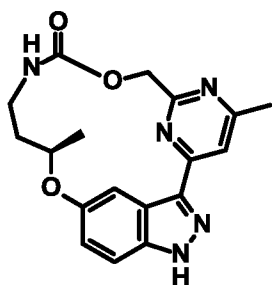
До розчину 18-(оксан-2-іл)-7,13-діокс-4-тіа-9,18,19,22-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}] докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-ону-проміжної сполуки 198 (67 мг, 0.16 ммоль) у метанолі (3.5 мл) і воді (0.5 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (154 мг, 0.81 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 65 °С протягом 2 год. Розчинник упарювали при зниженому тиску і залишок нейтралізували шляхом повільного додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Залишок розбавляли етилацетатом. Після поділу водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували й упарювали при зниженому тиску. Залишок розтирали в ацетонітрилі, фільтрували і сушили з отриманням 7,13-діокс-4-тіа-9,18,19,22-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}] докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-ону-приклад 147 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 331.2$, $t_R = 1.75$ хв

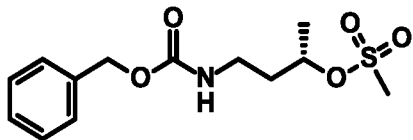
РХМС метод G: $[M+H]^+ = 331.2$, $t_R = 1.75$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.04 (1H, s), 8.00-7.94 (3H, m), 7.44-7.41 (1H, m), 6.95 (1H, dd, J=2.6, 9.0 Гц), 5.52 (2H, t, J=17.5 Гц), 4.32-4.26 (2H, m), 3.12 (2H, s), 2.08-1.99 (2H, m) м. ч.

Приклад 148: (13R)-4,13-диметил-8,14-діокс-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



Приклад 148 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі О.
Отримання проміжної сполуки 199: [(1S)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропіл]метансульфонат



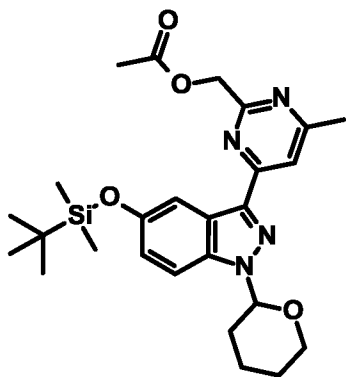
5

До охолодженого розчину (0 °C) бензил N-[(3S)-3-гідроксибутил]карбамату (17.06 г, 76.52 ммоль) і тріетиламіну (21.3 мл, 153.04 ммоль) в дихлорметані (300 мл) краплинами додавали метансульфонілхлорид (7.7 мл, 99.47 ммоль), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 19 год. Реакційну суміш гасили 1 н. водним розчином HCl і екстрагували дихлорметаном (1х). Органічний шар промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, потім водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й упарювали при зниженому тиску з отриманням [(1S)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропіл]метансульфонату-проміжної сполуки 199 у вигляді жовтої олійної речовини.

15

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 302, t_R = 2.26 хв

Отримання проміжної сполуки 200: [4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-6-метилпіримідин-2-іл]метилацетат



20

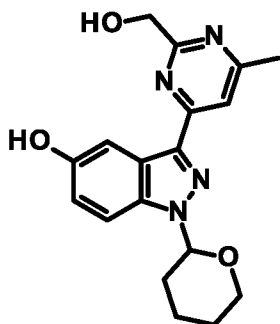
До розчину трет-бутилдиметил-[1-тетрагідропіран-2-іл-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індазол-5-іл]оксисилану (1.37 г, 3 ммоль) у 1,4-діоксані (10 мл) і воді (1 мл) за кімнатної температури додавали (4-хлор-6-метилпіримідин-2-іл)метилацетат (499 мг, 2.5 ммоль) і ортофосфат калію (1.59 г, 7.5 ммоль). Реакційну суміш продували азотом протягом 15 хв і потім додавали XPhos (36 мг, 0.075 ммоль) і тетракс(трифенілфосфін)паладій(0) (29 мг, 0.025 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 80 °C протягом 45 хв під мікрохвильовим опроміненням. Реакційну суміш фільтрували через набивання целіту і фільтрат розбавляли етилацетатом і водою. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 100/0 до 80/20, як елюент для отримання [4-[5-[трет-бутил(диметил) силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-6-метилпіримідин-2-іл]метилацетату-проміжної сполуки 200 у вигляді оранжевої олійної речовини.

35

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 497.3, t_R = 3.68 хв

Отримання проміжної сполуки 201: 3-[2-(гідроксиметил)-6-метилпіримідин-4-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-ол

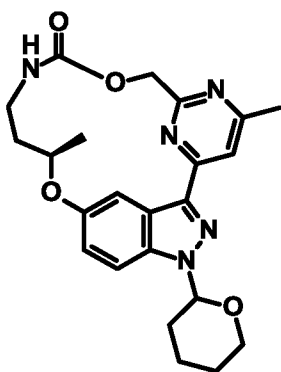
40



До розчину [4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]-6-метилпіримідин-2-іл]метилацетату-проміжної сполуки 200 (1.33 г, 2.5 ммоль) у метанолі (12 мл) і воді (12 мл) за кімнатної температури додавали карбонат калію (690 мг, 5 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 50 °С протягом 24 год. Метанол упарювали при зниженому тиску. Отриманий осад фільтрували, промивали водою та сушили, отримуючи 3-[2-(гідроксиметил)-6-метилпіримідин-4-іл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-ол-проміжний продукт 201 у вигляді кремового порошку.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 341.2$, $t_R = 1.99$ хв

Отримання проміжної сполуки 202: (13R)-4,13-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-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

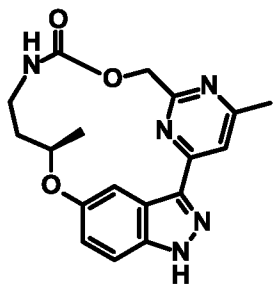


До суміші 3-[2-(гідроксиметил)-6-метилпіримідин-4-іл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-ол-проміжної сполуки 201 (361 мг, 1.06 ммоль) у N,N-диметилформаміді (8 мл) за кімнатної температури додавали карбонат цезію (689 мг, 2.12 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 20 хв і додавали [(1S)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропіл]метансульфонат-проміжний продукт 199 (383 мг, 1.27 ммоль) у N,N-диметилформаміді (2 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Додавали додаткову кількість [(1S)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропіл]метансульфонат-проміжної сполуки 199 (64 мг, 0.21 ммоль) у N,N-диметилформаміді (1 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 год., потім розбавляли ДМФА (106 мл) і додавали карбонат цезію (1.03 г, 3.18 ммоль). Реакційну суміш нагрівали за 50 °С протягом 16 год. Додавали додаткову кількість карбонату цезію (344 мг, 1.06 ммоль), і реакційну суміш нагрівали за 50 °С протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, потім розбавляли етилацетатом і водою. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 100/0 до 50/50, як елюент, отримуючи (13R)-4,13-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-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-проміжної сполуки 202 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 438.3$, $t_R = 2.57$ хв

Отримання прикладу 148: (13R)-4,13-диметил-8,14-діокса-5,10,19,20,23-

пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



5

До розчину (13R)-4,13-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-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-ону-проміжної сполуки 202 (407 мг, 0.93 ммоль) у метанолі (16 мл) і воді (2.6 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (884 мг, 4.66 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 65 °С протягом 16 год. Додавали додаткову кількість моногідрату п-толуолсульфонової кислоти (176 мг, 0.93 ммоль), і реакційну суміш нагрівали за 65 °С протягом 24 год. Реакційну суміш упарювали при зниженому тиску, потім розбавляли дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Після відділення водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок розтирали в ацетонітрилі, фільтрували, промивали ацетонітрилом і сушили з отриманням (13R)-4,13-диметил-8,14-діокса-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-ону-приклад 148 у вигляді білого порошку.

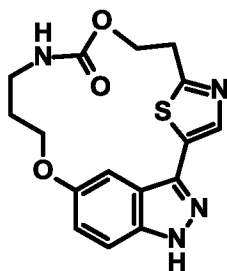
РХМС метод F: [M+H]⁺ = 354.3, t_R = 1.89 хв

рХМС метод G: [M+H]⁺ = 354.3, t_R = 1.91 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.64 (1H, m), 7.94 (1H, s), 7.91 (1H, d, J= 2.3 Гц), 7.86 (1H, m), 7.51 (1H, d, J= 8.9 Гц), 6.99 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Гц), 5.54 (1H, m), 4.95 (1H, m), 4.61 (1H, m), 3.52 (1H, m), 2.89 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.34 (1H, m), 1.39 (3H, d, J=6.1 Гц), 1.34 (1H, m) м. ч.

25

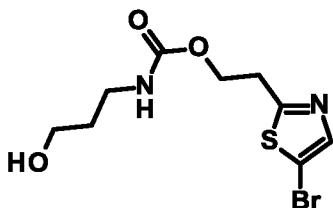
Приклад 149: 8,14-діокса-23-тіа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



30

Приклад 149 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі L.

Отримання проміжної сполуки 203: 2-(5-бромтіазол-2-іл)етил-N-(3-гідроксипропіл)карбамат



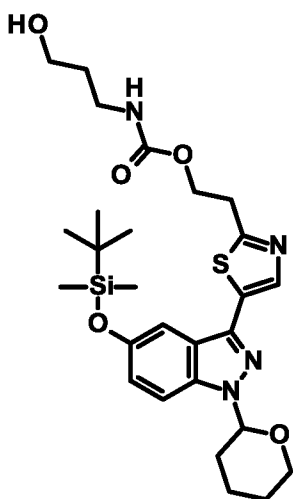
35

До розчину 4-нітрофенілхлорформіаті (266 мг, 1.32 ммоль) і піридину (0.194 мл, 2.40 ммоль) в дихлорметані (5 мл) за кімнатної температури краплинами додавали 2-(5-бромтіазол-2-іл)етанол (250 мг, 1.20 ммоль) у дихлорметані (3 мл). Реакційну суміш

перемішували за кімнатної температури протягом 1 год., потім додавали суміш 3-амінопропан-1-олу (99 мг, 1.32 ммоль) і DIPEA (0.418 мл, 2.40 ммоль) у дихлорметані (2 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Залишок розбавляли 0.5 н. водним розчином гідроксиду натрію і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали ще раз 0.5 н. водним розчином гідроксиду натрію, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші дихлорметан/етилацетат, 100/00 до 30/70, як елюент, для отримання 2-(5-бромтіазол-2-іл)етил N-(3-гідроксипропіл)карбамату-проміжного продукту 203 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 309-311$, $t_R = 1.71$ хв

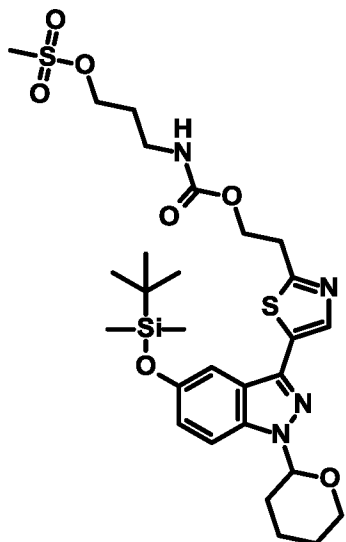
Отримання проміжної сполуки 204: 2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]тіазол-2-іл]етил-N-(3-гідроксипропіл)карбамат



До розчину трет-бутилдиметил-[1-тетрагідропіран-2-іл-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індазол-5-іл]оксисилану (409 мг, 0.89 ммоль) у 1,4-діоксані (2 мл) і воді (0.2 мл) за кімнатної температури додавали 2-(5-бромтіазол-2-іл)етил N-(3-гідроксипропіл)карбамат-проміжну сполука 203 (230 мг, 0.74 ммоль), ортофосфат калію (474 мг, 2.23 ммоль), Xphos (35 мг, 0.07 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (43 мг, 0.04 ммоль). Реакційну суміш перемішували під мікрохвильовим опроміненням за 90 °C протягом 1.5 год. Реакційну суміш розбавляли насиченим розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 100/0 до 0/100, як елюент для отримання 2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]тіазол-2-іл]етил-N-(3-гідроксипропіл)карбамат-проміжної сполуки 204 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 561.3$, $t_R = 3.23$ хв

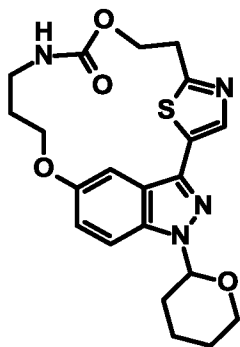
Отримання проміжної сполуки 205: 3-[2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]тіазол-2-іл]етоксикарбоніламіно]пропілметансульфонат



До розчину 2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]тіазол-2-іл]етил-N-(3-гідроксипропіл)карбамату-проміжної сполуки 204 (345 мг, 0.62 ммоль) і триетиламіну (0.172 мл, 1.23 ммоль) у дихлорметані (5 мл) за 0 °С додавали метансульфонілхлорид (0.062 мл, 0.80 ммоль) в дихлорметані (1 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з отриманням 3-[2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]тіазол-2-іл]етоксикарбоніламіно]пропілметансульфонату-проміжної сполуки 205 у вигляді жовтої олійної речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

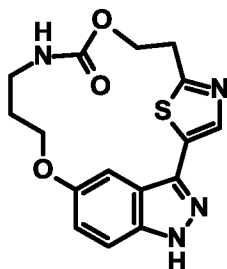
РХМС метод F: $[M+H]^+ = 639.3$, $t_R = 3.37$ хв

Отримання проміжної сполуки 206: 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-23-тіа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



До суспензії карбонату цезію (601 мг, 1.85 ммоль) у безводному N,N-диметилформаміді (155 мл) за 85 °С краплинами додавали 3-[2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]тіазол-2-іл]етоксикарбоніламіно]пропілметансульфонат-проміжну сполуку 205 (393 мг, 0.62 ммоль) у N,N-диметилформаміді (155 мл). Реакційну суміш перемішували за 85 °С протягом 2 год. Розчинник упарювали при зниженому тиску, розбавляли насиченим розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/(етилацетат/етанол 3/1), 100/0 до 60/40, як елюент, отримуючи 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокс-23-тіа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он-проміжної сполуки 206 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 429.4$, $t_R = 2.27$ хв
 Отримання прикладу 149: 8,14-діокса-23-тіа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.12,5.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



5

До розчину 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-23-тіа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону-проміжної сполуки 206 (19 мг, 0.04 ммоль) у метанолі (14 мл) і воді (2 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (42 мг, 0.22 ммоль), і реакційну суміш перемішували за 70 °С протягом 24 год. Розчинник упарювали при зниженому тиску і залишок гасили шляхом повільного додавання насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію. Залишок розбавляли етилацетатом. Фази розділяли і водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок розтирали в ацетонітрилі, фільтрували і сушили з отриманням 8,14-діокса-23-тіа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону-приклад 149 у вигляді білої твердої речовини.

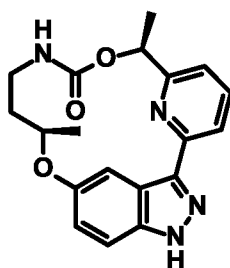
РХМС метод F: $[M+H]^+ = 345.3$, $t_R = 1.70$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 345.3$, $t_R = 1.71$ хв

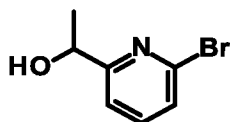
¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.23-13.23 (1H, m), 8.00-8.00 (2H, m), 7.51-7.48 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=2.3 Гц), 7.00 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 4.41 (2H, t, J=5.2 Гц), 4.34-4.29 (2H, m), 3.41-3.35 (2H, m), 3.14-3.11 (2H, m), 1.91-1.84 (2H, m) м. ч.

Приклад 150:

(7S,13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Приклад 150 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі К.
 Отримання проміжної сполуки 207: 1-(6-бром-2-піридил)етанол

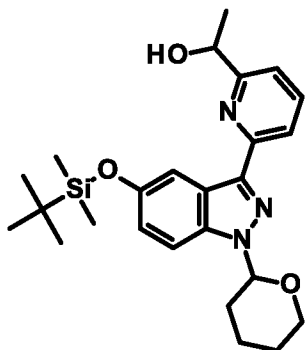


До розчину 1-(6-бром-2-піридил)етанону (6.0 г, 30.0 ммоль) у сухому метанолі (80 мл) за 0 °С невеликими порціями додавали розчин борогідрид натрію (2.30 мл, 89.9 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш гасили водою і потім обережно шляхом додавання 1М водного розчину хлороводневої кислоти. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і

упарювали з отриманням 1-(6-бром-2-піридил)етанолу-проміжної сполуки 207 у вигляді безбарвної олійної речовини.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{d}_6\text{-DMCO}$) δ 7.74 (t, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 5.5 (d), 4.67 (m, 1 H), 1.34 (d, 3 H) м. ч.

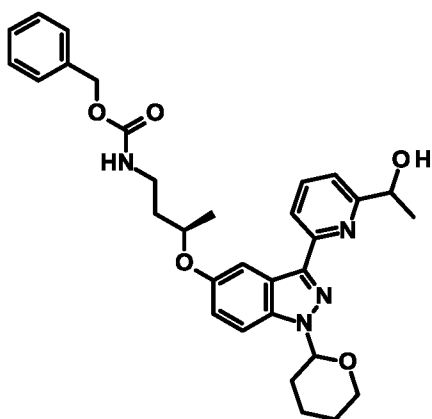
- 5 Отримання проміжної сполуки 208: 1-{6-[5-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-3-іл]піридин-2-іл}етан-1-ол



- 10 5-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}-1-(оксан-2-іл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол (2.4 г, 5.2 ммоль), 1-(6-бром-2-піридил)етанол-проміжна сполука 207 (1.0 г, 4.9 ммоль) і моногідрат фосфату калію (2.3 г, 9.9 ммоль) у суміші 1,4-діоксану (50 мл) і води (5 мл) продували азотом і потім додавали трифенілфосфан паладію (290 мг, 0.25 ммоль). Реакційну суміш нагрівали за 100 °С протягом 1 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли етилацетатом і водою. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші гептан/етилацетат, від 20/80 до 30/70, з отриманням 1-{6-[5-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-3-іл]піридин-2-іл}етан-1-ол-проміжну сполуку 208 у вигляді безбарвної олійної речовини.

- 15 ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{d}_6\text{-DMCO}$) δ δ (m, 2 H), 8.11 (d, 1 H), 7.97 (d, 1 H), 7.87 (t, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.04 (dd, 1 H), 5.88 (d, 1 H), 5.48 (d, 1 H), 4.85 (m, 1 H), 3.91/3.76 (d+m, 2 H), 2.47/2.02 (m+m, 2 H), 2.07/1.77 (m+m, 2 H), 1.5 (d, 3 H), 0.99 (s, 9 H), 0.23 (s, 6 H) м. ч.

- 25 Отримання проміжної сполуки 209: бензил [(3R)-3-({3-[6-(1-гідроксіетил)піридин-2-іл]-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-іл]окси)бутил]карбамат

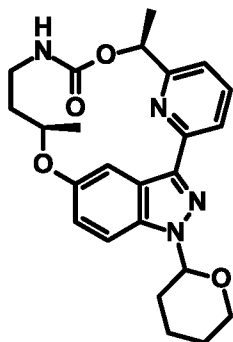


- 30 До розчину 1-{6-[5-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-3-іл]піридин-2-іл}етан-1-олу-проміжної сполуки 208 (1.84 г, 4.06 ммоль) в ацетонітрилі (81.1 мл) додавали [(1S)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропіл]метансульфонат-проміжну сполуку 199 (1.47 г, 4.87 ммоль) в ацетонітрилі (18.4 мл) і карбонат цезію (3.970 г, 12.2 ммоль) за КТ. Реакційну суміш нагрівали до 50 °С і перемішували протягом 22 год. Реакційну суміш фільтрували, а розчинник упарювали при зниженому тиску.

Залишок розподіляли між етилацетатом і водою. Після поділу водну фазу промивали етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник упарювали при зниженому тиску і до сирого продукту додавали суміш гептан/етилацетат (80/20). Осад фільтрували для отримання бензил [(3R)-3-({3-[6-(1-гідроксіетил)піридин-2-іл]-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-іл}окси)бутил] карбамату-проміжної сполуки 209 у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

¹H ЯМР (500 МГц, d6-ДМСО) δ 8.12 (d, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.88 (t, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.1 (dd, 1 H), 5.89 (d, 1 H), 5.46 (d, 1 H), 4.99/4.98 (s/s, 2 H), 4.88 (m, 1 H), 4.49 (m, 1 H), 3.91/3.76 (d+m, 2 H), 3.18 (m, 2 H), 1.87/1.79 (m+m, 2 H), 1.53 (d, 3 H), 1.32/1.31 (d/d, 3 H) м. ч.

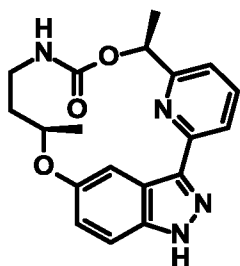
Отримання проміжної сполуки 210: (7S,13R)-7,13-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



До бензил [(3R)-3-({3-[6-(1-гідроксіетил)піридин-2-іл]-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-іл}окси)бутил]карбамату-проміжної сполуки 209 (500 мг, 0.918 ммоль) у ацетонітрилі (45 мл) додавали гідроксид калію (258 мг, 4.59 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин. Реакційну суміш фільтрували, а потім до фільтрату додавали етилацетат і воду. Після розподілу органічну фазу промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші гептан/етилацетат, 90/10 до 70/30, як елюент. Два діастереомери розділяли. Першим елюювався (7R,13R)-7,13-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он-речовина у вигляді білої твердої речовини. Другим елюювався (7S,13R)-7,13-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он-проміжний продукт 210 у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (500 МГц, d6-ДМСО) δ (m, 6 H), 8.02 (d, 1 H), 7.87 (t, 1 H), 7.81/7.8 (d/d, 1 H), 7.76/7.74 (t/t, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.02 (dd, 1 H), 5.88 (m, 1 H), 5.87 (m, 1 H), 4.55 (m, 1 H), 3.9/3.76 (m+m, 2 H), 3.54/2.82 (m+m, 2 H), 2.27/1.36 (m+m, 2 H), 1.61 (d, 3 H), 1.35 (d, 3 H) м. ч.

Отримання прикладу 150: (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.12,6.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



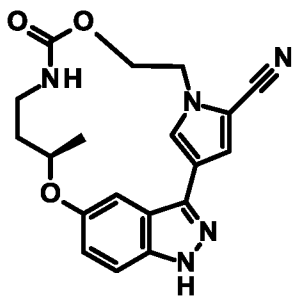
(7S,13R)-7,13-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он-проміжний продукт 210 (200 мг, 0.46 ммоль) і моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (0.407 мл, 2.291 ммоль) додавали до метанолу (33 мл) і води (4.5 мл). Реакційну суміш перемішували за 65 °С протягом 16 год. Метанол частково видаляли шляхом упарювання при зниженому тиску, і додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію. Водну фазу промивали етилацетатом. Органічну фазу промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші гептан/етилацетат, від 70/30 до 40/60, з отриманням (7S, 13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он-приклад 150 у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (500 МГц, d6-ДМСО) δ 13.21 (s, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.84 (t, 1 H), 7.8 (d, 1 H), 7.74 (dd, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 5.87 (q, 1 H), 4.54 (m, 1 H), 3.54/2.82 (m+m, 2 H), 2.28/1.35 (m+m, 2 H), 1.61 (d, 3 H), 1.34 (d, 3 H) м. ч.

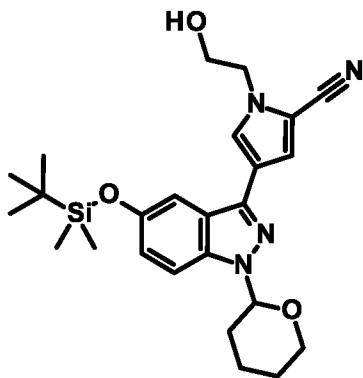
РХМС метод F: [M+H]⁺ = 353.3, t_R = 2.04 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 353.2, t_R = 2.10 хв

Приклад 151: (13R)-13-метил-9-оксо-8,14-діокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонітрил



Приклад 151 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі О. Отримання проміжної сполуки 211: 4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]-1-(2-гідроксіетил)пірол-2-карбонітрил

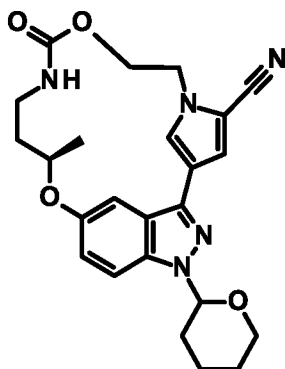


До розчину трет-бутилдиметил-[1-тетрагідропіран-2-іл-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)індазол-5-іл]оксисилану (936 мг, 2.045 ммоль), 4-бром-1-(2-гідроксіетил)пірол-2-карбонітрилу (350 мг, 1.635 ммоль) і ортофосфату калію (1.04 м, 4.905 ммоль) у 1,4-діоксані (3.5 мл) і воді (250 мкл) додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (94 мг, 0.0817 ммоль) і 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-тріізопропілбифеніл (78 мг, 0.163 ммоль). Реакційну суміш нагрівали за 100 °С протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували через набивання целіту і промивали етилацетатом. Фільтрат розбавляли водою й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію,

фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 100/0 до 50/50, як елюент для отримання 4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-1-(2-гідроксіетил)пірол-2-карбонітрилу-проміжної сполуки 211 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 467.3$, $t_R = 3.37$ хв

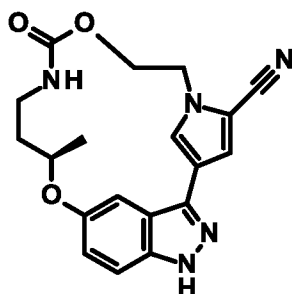
Отримання проміжної сполуки 212: (13R)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-9-оксо-8,14-діокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонітрил



До суспензії 4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]-1-(2-гідроксіетил)пірол-2-карбонітрилу-проміжної сполуки 211 (230 мг, 0.493 ммоль) і карбонату цезію (480 мг, 1.48 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл) додавали [(1S)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропіл]метансульфонат (193 мг, 0.642 ммоль). Реакційну суміш нагрівали за 50 °С протягом 4 год. Додавали додаткову кількість карбонату цезію (481 мг, 1.48 ммоль) і ацетонітрилу (200 мл). Реакційну суміш перемішували за 80 °С протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розподіляли між водою та етилацетатом. Після поділу водну фазу екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 100/0 до 70/30, як елюент, отримуючи (13R)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-9-оксо-8,14-діокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонітрил-проміжну сполуку 212 у вигляді білого порошку.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 366.3$, $t_R = 2.10$ хв

Отримання прикладу 151: (13R)-13-метил-9-оксо-8,14-діокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонітрил



До розчину (13R)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-9-оксо-8,14-діокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонітрилу-проміжної сполуки 212 (100 мг, 0.22 ммоль) у метанолі (10 мл) і воді (1.5 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (212 мг, 1.11 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 65 °С протягом 2 год. Розчинник упарювали при зниженому тиску. Залишок нейтралізували за допомогою повільного додавання насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію і розбавляли етилацетатом. Після поділу водну фазу

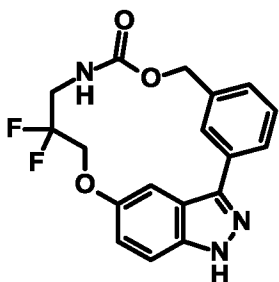
екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою і сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, від 100/0 до 50/50, як елюент. Олійний продукт кристалізували з дихлорметану з отриманням (13R)-13-метил-9-оксо-8,14-діокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонітрилу-приклад 151 у вигляді жовтого порошку.

РХМС метод F: $[M+H]^+$ = масу не знайдено, t_R = 2.03 хв

РХМС метод G: $[M+H]^+$ = 366.2, t_R = 1.96 хв

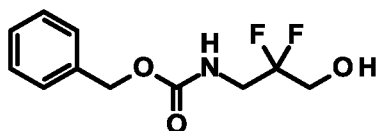
¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.85 (1H, s), 7.84 (1H, dd, J=4.3, 7.7 Гц), 7.54 (1H, d, J=1.7 Гц), 7.44-7.40 (1H, m), 7.28-7.27 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=2.3 Гц), 6.93 (1H, dd, J=2.1, 8.9 Гц), 4.68-4.59 (2H, m), 4.46-4.37 (2H, m), 4.18-4.12 (1H, m), 3.49-3.48 (1H, m), 2.96-2.88 (1H, m), 2.13 (1H, t, J=14.0 Гц), 1.38-1.35 (4H, m) м. ч.

Приклад 192: 12,12-дифтор-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Приклад 152 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С.

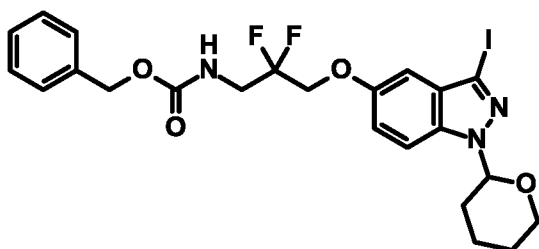
Отримання проміжної сполуки 213: бензил N-(2,2-дифтор-3-гідроксипропіл)карбамат



До розчину 3-аміно-2,2-дифторпропан-1-олу (3 г, 27.005 ммоль) у суміші 40.5 мл ТГФ і 40.5 мл води додавали гідрокарбонат натрію (4.991 г, 59.411 ммоль). Суспензію охолоджували до 0 °С і краплями додавали бензилхлорформіат (8.376 мл, 59.411 ммоль), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 год. Продукт розбавляли EtOAc, додавали водний насичений розчин NaHCO₃, і суміш екстрагували за допомогою EtOAc (x4). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували і розчинники упарювали при зниженому тиску. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюенти суміші гептан/EtOAc (від 100:0 до 75:25). Цільові фракції об'єднували і концентрували у вакуумі, отримуючи бензил (2,2-дифтор-3-гідроксипропіл)карбамат-проміжний продукт 213 у вигляді білої твердої речовини.

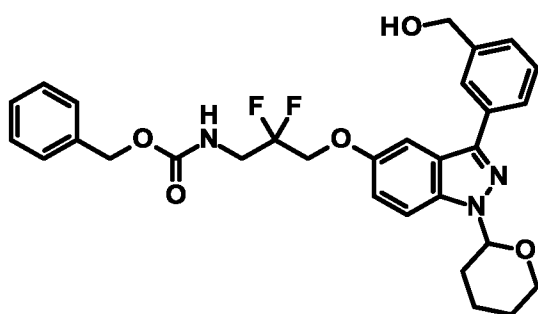
РХМС метод B: $[M+H]^+$ = 246.0, t_R = 0.526 хв

Отримання проміжної сполуки 214: бензил N-[2,2-дифтор-3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксипропіл]карбамат



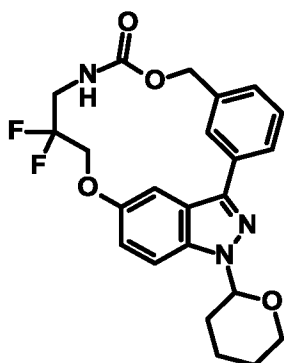
До розчину бензил (2,2-дифтор-3-гідроксипропіл)карбамату-проміжної сполуки 213 (2 г, 8.156 ммоль) у сухому ТГФ (49 мл, 6 мл/ммоль) додавали 3-йод-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол-5-ол (3.368 г, 9.787 ммоль) і трифенілфосфін (3.209 г, 12.234 ммоль), і суміш перемішували протягом 5 хв. DIAD (2.409 мл, 12.234 ммоль) краплинами додавали і реакційну суміш перемішували за 90 °С протягом 1.5 год. Суміш концентрували при зниженому тиску і сирий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюенти суміші гептан/EtOAc (від 100:0 до 80:20) з отриманням суміші 3-йод-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол-5-ола і бензил (2,2-дифтор-3-((3-йод-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол-5-іл)оксі)пропіл)карбамату. Суміш очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюенти ДХМ/EtOAc (від 100:0 до 98:2) з отриманням бензил (2,2-дифтор-3-((3-йод-1-(тетрагідро-2Н-Піран-2-іл)-1Н-індазол-5-іл)оксі)пропіл)карбамат-проміжний продукт 214 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод E: $[M+H]^+ = 572.0$, $t_R = 4.275$ хв
Отримання проміжної сполуки 215: N-[2,2-дифтор-3-[3-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксипропіл]карбамат



До розчину бензил N-[2,2-дифтор-3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксипропіл]карбамату-проміжної сполуки 214 (250 мг, 0.44 ммоль), [3-(гідроксиметил)феніл]боронової кислоти (79 мг, 0.52 ммоль) і ортофосфату калію (280 мг, 1.32 ммоль) в 1,4-діоксані (3.2 мл) і воді (1.6 мл) додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (25 мг, 0.022 ммоль) і 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-тріізопропілбіфеніл (21 мг, 0.044 ммоль). Реакційну суміш нагрівали за 100 °С протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували через набивання целіту і промивали етилацетатом. Фільтрат розбавляли водою й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 99/1 до 40/60, як елюент для отримання бензил N-[2,2-дифтор-3-[3-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксипропіл]карбамату-проміжної сполуки 215 у вигляді безбарвної олійної речовини.

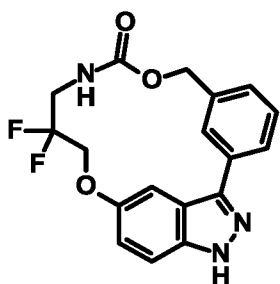
РХМС метод F: $[M+H]^+ = 552.3$, $t_R = 2.90$ хв
Отримання проміжної сполуки 216: 12,12-дифтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



До розчину бензил N-[2,2-дифтор-3-[3-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамату-проміжної сполуки 215 (243 мг, 0.44 ммоль) у сухому ацетонітрилі (28 мл) за кімнатної температури однією порцією додавали гідроксид калію (0.123 г, 2.20 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 8 годин. Реакційну суміш фільтрували, потім промивали етилацетатом і фільтрат упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/(етилацетат/етанол (3-1)), 100/0 до 80/20, як елюент, отримуючи 12,12-дифтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-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-ону-проміжної сполуки 216 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 444.3$, $t_R = 2.78$ хв

Отримання прикладу 192: 12,12-дифтор-8,14-діокса-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



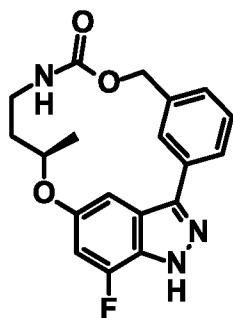
До розчину 12,12-дифтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону-проміжної сполуки 216 (65 мг, 0.15 ммоль) у дихлорметані (4 мл) додавали трифтороцтову кислоту (230 мкл, 3.0 ммоль). Реакційну суміш нагрівали за 50 °C протягом 2 год. Реакційну суміш упарювали при зниженому тиску і залишок розчиняли в етилацетаті та насиченому водному розчині бікарбонату натрію. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали водою і потім соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші дихлорметан/етанол, 100/0 до 95/5, як елюент. Отриманий продукт розтирали в дихлорметані, фільтрували та сушили, отримуючи 12,12-дифтор-8,14-діокса-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-ону-приклад 152 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 360.3$, $t_R = 2.09$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 360.2$, $t_R = 2.10$ хв

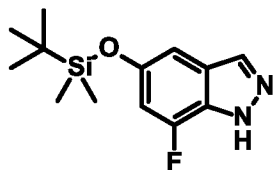
¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО, 80 °C) δ 12.93 (1H, s), 8.00-7.99 (1H, m), 7.90-7.88 (2H, m), 7.51-7.45 (3H, m), 7.31-7.28 (1H, m), 7.13-7.07 (1H, m), 5.39-5.31 (2H, m), 4.71 (2H, t, J = 16.9 Гц), 3.71-3.52 (2H, m) м. ч.

Приклад 153: (13R)-17-фтор-13-метил-8,14-діокса-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



Приклад 153 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С.

Отримання проміжної сполуки 217: трет-бутил-[(7-фтор-1H-індазол-5-іл)окси]-диметилсилан

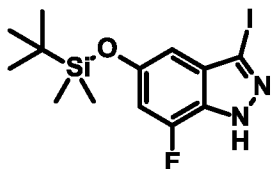


5

До розчину 7-фтор-1H-індазол-5-олу (4.858 г, 31.933 ммоль) у ДХМ (100 мл), що перемішується, додавали імідазол (2.609 г, 38.32 ммоль) з подальшим додаванням трет-бутилдиметилхлорсилану (5.295 г, 35.126 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Суміш фільтрували через шар целіту і промивали дихлорметаном. Фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням трет-бутил-[(7-фтор-1H-індазол-5-іл)окси]-диметилсилану-проміжної сполуки 217. Продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС метод В: $[M+H]^+ = 267.0$, $t_R = 1.153$ хв

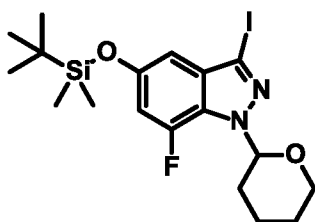
Отримання проміжної сполуки 218: трет-бутил-[(7-фтор-3-йод-1H-індазол-5-іл)окси]-диметилсилан



1-йодпіролідін-2,5-діон (7.601 г, 33.785 ммоль) у ДМФА (30 мл) додавали до розчину трет-бутил-[(7-фтор-1H-індазол-5-іл)окси]-диметилсилану-проміжної сполуки 217 (6 г, 22.523 ммоль) у ДМФА (15 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 годин. Додавали 10 % розчин тіосульфату натрію (300 мл) при 0 °С, і суміш екстрагували за допомогою EtOAc (4x200 мл). Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент суміш гептан/EtOAc (90:10) з отриманням трет-бутил-[(7-фтор-3-йод-1H-індазол-5-іл)окси]-диметилсилану-проміжної сполуки 218 у вигляді липкої прозорої смоли.

РХМС метод В: $[M+H]^+ = 392.9$, $t_R = 1.316$ хв

Отримання проміжної сполуки 219: трет-бутил-(7-фтор-3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксидиметилсилан

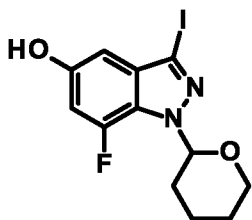


До розчину трет-бутил-[(7-фтор-3-йод-1H-індазол-5-іл)окси]-диметилсилану-проміжної сполуки 218 (5.340 г, 13.612 ммоль) у 54 мл ДХМ додавали моногідрат 4-метилбензолсульфонової кислоти (0.518 г, 2.722 ммоль) і 3,4-дигідро-2H-піран (3.734 мл, 40.836 ммоль), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (3x500 мл) і сольовим розчином (500 мл). Органічну фазу сушили над $MgSO_4$, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт н-гептан/EtOAc (від 100:0 до 90:10) як елюенти. Цільові фракції об'єднували і розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням трет-бутил-(7-фтор-3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-

5-іл)оксидиметилсилану-проміжної сполуки 219 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод В: $[M-84 + H]^+ = 392.9$, $t_R = 1.577$ хв

Отримання проміжної сполуки 220: 7-фтор-3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-ол

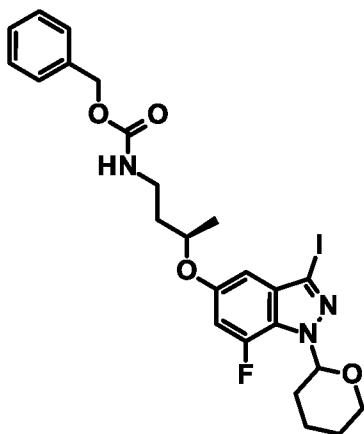


5

Трет-бутил-(7-фтор-3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксидиметилсилан-проміжну сполуку 219 (5.390 г, 11.314 ммоль) розчиняли у 35 мл ТГФ. Суміш охолоджували до 0 °С і додавали 1 М розчин ТВАФ у ТГФ (14.708 мл, 14.708 ммоль). Реакційну суміш перемішували за КТ протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С, розбавляли EtOAc і суміш промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (x3). Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням твердої речовини, яку розтирали з ДХМ з отриманням 7-фтор-3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-олу-проміжної сполуки 220 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод С: $[M+H]^+ = 363.0$, $t_R = 4.563$ хв

Отримання проміжної сполуки 221: бензил N-[(3R)-3-(7-фтор-3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксибутил]карбамат

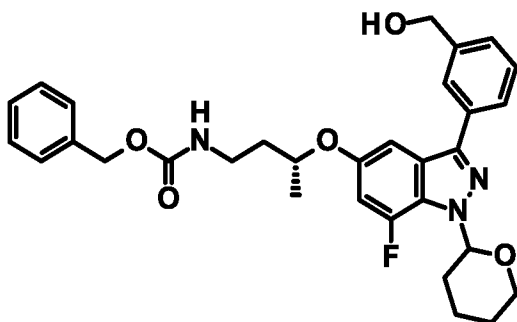


20

До розчину 7-фтор-3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-олу-проміжної сполуки 220 (700 мг, 1.93 ммоль) у N,N-диметилформаміді (8 мл) за кімнатної температури додавали карбонат цезію (942 мг, 2.90 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хв і краплинами додавали розчин [(1S)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропіл]метансульфонату (638 мг, 2.12 ммоль) у N,N-диметилформаміді (2 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 5 годин. Реакційну суміш фільтрували, промивали етилацетатом і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, від 100/0 до 80/20, як елюенти з отриманням бензил N-[(3R)-3-(7-фтор-3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксибутил]карбамат-проміжної сполуки 221 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 568.2$, $t_R = 3.30$ хв

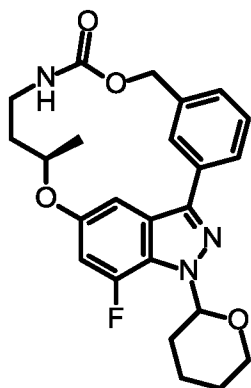
Отримання проміжної сполуки 222: бензил N-[(3R)-3-[7-фтор-3-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксибутил]карбамат



До розчину бензил N-[(3R)-3-(7-фтор-3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксибутил]карбамату-проміжної сполуки 221 (755 мг, 1.33 ммоль), [3-(гідроксиметил)феніл]боронової кислоти (241 мг, 1.60 ммоль) і ортофосфату калію (848 мг, 4.00 ммоль) в 1,4-діоксані (12 мл) і воді (2 мл) додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (76 мг, 0.066 ммоль) і 2-циклогексилфосфіно-2',4',6'-тріізопропілбіфеніл (62 мг, 0.13 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 100 °С протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували через набивання целіту і промивали етилацетатом. Фільтрат розбавляли водою й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 99/1 до 40/60, як елюент, отримуючи бензил N-[(3R)-3-[7-фтор-3-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксибутил]карбамат-проміжний продукт 222 у вигляді жовтої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 548.4$, $t_R = 3.09$ хв

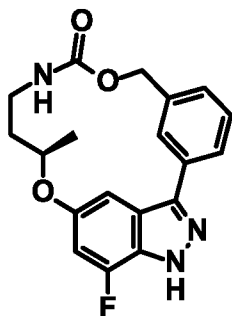
Отримання проміжної сполуки 223: (13R)-17-фтор-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Розчин бензил N-[(3R)-3-[7-фтор-3-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксибутил]карбамату-проміжної сполуки 222 (550 мг, 1.00 ммоль) і карбонату цезію (1.95 г, 6.00 ммоль) у сухому ацетонітрилі (150 мл) перемішували за 85 °С протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували, промивали етилацетатом і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/(етилацетат/етанол 3/1), 100/0 до 80/20, як елюент для отримання (13R)-17-фтор-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону-проміжної сполуки 223 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 440.3$, $t_R = 3.08$ хв

Отримання прикладу 153: (13R)-17-фтор-13-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



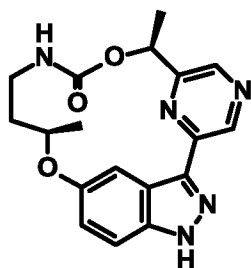
До розчину (13R)-17-фтор-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону-проміжної сполуки 223 (346 мг, 0.79 ммоль) у дихлорметані (19 мл) додавали трифтороцтову кислоту (1.20 мл, 15.8 ммоль). Реакційну суміш нагрівали за 50 °С протягом 16 год. Реакційну суміш упарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою, соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші дихлорметан/метанол, 100/0 до 95/5, як елюент. Отриманий продукт розтирали в дихлорметані, фільтрували та сушили, отримуючи (13R)-17-фтор-13-метил-8,14-діокса-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-приклад 153 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 356.2, t_R = 2.41 хв

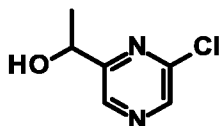
РХМС метод G: [M+H]⁺ = 356.2, t_R = 2.33 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.70 (1H, s), 7.93-7.81 (3H, m), 7.51-7.46 (1H, m), 7.33-7.29 (1H, m), 7.08 (1H, s), 6.88 (1H, dd, J = 1.3, 12.1 Гц), 5.77-5.73 (1H, m), 4.84-4.80 (1H, m), 4.62-4.54 (1H, m), 3.58-3.53 (1H, m), 2.93-2.85 (1H, m), 2.44-2.37 (1H, m), 1.41-1.38 (4H, m) м. ч.

Приклад 154: (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-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



Приклад 154 отримували відповідно до синтезу, описаного нижче.
Отримання проміжної сполуки 224: 1-(6-хлорпіразин-2-іл)етанол

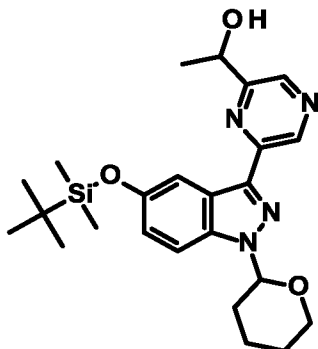


До розчину 1-(6-хлорпіразин-2-іл)етанону (1.00 г, 6.39 ммоль) у метанолі (15 мл) за 0 °С невеликими порціями додавали борогідрид натрію (725 мг, 19.2 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 0 °С протягом 3 год. До реакційної суміші додавали воду і потім 1М водний розчин хлороводневої кислоти. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом

магнію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням 1-(6-хлорпіразин-2-іл)етанолу-проміжної сполуки 224 у вигляді безбарвної олійної речовини.

¹H ЯМР (500 МГц, d6-ДМСО) δ 8.74 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 5.73 (d, 1 H), 4.79 (m, 1 H), 1.4 (d, 3 H) м. ч.

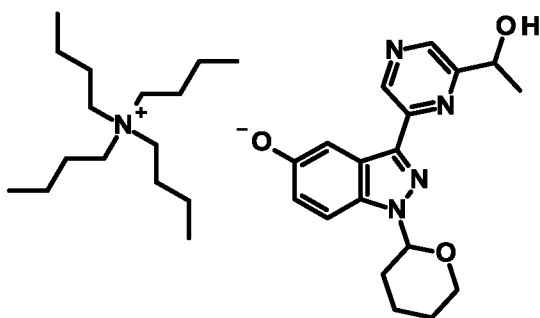
5 Отримання проміжної сполуки 225: 1-[6-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]піразин-2-іл]етанол



10 1-(6-хлорпіразин-2-іл) етанол-проміжну сполуку 224 (970 мг, 6.12 ммоль) у 1,4-діоксані (60 мл) нагрівали до 60 °С і всю нерозчинну тверду речовину відфільтровували. До фільтрату додавали воду (6 мл), трет-бутилдиметил-[1-тетрагідропіран-2-іл-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індазол-5-іл]оксисилан (3.08 г, 6.73 ммоль), карбонат калію (1.69 г, 12.2 ммоль) і на закінчення трифенілфосфан паладій (212 мг, 0.183 ммоль). Реакційну суміш продували азотом протягом 10 хв, потім нагрівали із зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 40 хв. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом, промивали водою, а потім водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші гептан/етилацетат, 80/20 до 50/50, як елюент для отримання 1-[6-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]піразин-2-іл]етанолу-проміжної сполуки 225 у вигляді коричневої олійної речовини.

25 ¹H ЯМР (500 МГц, d6-ДМСО) δ 9.19 (s, 1 H), 8.7 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.09 (dd, 1 H), 5.94 (dd, 1 H), 5.7 (d, 1 H), 4.94 (qn, 1 H), 3.93/3.78 (dt+td, 2 H), 2.48/2.05 (m+dd, 2 H), 2.09/1.79 (m+m, 2 H), 1.62 (qn, 2 H), 1.55 (d, 3 H), 0.99 (s, 9 H), 0.24/0.23 (s/s, 6 H) м. ч.

Отримання проміжної сполуки 226: сіль 3-[6-(1-гідроксіетил)піразин-2-іл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-олат тетрабутиламонію

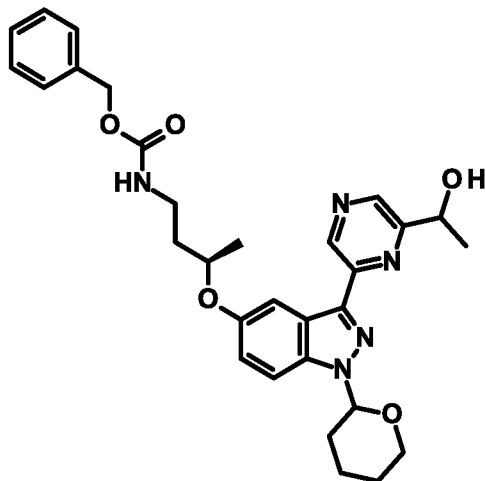


35 До розчину 1-[6-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]піразин-2-іл]етанолу-проміжної сполуки 225 (2.61 г, 5.74 ммоль) у тетрагідрофурани (15 мл) за кімнатної температури краплинами додавали 1М розчин фториду тетрабутиламонію в ТГФ (6.3 мл, 6.32 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш перемішували за 0 °С протягом 10 хв, а тверду речовину відфільтровували, потім промивали ТГФ (10 мл) і діетиловим ефіром з отриманням 3-[6-(1-гідроксіетил)піразин-2-іл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-олату тетрабутиламонія-

проміжної сполуки 226 у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Відношення основи до кислоти становить прибл. 1:2.

¹H ЯМР (500 МГц, d6-ДМСО) δ 9.1 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 7.52 (brs., 1 H), 7.39 (d, 1 H), 6.9 (dd, 1 H), 5.78 (dd, 1 H), 4.9 (q, 1 H), 3.91/3.73 (brd+td, 2 H), 2.53-1.53 (m, 6 H), 1.51 (d, 3 H) м.ч.

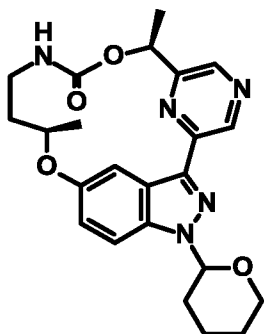
Отримання проміжної сполуки 227: бензил N-[(3R)-3-[3-[6-(1-гідроксіетил)піразин-2-іл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксибутил]карбамат



До суспензії 3-[6-(1-гідроксіетил)піразин-2-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-олату тетрабутиламонію-проміжної сполуки 226 (2.24 г, 3.96 ммоль) у N,N-диметилформаміді (20 мл) за 45 °С додавали карбонат цезію (5.21 г, 16.0 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 хв і потім додавали розчин [(1S)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропіл]метансульфонату (1.51 г, 5.00 ммоль) у N,N-диметилформаміді (5 мл). Реакційну суміш перемішували за 45 °С протягом 3 год. Теплий розчин фільтрували і фільтрат розбавляли етилацетатом, потім промивали соляним розчином. Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Тверду речовину суспендували в діетиловому ефірі, потім фільтрували і сушили з отриманням бензил N-[(3R)-3-[3-[6-(1-гідроксіетил)піразин-2-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксибутил]карбамату у вигляді суміші діастереомерів-проміжної сполуки 227 у вигляді бежевої твердої речовини.

¹H ЯМР (500 МГц, d6-ДМСО) δ 9.19 (s, 1 H), 8.7 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.41-7.19 (m, 6 H), 7.15 (dd, 1 H), 5.94 (dd, 1 H), 5.68 (d, 1 H), 4.98 (s, 2 H), 4.97 (m, 1 H), 4.51 (m, 1H), 3.92/3.78 (brd+m, 2 H), 3.18 (m, 2 H), 2.48/2.04 (m+m, 2 H), 2.08/1.78 (m+m, 2 H), 1.87/1.79 (m+m, 2 H), 1.62 (m, 2 H), 1.57 (d, 3 H), 1.31 (d, 3 H) м. ч.

Отримання проміжної сполуки 228: (7S,13R)-7,13-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-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

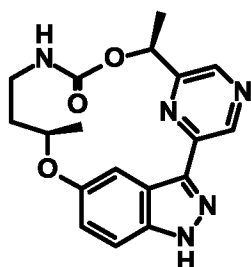


До розчину бензил N-[(3R)-3-[3-[6-(1-гідроксіетил)піразин-2-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксибутил]карбамату-проміжної сполуки 227 (1.80 г, 3.30 ммоль) у сухому

N,N-диметилформаміді (50 мл) однією порцією додавали гідроксид калію (555 мг, 9.90 ммоль) за 30 °С. Реакційну суміш перемішували за 30 °С протягом 60 хв. Тверду речовину фільтрували і промивали етилацетатом. Фільтрат розбавляли етилацетатом, промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали і розділяли на діастереомери за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші гептан/етилацетат, від 50/50 до 0/100, як елюент з отриманням (7S,13R)-7,13-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-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-ону-проміжної сполуки 228 у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (500 МГц, d6-ДМСО) δ 9.23 (d, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 7.87/7.85 (t/t, 1 H), 7.78/7.77 (d/d, 1 H), 7.72/7.71 (d/d, 1 H), 7.05 (dd, 1 H), 5.94 (q, 1 H), 5.93 (dd, 1 H), 4.56 (m, 1 H), 3.91/3.77 (dq+td, 2 H), 3.53/2.83 (m+m, 2 H), 2.48/2.05 (m+m, 2 H), 2.3/1.33 (td+td, 2 H), 2.09/1.8 (m+m, 2 H), 1.68 (d, 3 H), 1.62 (m, 2 H), 1.37 (d, 3 H) м. ч.

Отримання прикладу 154: (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-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



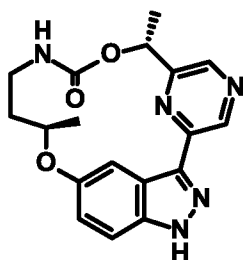
До суспензії(7S,13R)-7,13-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону-проміжної сполуки 228 (460 мг, 1.1 ммоль) у суміші метанолу (77 мл) і води (11 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (0.93 мл, 5.3 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 65 °С протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію. Метанол упарювали при зниженому тиску. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші дихлорметан/етилацетат, 90/10 до 0/100, як елюент для отримання (7S, 13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-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-ону-приклад 154 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 354.2, t_R = 2.03 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 354.3, t_R = 1.89 хв

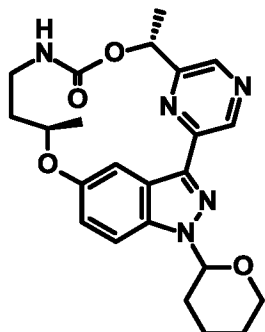
¹H ЯМР (500 МГц, d6-ДМСО) δ 13.48 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 7.85 (dd, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 6.99 (dd, 1 H), 5.94 (q, 1 H), 4.56 (m, 1 H), 3.53/2.83 (dq+td, 2 H), 2.32/1.33 (t+td, 2 H), 1.68 (d, 3 H), 1.37 (d, 3 H) м. ч.

Приклад 155: (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-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



Приклад 155 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі К.

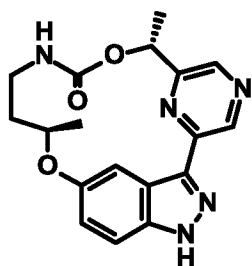
Отримання проміжної сполуки 229: (7R,13R)-7,13-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



До розчину бензил N-[(3R)-3-[3-[6-(1-гідроксіетил)піразин-2-іл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксибутил]карбамату-проміжної сполуки 227 (1.80 г, 3.30 ммоль) у сухому N,N-диметилформаміді (50 мл) однією порцією додавали гідроксид калію (555 мг, 9.90 ммоль) за 30 °С. Реакційну суміш перемішували за 30 °С протягом 60 хв. Тверду речовину фільтрували і промивали етилацетатом. Фільтрат розбавляли етилацетатом, промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали і розділяли на діастереомери за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші гептан/етилацетат, від 50/50 до 0/100, як елюент з отриманням (7R,13R)-7,13-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-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-ону-проміжної сполуки 229 у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (500 МГц, d6-ДМСО) δ 9.28/9.1 (s/s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.13/7.91 (d/d, 1 H), 7.72/7.69 (d/d, 1 H), 7.56/7.18 (t/t, 1 H), 7.06/7.04 (dd/dd, 1 H), 6.14/5.78 (q/q, 1 H), 5.93 (dd, 1 H), 4.89 (m, 1 H), 3.93/3.78 (dq+td, 2 H), 3.24/2.98 (dq+dt, 2 H), 2.46/2.03 (td+dq, 2 H), 2.07/1.78 (m+m, 2 H), 1.75/1.6 (m+m, 2 H), 1.75 (d, 3 H), 1.61 (m, 2 H), 1.5/1.4 (d/d, 3 H) м. ч.

Отримання прикладу 155: (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-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



До суспензії (7R,13R)-7,13-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-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-ону-проміжної сполуки 229 (86 мг, 0.20 ммоль) у суміші метанолу (14 мл) і води (2.0 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (190 мг, 0.98 ммоль), і реакційну суміш перемішували за 65 °С протягом 48 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію і воду. Метанол упарювали, спостерігаючи при цьому осадження твердої речовини. Тверду речовину фільтрували і сушили при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, з отриманням (7R, 13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-

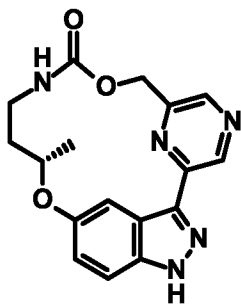
1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону-приклад 155 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 354.2$, $t_R = 2.14$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 354.3$, $t_R = 2.03$ хв

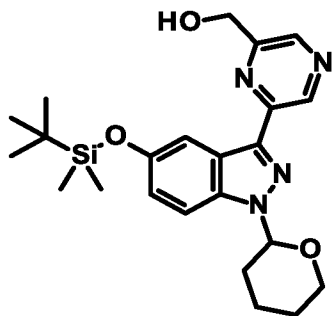
5 ^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 13.47 (s, 1 H), 9.29/9.11 (s/s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.15/7.9 (d/d, 1 H), 7.55/7.17 (dd/dd, 1 H), 7.52/7.48 (d/d, 1 H), 7/6.98 (dd/dd, 1 H), 6.13/5.78 (q/q, 1 H), 4.89/4.34 (m/m, 1 H), 3.69/3.24/2.98/2.98 (dq+dq/dq+dq, 2 H), 2.76/1.77/1.59/1.42 (dd+td/dd+td, 2 H), 1.75/1.51 (d/d, 3 H), 1.38/1.37 (d/d, 3 H) м. ч.

10 Приклад 156: (13S)-13-метил-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



15 Приклад 156 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі К.

Отримання проміжної сполуки 230: [6-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]піразин-2-іл]метанол

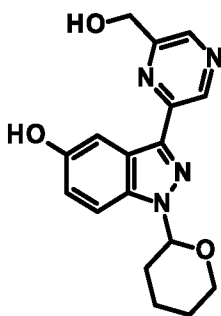


20

До розчину (6-хлорпіразин-2-іл)метанолу (200 мг, 1.66 ммоль) у 1,4-діоксані (10.8 мл) і воді (1.2 мл) за кімнатної температури додавали трет-бутилдиметил-[1-тетрагідропіран-2-іл-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індазол-5-іл]оксисилан (760 мг, 1.66 ммоль) і карбонат калію (380 мг, 2.76 ммоль). Реакційну суміш продували азотом і додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (161 мг, 0.14 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 80 °С протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували через набивання целіту і промивали етилацетатом. Фільтрат розбавляли водою й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 99/1 до 70/30, як елюент для отримання [6-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]піразин-2-іл]метанолу-проміжної сполуки 230 у вигляді жовтої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 441.3$, $t_R = 3.36$ хв

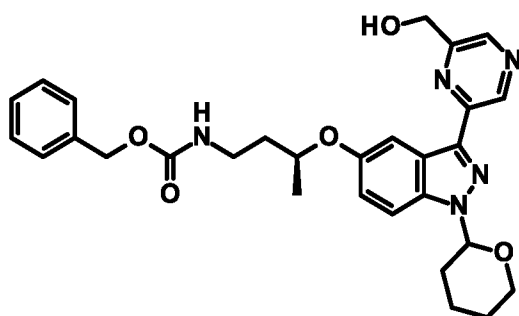
35 Отримання проміжної сполуки 231: 3-[6-(гідроксиметил)піразин-2-іл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-ол



До розчину [6-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-3-іл]піразин-2-іл]метанолу-проміжної сполуки 230 (594 г, 1.35 ммоль) у ТГФ (10 мл) за кімнатної температури краплями додавали 1.0 М розчин фториду тетрабутиламонію в ТГФ (1.48 мл, 1.48 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і перемішували протягом 20 хв. Водний шар екстрагували етилацетатом, потім об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням 3-[6-(гідроксиметил)піразин-2-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-олу-проміжної сполуки 231 у вигляді жовтої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 327.3$, $t_R = 2.01$ хв

Отримання проміжної сполуки 232: бензил N-[(3S)-3-[3-[6-(гідроксиметил)піразин-2-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксибутил]карбамат

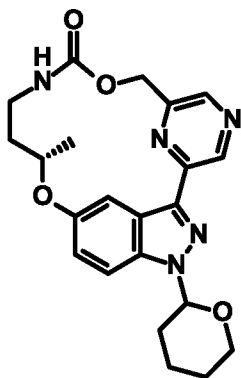


[(1R)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропіл]метансульфонат отримували за тими самими методами синтезу, що і проміжний продукт 199, виходячи з (2R)-4-амінобутан-2-олу.

До суміші 3-[6-(гідроксиметил)піразин-2-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-олу-проміжної сполуки 231 (0.414 г, 1.27 ммоль) у N,N-диметилформаміді (12 мл) додавали карбонат цезію (825 мг, 2.54 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 20 хв. Потім додавали [(1R)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропіл]метансульфонат (421 мг, 1.40 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Додавали додаткову кількість [(1R)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропіл]метансульфонату (57 мг, 0.19 ммоль), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, потім розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували й упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші дихлорметан/метанол, 100/0 до 95/5, як елюент для отримання бензил N-[(3S)-3-[3-[6-(гідроксиметил)піразин-2-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксибутил]карбамату-проміжної сполуки 232 у вигляді жовтої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 532.3$, $t_R = 2.79$ хв

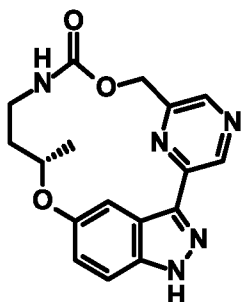
Отримання проміжної сполуки 233: (13S)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



До розчину бензил N-[(3S)-3-[3-[6-(гідроксиметил)піразин-2-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксибутил]карбамату-проміжної сполуки 232 (562 мг, 1.06 ммоль) у сухому ацетонітрилі (53 мл) за кімнатної температури однією порцією додавали гідроксид калію (297 мг, 5.30 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 4 годин. Реакційну суміш фільтрували і промивали ацетонітрилом і фільтрат упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші дихлорметан/метанол, 100/0 до 95/5, як елюент, отримуючи (13S)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-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-проміжну сполуку 233 у вигляді жовтої піни.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 424.3$, $t_R = 2.54$ хв

Отримання прикладу 156: (13S)-13-метил-8,14-діокса-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



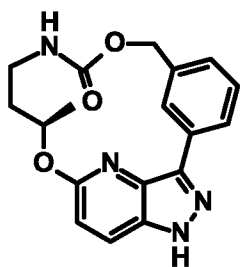
До розчину (13S)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону-проміжної сполуки 233 (183 мг, 0.43 ммоль) у метанолі (7.4 мл) і воді (1.2 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (409 мг, 2.15 ммоль), і реакційну суміш перемішували за 65 °C протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Після відділення водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок кристалізували з дихлорметану, фільтрували та сушили для отримання (13S)-13-метил-8,14-діокса-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-ону-приклад 156 у вигляді кремового порошку.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 340.2$, $t_R = 1.86$ хв

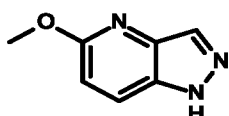
РХМС метод G: $[M+H]^+ = 340.3$, $t_R = 1.81$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.49-13.48 (1H, m), 9.27 (1H, s), 8.52 (1H, s), 7.86-7.81 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.8 Гц), 6.99 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Гц), 5.69 (1H, d, J = 15.6 Гц), 5.18-5.14 (1H, m), 4.62-4.58 (1H, m), 3.52-3.46 (1H, m), 2.95-2.87 (1H, m), 2.35-2.28 (1H, m), 1.40-1.37 (4H, m) м. ч.

Приклад 157: (13R)-13-метил-8,14-діокса-10,19,20,22-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он



- Приклад 157 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі С.
 5 Отримання проміжної сполуки 234: 5-метокси-1Н-піразоло[4,3-*b*]піридин

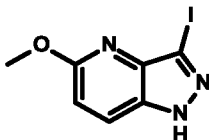


- До розчину 6-метокси-2-метилпіридин-3-аміну (4.0 г, 28.95 ммоль) в оцтовій кислоті
 10 (40 мл) за 0 °С краплями додавали розчин нітрату натрію (2.99 г, 43.42 ммоль) у воді
 (8 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 годин.
 Додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію, а реакційну суміш екстрагували
 етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію,
 15 фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за
 допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші
 циклогексан/етилацетат, від 100/0 до 80/20, як елюент для отримання 5-метокси-1Н-
 піразоло[4,3-*b*]піридину-проміжної сполуки 234 у вигляді коричневої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 150.2$, $t_R = 1.33$ хв

Отримання проміжної сполуки 235: 3-йод-5-метокси-1Н-піразоло[4,3-*b*]піридин

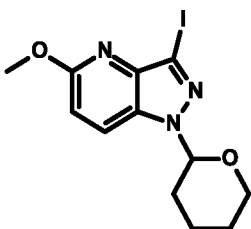
20



- До розчину 5-метокси-1Н-піразоло[4,3-*b*]піридину-проміжної сполуки 234 (1.88 г, 12.6
 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) додавали N-йодсукцинімід (3.40 г, 15.12 ммоль). Реакційну
 25 суміш нагрівали під мікрохвильовим опроміненням за 120 °С протягом 20 хв. Реакційну
 суміш розбавляли насиченим розчином тіосульфату натрію і додавали етилацетат. Після
 відділення водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили
 над безводним сульфатом магнію, фільтрували і розчинник видаляли при зниженому
 тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі,
 30 використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, від 100/0 до 70/30, як елюент для
 отримання 3-йод-5-метокси-1Н-піразоло[4,3-*b*]піридину-проміжної сполуки 235 у вигляді
 помаранчевої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 276.0$, $t_R = 2.08$ хв

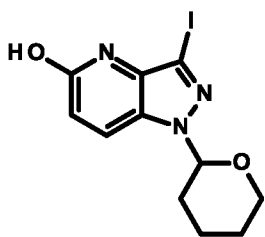
Отримання проміжної сполуки 236: 3-йод-5-метокси-1-тетрагідропіран-2-
 35 ілпіразоло[4,3-*b*]піридин



До розчину 3-йод-5-метокси-1Н-піразоло[4,3-*b*]піридину-проміжної сполуки 235 (700 мг, 2.54 ммоль) у дихлорметані (4.6 мл) додавали моногідрат 4-метилбензолсульфонової кислоти (242 мг, 1.27 ммоль) і 3,4-дигідро-2Н-піран (0.46 мл, 5.08 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію. Після відділення водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і розчинник упарювали при зниженому тиску з отриманням 3-йод-5-метокси-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[4,3-*b*]піридину-проміжної сполуки 236 у вигляді помаранчевої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 360.1$, $t_R = 2.82$ хв

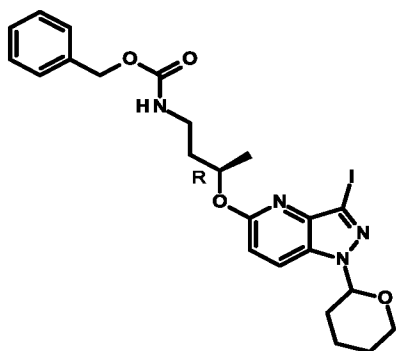
Отримання проміжної сполуки 237: 3-йод-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[4,3-*b*]піридин-5-ол



До розчину 3-йод-5-метокси-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[4,3-*b*]піридину-проміжної сполуки 236 (912 мг, 2.54 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) додавали йодид натрію (1.14 г, 7.62 ммоль) і триметилхлорсилан (0.97 мл, 7.62 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 80 °С протягом 1.5 год. Реакційну суміш розбавляли водою та етилацетатом. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/(етилацетат/етанол (3:1)), 100/0 до 30/70, як елюент. Отриманий продукт розтирали в ацетонітрилі, фільтрували і сушили з отриманням 3-йод-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[4,3-*b*]піридин-5-олу-проміжного продукту 237 у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 346.1$, $t_R = 1.74$ хв

Отримання проміжної сполуки 238: бензил N-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[4,3-*b*]піридин-5-іл)оксибутил]карбамат

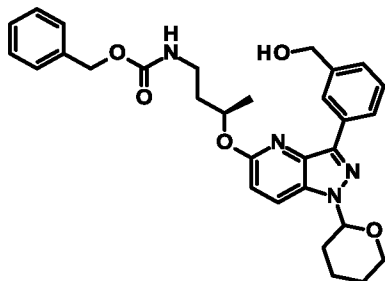


До розчину 3-йод-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[4,3-*b*]піридин-5-олу-проміжної сполуки 237 (140 мг, 0.41 ммоль) в ацетонітрилі (3.5 мл) додавали карбонат цезію (240 мг, 0.81 ммоль) і [(1S)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропіл]метансульфонат-проміжна сполука 199 (159 мг, 0.53 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 75 °С протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли етилацетатом. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням бензил N-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-

іліпіразоло[4,3-*b*]піридин-5-іл)оксибутил]карбамату-проміжного продукту 238 (у вигляді бежевої твердої речовини).

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 551.2$, $t_R = 3.17$ хв

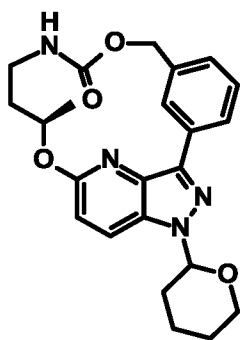
Отримання проміжної сполуки 239: бензил N-[(3R)-3-[3-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліпіразоло[4,3-*b*]піридин-5-іл]оксибутил]карбамат



До суспензії бензил N-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліпіразоло[4,3-*b*]піридин-5-іл)оксибутил]карбамату-проміжної сполуки 238 (210 мг, 0.38 ммоль) в 1,4-діоксані (2.2 мл) і воді (0.11 мл) додавали [3-(гідроксиметил)феніл]боронову кислоту (69 мг, 0.46 ммоль) і ортофосфат калію (242 мг, 1.14 ммоль). Реакційну суміш дегазували аргоном протягом 10 хв і додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (22 мг, 0.02 ммоль) і Xphos (18 мг, 0.04 ммоль). Суміш перемішували за 105 °C протягом 7 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли водою та етилацетатом. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували й упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, від 100/0 до 60/40, як елюент для отримання бензил N-[(3R)-3-[3-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліпіразоло[4,3-*b*]піридин-5-іл]оксибутил]карбамату-проміжної сполуки 239 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 531.4$, $t_R = 3.00$ хв

Отримання проміжної сполуки 240: (13R)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20,22-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он

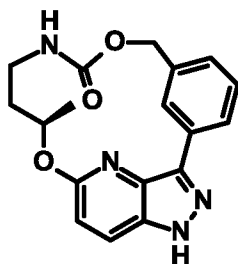


До розчину бензил N-[(3R)-3-[3-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліпіразоло[4,3-*b*]піридин-5-іл]оксибутил]карбамату-проміжної сполуки 239 (156 мг, 0.29 ммоль) у сухому ацетонітрилі (40 мл) додавали карбонат цезію (574 мг, 1.76 ммоль). Отриману в результаті суміш перемішували за 90 °C протягом 2 год. Суспензію фільтрували і солі промивали ацетонітрилом. Фільтрат упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші дихлорметан/метанол, 100/0 до 95/5, як елюент, отримуючи (13R)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20,22-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он-проміжну сполуку 240 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 423.4$, $t_R = 2.88$ хв

Отримання прикладу 157: (13R)-13-метил-8,14-діокса-10,19,20,22-

тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он



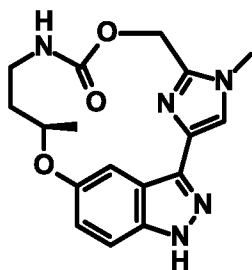
- 5 До розчину (13R)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20,22-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-ону-проміжної сполуки 240 (124 мг, 0.29 ммоль) у метанолі (5.5 мл) і воді (0.8 мл) додавали п-толуолсульфову кислоту (280 мг, 1.47 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 65 °C протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і обережно гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію, а потім додавали етилацетат. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом і органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші дихлорметан/метанол, 100/0 до 96/4, як елюент для отримання (13R)-13-метил-8,14-діокса-10,19,20,22-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-ону-приклад 157 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 339.3, t_R = 2.17 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 339.3, t_R = 2.15 хв

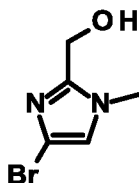
- 1¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.25 (1H, brs), 8.58 (1H, s), 8.04-7.93 (2H, m), 7.71 (1H, t, J=6.3 Гц), 7.42 (1H, t, J=7.7 Гц), 7.22-7.18 (1H, m), 6.81 (1H, d, J=9.1 Гц), 5.61-5.53 (1H, m), 5.51-5.44 (1H, m), 5.10-5.03 (1H, m), 3.43-3.36 (1H, m), 3.02-2.94 (1H, m), 2.45-2.36 (1H, m), 1.39 (3H, d, J=6.2 Гц), 1.38-1.34 (1H, m) м. ч.

Приклад 158: (12R)-4,12-диметил-7,13-діокса-4,9,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}] докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-он



Приклад 158 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі К.

Отримання проміжної сполуки 241: (4-бром-1-метилімідазол-2-іл)метанол

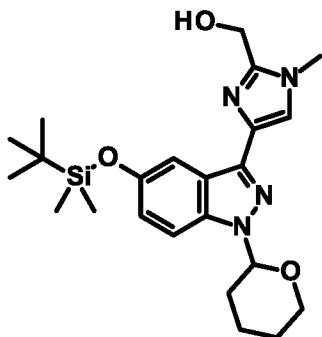


- До суспензії метил 4-бром-1-метилімідазол-2-карбоксилату (3.0 г, 13.76 ммоль) у метанолі (30 мл) за 0 °C порціями додавали борогідрид натрію (1.14 г, 30.27 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 0 °C протягом 2 год. Додавали додаткову кількість борогідриду натрію (1.14 г, 30.27 ммоль), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 год. Реакційну суміш гасили за допомогою додавання води і метанолу, і потім упарювали при зниженому тиску. Водну фазу екстрагували

етилацетатом. Органічні фази промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням (4-бром-1-метилімідазол-2-іл)метанолу-проміжної сполуки 241 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод Н: $[M+H]^+ = 191-193$, $t_R = 0.93$ хв

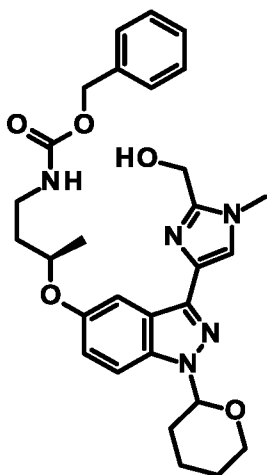
- 5 Отримання проміжної сполуки 242: [4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]-1-метилімідазол-2-іл]метанол



- 10 До розчину трет-бутилдиметил-[1-тетрагідропіран-2-іл-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)індазол-5-іл]оксисилану (753 мг, 1.64 ммоль), (4-бром-1-метилімідазол-2-іл)метанолу-проміжної сполуки 241 (250 мг, 1.31 ммоль) і ортофосфату калію (833 мг, 3.93 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) і воді (150 мкл) додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (76 мг, 0.065 ммоль) і 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-тріізопропілбіфеніл (62 мг, 0.131 ммоль). Реакційну суміш нагрівали за 100 °С протягом 1 год. Розчинник упарювали при зниженому тиску і залишок розподіляли між водою і етилацетатом. Водний шар екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 100/0 до 50/50, потім дихлорметан/метанол 90/10, отримуючи [4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]-1-метилімідазол-2-іл]метанолу-проміжну сполуку 242 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 443.3$, $t_R = 2.33$ хв

- 25 Отримання проміжної сполуки 243: бензил N-[(3R)-3-[3-[2-(гідроксиметил)-1-метилімідазол-4-іл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксибутил]карбамат

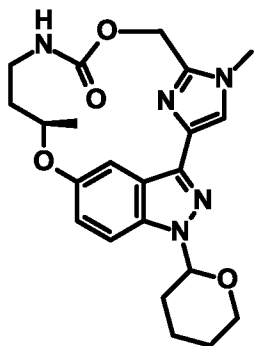


- 30 До суспензії [4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]-1-метилімідазол-2-іл]метанолу-проміжної сполуки 242 (100 мг, 0.226 ммоль) і карбонату цезію (220 мг, 0.678 ммоль) в ацетонітрилі (30 мл) додавали [(1s)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропіл]метансульфонат (88 мг, 0.294 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 50 °С протягом 16 год. Додавали додаткову кількість карбонату цезію (220 мг, 0.678 ммоль), і суміш перемішували за 60 °С протягом 16 год. Розчинник упарювали при зниженому тиску. Залишок розподіляли між водою та

етилацетатом. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і розчинник упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, від 100/0 до 70/30, як елюент для отримання бензил N-[(3R)-3-[3-[2-(гідроксиметил)-1-метилімідазол-4-іл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксибутил]карбамату-проміжної сполуки 243 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 534.4$, $t_R = 2.08$ хв

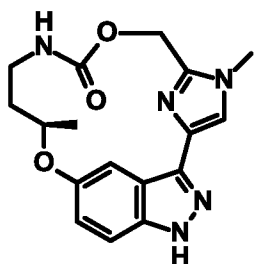
Отримання проміжної сполуки 244: (12R)-4,12-диметил-18-(оксан-2-іл)-7,13-діокса-4,9,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}] докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-он



До розчину бензил N-[(3R)-3-[3-[2-(гідроксиметил)-1-метилімідазол-4-іл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксибутил]карбамату-проміжної сполуки 243 (200 мг, 0.375 ммоль) у ацетонітрилі (20 мл) додавали гідроксид калію (105 мг, 1.87 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Розчинник упарювали при зниженому тиску і залишок розчиняли в етилацетаті і промивали водою. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші дихлорметан/метанол, 100/0 до 90/10, як елюент, отримуючи (12R)-4,12-диметил-18-(оксан-2-іл)-7,13-діокса-4,9,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}] докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-он-проміжної сполуки 244 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 426.3$, $t_R = 2.16$ хв

Отримання прикладу 158: (12R)-4,12-диметил-7,13-діокса-4,9,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}] докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-он



До розчину (12R)-4,12-диметил-18-(оксан-2-іл)-7,13-діокса-4,9,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}] докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-ону-проміжної сполуки 244 (56 мг, 0.13 ммоль) в метанолі (5 мл) і воді (0.5 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (125 мг, 0.66 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 65 °С протягом 2 год. Розчинник упарювали при зниженому тиску і залишок нейтралізували шляхом повільного додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Залишок розбавляли етилацетатом. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою і сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою

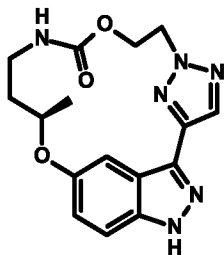
препаративної ТШХ, використовуючи суміші дихлорметан/метанол, від 100/0 до 95/5, як елюент для отримання (12R)-4,12-диметил-7,13-діокса-4,9,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}] докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-ону-приклад 158 у вигляді кремового порошку.

5 РХМС метод F: $[M+H]^+ = 342.3$, $t_R = 1.67$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 342.3$, $t_R = 1.73$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12.6-12.4 (1H; m), 8.32 (1H, d, J=2.3 Гц), 7.88-7.85 (1H, m), 7.42 (1H, s), 7.32-7.29 (1H, m), 6.85 (1H, dd, J=2.5, 8.9 Гц), 5.48 (1H, d, J=14.8 Гц), 5.01-4.96 (1H, m), 4.62-4.52 (1H, m), 3.63-3.62 (3H, m), 2.91-2.78 (1H, m), 2.45-2.38 (1H, m), 1.39 (3H, d, J=5.9 Гц), 1.27-1.24 (2H, m) м. ч.

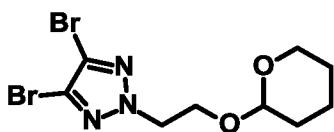
10 Приклад 159: (13R)-13-метил-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он



15

Приклад 159 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі О.

Отримання проміжної сполуки 245: 4,5-дибром-2-(2-тетрагідропіран-2-ілоксіетил)тріазол



20

До розчину 4,5-дибром-2H-тріазолу (3.40 г, 15.0 ммоль) в N,N-диметилформаміді (100 мл), охолоджену до -10 °С додавали карбонат калію (4.14 г, 30.0 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 15 хв. Краплинами додавали 2-(2-брометокси)тетрагідропіран (3.44 г, 16.50 ммоль) у N,N-диметилформаміді (10 мл), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 год. Реакційну суміш гасили додаванням води, потім екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші гептан/етилацетат, 90/10 до 80/20, як елюент, отримуючи 4,5-дибром-2-(2-тетрагідропіран-2-ілоксіетил)тріазол-проміжний продукт 245 у вигляді безбарвної рідини.

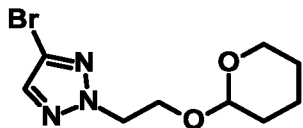
25

30

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 356.1$, $t_R = 2.69$ хв

Отримання проміжної сполуки 246: 4-бром-2-(2-тетрагідропіран-2-ілоксіетил)тріазол

35



До розчину 4,5-дибром-2-(2-тетрагідропіран-2-ілоксіетил)тріазолу-проміжної сполуки 245 (1.90 г, 5.35 ммоль) у ТГФ (50 мл), охолоджену до -20 °С, краплинами додавали 2М розчин хлориду ізопропілмагнію в ТГФ (3.20 мл, 6.42 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год., а потім розбавляли насиченим розчином хлориду амонію. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші

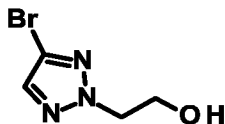
40

45

гептан/етилацетат, від 100/0 до 90/10, як елюенти з отриманням 4-бром-2-(2-тетрагідропіран-2-ілоксіетил)тріазолу-проміжної сполуки 246 у вигляді безбарвної рідини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 276-278$, $t_R = 2.34$ хв

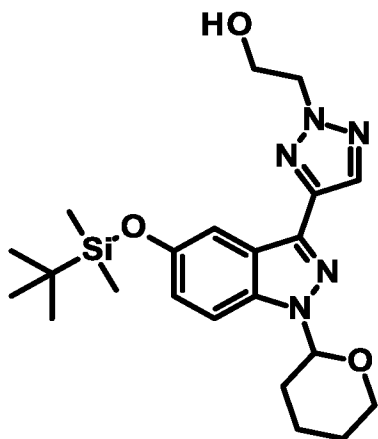
5 Отримання проміжної сполуки 247: 2-(4-бромтріазол-2-іл)етанол



10 До розчину 4-бром-2-(2-тетрагідропіран-2-ілоксіетил)тріазолу-проміжної сполуки 246 (2.45 г, 8.88 ммоль) у ТГФ (70 мл), охолоджену до 0 °С, додавали 4М розчин хлороводню в 1,4-діоксані (6.66 мл, 26.61 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 24 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш гептан/етилацетат 70/30 як елюент з отриманням 2-(4-бромтріазол-2-іл)етанолу-проміжного продукту 247 у вигляді безбарвної рідини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 192-194$, $t_R = 1.20$ хв

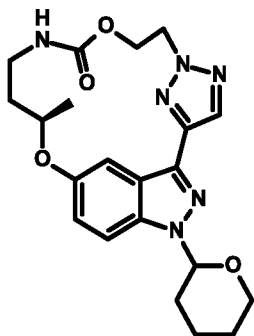
20 Отримання проміжної сполуки 248: 2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]тріазол-2-іл] етанол



25 До розчину 2-(4-бромтріазол-2-іл)етанолу-проміжної сполуки 247 (420 мг, 2.18 ммоль) у 1,4-діоксані (70 мл) і воді (7 мл) додавали трет-бутилдиметил-[1-тетрагідропіран-2-іл-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індазол-5-іл]оксисилан (1.20 г, 2.62 ммоль) і ортофосфат калію (1.39 г, 6.56 ммоль). Розчин продували аргоном і додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (126 мг, 0.11 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 90 °С протягом 16 год. Розчинник упарювали при зниженому тиску і залишок розбавляли водою і етилацетатом. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш гептан/етилацетат 80/20 як елюент для отримання 2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]тріазол-2-іл] етанолу-проміжної сполуки 248 у вигляді блідо-коричневої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 444.3$, $t_R = 3.28$ хв

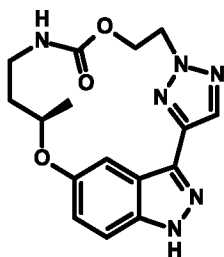
40 Отримання проміжної сполуки 249: (13R)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он



До суспензії 2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]тріазол-2-іл]етанолу-проміжної сполуки 248 (480 мг, 1.08 ммоль) і карбонату цезію (1.05 г, 3.24 ммоль) в ацетонітрилі (25 мл) додавали розчин [(1S)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропіл]метансульфонату (391 мг, 1.29 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл). Отриману в результаті суміш перемішували за 50 °С протягом 16 год. Додавали додаткову кількість ацетонітрилу (25 мл) і карбонату цезію (1.05 г, 3.24 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 70 °С протягом 3 год. Реакційну суміш фільтрували для видалення солей і промивали ацетонітрилом. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші гептан/етилацетат, 70/30 до 60/40, як елюент, отримуючи (13R)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он-проміжну сполуку 249 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 427.3$, $t_R = 2.50$ хв

Отримання прикладу 159: (13R)-13-метил-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он



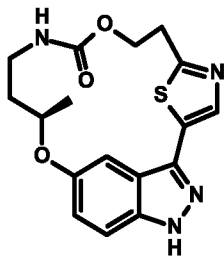
До розчину (13R)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-ону-проміжної сполуки 249 (100 мг, 0.23 ммоль) у метанолі (14 мл) і воді (2 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (222 мг, 1.17 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 65 °С протягом 16 год. Розчинник частково видаляли при зниженому тиску і додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і розчинник упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші дихлорметан/метанол, 100/0 до 95/5, як елюент. Отриманий продукт перекристалізували з ацетонітрилу, фільтрували та сушили, отримуючи (13R)-13-метил-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он-приклад 159 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 343.3$, $t_R = 1.89$ хв

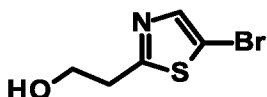
РХМС метод G: $[M+H]^+ = 343.3$, $t_R = 1.90$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.12 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.64 (1H, t, J=6.0 Гц), 7.53-7.44 (2H, m), 6.96 (1H, dd, J=2.0, 9.0 Гц), 4.90-4.84 (1H, m), 4.78-4.72 (2H, m), 4.62-4.56 (1H, m), 4.34-4.27 (1H, m), 3.42-3.29 (1H, m), 2.96-2.89 (1H, m), 2.13-2.06 (1H, m), 1.38-1.34 (4H, m) м. ч.

Приклад 160: (13R)-13-метил-8,14-діокса-23-тіа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,15,17,21-гексаен-9-он



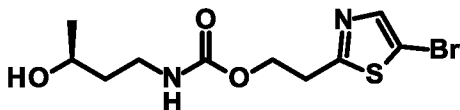
Приклад 160 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі L.
 5 Отримання проміжної сполуки 250: 2-(5-бромтіазол-2-іл)етанол



До розчину етил 2-(5-бромтіазол-2-іл)ацетату (1.50 г, 6.00 ммоль) у ТГФ (20 мл),
 10 охолоджену до 0 °С, додавали розчин борогідриду натрію (340 мг, 9.00 ммоль) в
 етанолі (4 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 48
 годин. Реакційну суміш гасили додаванням води за 0 °С, і суміш екстрагували
 етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над
 15 безводним сульфатом магнію, фільтрували і розчинник упарювали при зниженому тиску.
 Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі,
 використовуючи суміші гептан/етилацетат, від 100/0 до 50/50, як елюент, отримуючи 2-
 (5-бромтіазол-2-іл)етанол-проміжний продукт 250 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 208-210$, $t_R = 1.46$ хв

Отримання проміжної сполуки 251: 2-(5-бромтіазол-2-іл)етил N-[(3S)-3-
 20 гідроксибутил]карбамат

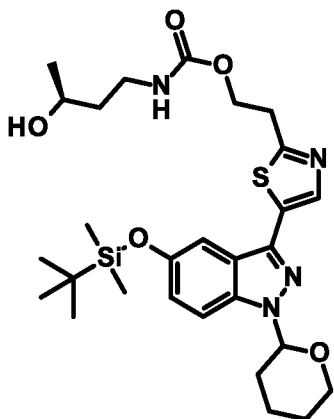


До розчину 4-нітрофенілхлорформіату (480 мг, 2.38 ммоль) і піридину (0.35 мл, 4.32
 25 ммоль) у дихлорметані (5 мл) краплями додавали розчин 2-(5-бромтіазол-2-
 іл)етанолу-проміжної сполуки 250 (450 мг, 2.16 ммоль) у дихлорметані (3 мл). Реакційну
 суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 годин. Потім додавали розчин
 (2S)-4-амінобутан-2-олу (210 мг, 2.38 ммоль) і DIPEA (0.75 мл, 4.32 ммоль) у
 30 дихлорметані (3 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом
 16 годин. Реакційну суміш розбавляли 0.5 М водним розчином гідроксиду натрію і
 екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари знову промивали 0.5 М водним
 розчином гідроксиду натрію, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і
 упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на
 35 силікагелі, використовуючи суміші дихлорметан/етилацетат, 100/0 до 20/80, як елюент,
 для отримання 2-(5-бромтіазол-2-іл)етил N-[(3S)-3-гідроксибутил]карбамату-проміжного
 продукту 251 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 325.1$, $t_R = 1.75$ хв

Отримання проміжної сполуки 252: 2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-
 тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]тіазол-2-іл]етил-N-[(3S)-3-гідроксибутил]карбамат

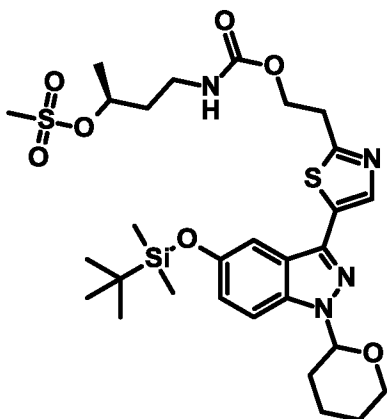
40



До розчину 2-(5-бромтіазол-2-іл)етил, N-[(3S)-3-гідроксибутил]карбамату-проміжної
 5 сполуки 251 (350 мг, 1.08 ммоль) у 1,4-діоксані (10 мл) і воді (1 мл) додавали трет-
 бутилдиметил-[1-тетрагідропіран-2-іл-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-
 іл)індазол-5-іл]оксисилан (600 мг, 1.30 ммоль) і ортофосфат калію (690 мг, 3.25 ммоль).
 Розчин продували азотом і потім додавали XPhos (52 мг, 0.11 ммоль) і
 тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (63 мг, 0.05 ммоль). Реакційну суміш перемішували
 10 під мікрохвильовим опроміненням за 90 °С протягом 1.5 год. Реакційну суміш
 розбавляли соляним розчином і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари
 сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і розчинник видаляли при
 зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі,
 використовуючи суміші гептан/етилацетат, 100/0 до 30/70, як елюент, для отримання 2-
 15 [5-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]тіазол-2-іл]етил
 N-[(3S)-3-гідроксибутил]карбамат-проміжну сполуку 252 у вигляді безбарвної олійної
 речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 575.4$, $t_R = 3.32$ хв

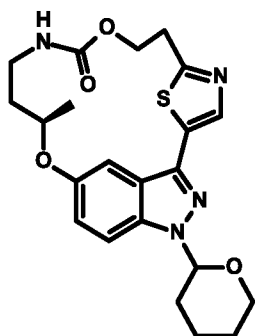
Отримання проміжної сполуки 253: [(1S)-3-[2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-
 тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]тіазол-2-іл]етоксикарбоніламіно]-1-
 20 метилпропіл]метансульфонат



До розчину 2-[5-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-
 25 іл]тіазол-2-іл]етил N-[(3S)-3-гідроксибутил]карбамату-проміжної сполуки 252 (530 мг,
 0.92 ммоль) і тріетиламіну (0.26 мл, 1.84 ммоль) у дихлорметані (8 мл), охолоджену
 до 0 °С, додавали метансульфонілхлорид (0.09 мл, 1.20 ммоль) у дихлорметані (2 мл).
 Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційну
 суміш розбавляли соляним розчином і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні
 30 шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію,
 фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням [(1S)-3-[2-[5-[5-
 [трет-бутил(диметил)силіал]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]тіазол-2-
 іл]етоксикарбоніламіно]-1-метилпропіл]метансульфонату-проміжної сполуки 253 у
 вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 653.5$, $t_R = 3.45$ хв

Отримання проміжної сполуки 254: (13R)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-23-тіа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,15,17,21-гексаен-9-он

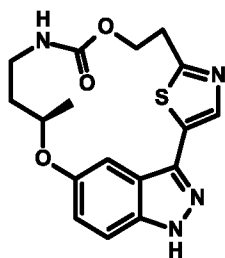


5

До розчину [(1S)-3-[2-[5-[5-трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]тіазол-2-іл]етоксикарбоніламіно]-1-метилпропіл]метансульфонату-проміжної сполуки 253 (500 мг, 0.77 ммоль) у сухому N,N-диметилформаміді (195 мл) за 80 °C протягом 2 год. краплинами додавали розчин карбонату цезію (750 мг, 2.30 ммоль) у сухому N,N- диметилформаміді (190 мл). Реакційну суміш перемішували за 80 °C протягом 1 год. Розчинник упарювали при зниженому тиску і залишок розбавляли соляним розчином і етилацетатом. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і розчинник упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші дихлорметан/етилацетат, від 100/0 до 20/80, як елюенти, з отриманням (13R)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-23-тіа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,15, 17,21-гексаен-9-ону-проміжної сполуки 254 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 443.4$, $t_R = 2.43$ хв

Отримання прикладу 160: (13R)-13-метил-8,14-діокса-23-тіа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,15,17,21-гексаен-9-он



25

До розчину (13R)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-23-тіа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,15,17,21-гексаен-9-ону-проміжної сполуки 254 (44 мг, 0.10 ммоль) у метанолі (7 мл) і воді (1 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (95 мг, 0.50 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 70 °C протягом 24 год. Розчинник частково видаляли при зниженому тиску і додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розтирали в діізопропіловому ефірі, фільтрували і сушили з отриманням (13R)-13-метил-8,14-діокса-23-тіа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,15,17,21-гексаен-9-ону-приклад 160 у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

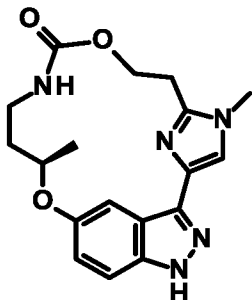
РХМС метод F: $[M+H]^+ = 359.3$, $t_R = 1.87$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 359.3$, $t_R = 1.87$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.22 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.92 (1H, dd, J=4.4, 8.2 Гц), 7.50-7.47 (1H, m), 7.39 (1H, d, J=2.5 Гц), 6.97 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Гц), 4.71-4.61 (2H, m), 4.14-4.08 (1H, m), 3.61-3.53 (1H, m), 3.41-3.34 (2H, m), 2.93-2.86 (1H, m), 2.08-2.08 (1H,

m), 1.41-1.38 (4H, m) м. ч.

Приклад 161: (13R)-4,13-диметил-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он

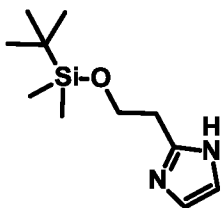


5

Приклад 161 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі L.

Отримання проміжної сполуки 255: трет-бутил-[2-(1H-імідазол-2-іл)етокси]-диметилсилан

10



До розчину 2-(1H-імідазол-2-іл)етанолу (1.2 г, 10.7 ммоль) у N,N-диметилформаміді (11.5 мл) за кімнатної температури додавали імідазол (1.09 г, 16.05 ммоль) і трет-бутилдиметилсилілхлорид (1.61 г, 10.7 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційну суміш виливали у воду (150 мл) і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали 10 % водним розчином хлориду літію, водою і сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням трет-бутил-[2-(1H-імідазол-2-іл)етокси]-диметилсилан-проміжної сполуки 255 у вигляді жовтої олійної речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

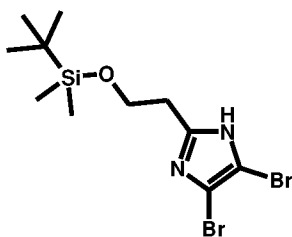
15

20

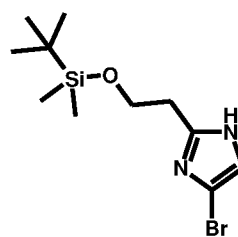
РХМС метод F: $[M+H]^+ = 227.3$, $t_R = 1.64$ хв

Отримання проміжних сполук 256A і 256B: трет-бутил-[2-(4,5-дибром-1H-імідазол-2-іл)етокси]-диметилсилан і 2-(4-бром-1H-імідазол-2-іл) етокси-трет-бутилдиметилсилан

25



Проміжна сполука 256A



Проміжна сполука 256B

До суспензії трет-бутил-[2-(1H-імідазол-2-іл)етокси]-диметилсилану-проміжної сполуки 255 (2.379 г, 10.52 ммоль) у ТГФ (350 мл) за кімнатної температури додавали N-бромсукцинімід (1.955 г, 11.05 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хв. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 100/0 до 95/5, як елюент, для отримання двох різних продуктів:

30

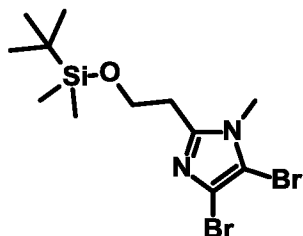
35

трет-бутил-[2-(4,5-дибром-1H-імідазол-2-іл)етокси]-диметилсилану-проміжної сполуки

256A у вигляді безбарвної олійної речовини; РХМС метод F: $[M+H]^+ = 383.1-385.1-387.0$, $t_R = 3.00$ хв,

і 2-(4-бром-1Н-імідазол-2-іл)етокси-трет-бутилдиметилсилану-проміжної сполуки 256B у вигляді безбарвної олійної речовини; РХМС метод F: $[M+H]^+ = 305.1-307.1$, $t_R = 2.34$ хв

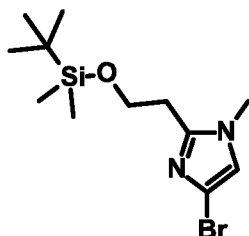
Отримання проміжної сполуки 257: трет-бутил-[2-(4,5-дибром-1-метилімідазол-2-іл)етокси]диметилсилан



До суспензії трет-бутил-[2-(4,5-дибром-1Н-імідазол-2-іл)етокси]-диметилсилану-проміжної сполуки 256A (600 мг, 1.56 ммоль) у N,N-диметилформаміді (2.5 мл) за кімнатної температури додавали карбонат калію (473 мг, 3.43 ммоль) з подальшим додаванням йодметану (0.11 мл, 1.87 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням трет-бутил-[2-(4,5-дибром-1-метилімідазол-2-іл)етокси]-диметилсилану-проміжної сполуки 257 у вигляді жовтої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 397.0-399.1-401.0$, $t_R = 3.24$ хв

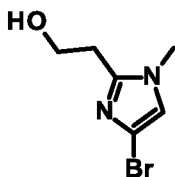
Отримання проміжної сполуки 258: 2-(4-бром-1-метилімідазол-2-іл)етокси-трет-бутилдиметилсилан



До дегазованого розчину трет-бутил-[2-(4,5-дибром-1-метилімідазол-2-іл)етокси]-диметилсилану-проміжній сполуці 257 (614 мг, 1.54 ммоль) у сухому ТГФ (24 мл) за -78°C , додавали 2.5 М розчин n-BuLi в ТГФ (0.6 мл, 1.54 ммоль). Реакційну суміш перемішували за -78°C протягом 30 хв. Реакційну суміш гасили додаванням води і нагрівали до кімнатної температури. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням 2-(4-бром-1-метилімідазол-2-іл)етокси-трет-бутилдиметилсилану-проміжної сполуки 258 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 319.2-321.2$, $t_R = 2.70$ хв

Отримання проміжної сполуки 259: 2-(4-бром-1-метилімідазол-2-іл)етанол

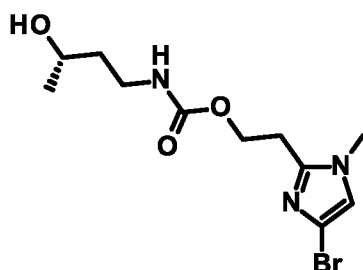


До розчину 2-(4-бром-1-метилімідазол-2-іл)етокси-трет-бутилдиметилсилану-

проміжної сполуки 258 (300 мг, 0.94 ммоль) у ТГФ (4 мл) за кімнатної температури краплями додавали 1 М розчин фториду тетрабутиламонію в ТГФ (1.03 мл, 1.03 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 6 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і перемішували протягом 20 хв. Водну фазу екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші дихлорметан/метанол, 100/0 до 95/5, як елюент, для отримання 2-(4-бром-1-метилімідазол-2-іл)етанолу-проміжної сполуки 259 у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.78 (1H, s), 4.02 (2H, t, J = 5.6 Гц), 3.89 (1H, br. s), 3.57 (3H, s), 2.83 (2H, t, J = 5.8 Гц) м. ч.

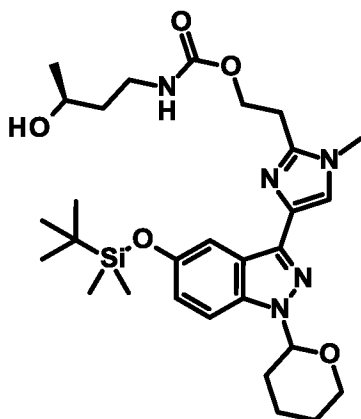
Отримання проміжної сполуки 260: 2-(4-бром-1-метилімідазол-2-іл)етил-N-[(3S)-3-гідроксибутил]карбамат



До розчину 4-нітрофенілхлорформіату (137 мг, 0.68 ммоль) і піридину (0.10 мл, 1.24 ммоль) у дихлорметані (2.5 мл) за кімнатної температури краплями додавали 2-(4-бром-1-метилімідазол-2-іл)етанол-проміжну сполуку 259 (128 мг, 0.62 ммоль) у дихлорметані (1.5 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 годин. Додавали суміш (2S)-4-амінобутан-2-олу (60 мг, 0.68 ммоль) і DIPEA (0.21 мл, 1.24 ммоль) у дихлорметані (1 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли 0.5 н. водним розчином гідроксиду натрію і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали 0.5 н. водним розчином гідроксиду натрію і сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші дихлорметан/етилацетат, 100/0 до 30/70, як елюент, отримуючи 2-(4-бром-1-метилімідазол-2-іл)етил N-[(3S)-3-гідроксибутил]карбамат-проміжний продукт 260 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 320.1\text{--}322.1$, $t_R = 1.17$ хв

Отримання проміжної сполуки 261: 2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]-1-метилімідазол-2-іл]етил-N-[(3S)-3-гідроксибутил]карбамат

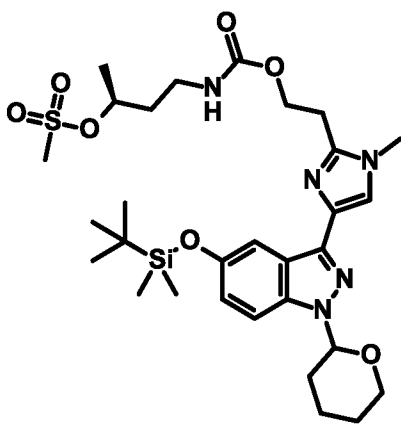


До дегазованого розчину 2-(4-бром-1-метилімідазол-2-іл)етил-N-[(3S)-3-гідроксибутил]карбамату-проміжної сполуки 260 (102 мг, 0.32 ммоль), трет-

бутилдиметил-[1-тетрагідропіран-2-іл-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індазол-5-іл]оксисилану (175 мг, 0.38 ммоль) і ортофосфату калію (204 мг, 0.96 ммоль) у 1,4-діоксані (2.7 мл) і воді (0.1 мл) додавали тетракис(трифенілфосфін)паладій(0) (19 мг, 0.016 ммоль) і 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-тріізопропілбіфеніл (15 мг, 0.032 ммоль). Реакційну суміш нагрівали за 125 °С протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували через набивання целіту і промивали етилацетатом. Фільтрат розбавляли водою й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші дихлорметан/метанол, 100/0 до 98/2, як елюент, для отримання 2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]-1-метилімідазол-2-іл]етил N-[(3S)-3-гідроксибутил]карбамату-проміжної сполуки 261 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 572.4$, $t_R = 2.28$ хв

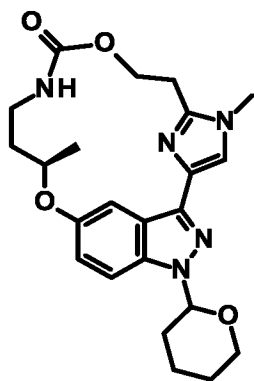
Отримання проміжної сполуки 262: [(1S)-3-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]-1-метилімідазол-2-іл]етоксикарбоніламіно]-1-метилпропіл]метансульфонат



До розчину 2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]-1-метилімідазол-2-іл]етил N-[(3S)-3-гідроксибутил]карбамату-проміжної сполуки 261 (112 мг, 0.20 ммоль) і тріетиламіну (56 мкл, 0.40 ммоль) у дихлорметані (2.2 мл) за 0 °С краплями додавали метансульфонілхлорид (20 мкл, 0.26 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували дихлорметаном. Об'єднану органіку промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням [(1S)-3-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]-1-метилімідазол-2-іл]етоксикарбоніламіно]-1-метилпропіл]метансульфонату-проміжної сполуки 262 у вигляді безбарвної олійної речовини.

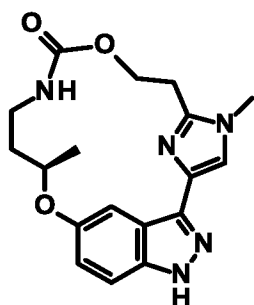
РХМС метод F: $[M+H]^+ = 650.4$, $t_R = 2.53$ хв

Отримання проміжної сполуки 263: (13R)-4,13-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



До суспензії карбонату цезію (112 мг, 0.34 ммоль) у безводному N,N-диметилформаміді (6 мл) за 60 °С краплинами додавали [(1S)-3-[2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]-1-метилимідазол-2-іл]етоксикарбоніламіно]-1-метилпропіл]метансульфонат-проміжна сполука 262 (75 мг, 0.11 ммоль) у N,N- диметилформаміді (3 мл). Реакційну суміш перемішували за 60 °С протягом 2 год. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, потім фільтрували через прокладку целіту і промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/(етилацетат/етанол (3/1)), 100/0 до 60/40, як елюент, отримуючи (13R)-4,13-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он-проміжну сполуку 263 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 440.3$, $t_R = 1.71$ хв
Отримання прикладу 161: (13R)-4,13-диметил-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



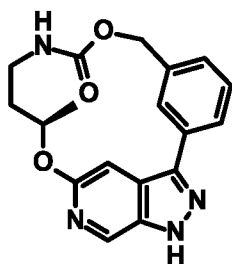
До розчину (13R)-4,13-диметил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону-проміжної сполуки 263 (38 мг, 0.086 ммоль) у метанолі (6 мл) і воді (0.8 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (82 мг, 0.43 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 65 °С протягом 22 год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували й упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною ТШХ на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан/метанол 90/10 як елюент для отримання (13R)-4,13-диметил-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону-приклад 161 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 356.3$, $t_R = 1.27$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 356.3$, $t_R = 1.76$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.89-7.85 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.24 (1H, d, J = 9.6 Гц), 6.96 (1H, dd, J = 2.4, 9.6 Гц), 5.58 (1H, br. s), 4.77-4.67 (2H, m), 4.60-4.55 (1H, m), 3.67-3.62 (4H, m), 3.45-3.32 (2H, m), 3.04-2.94 (2H, m), 2.18-2.09 (1H, m), 1.64-1.50 (1H, m), 1.46-1.39 (3H, m) м. ч.

Приклад 162: (13R)-13-метил-8,14-діокса-10,16,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он

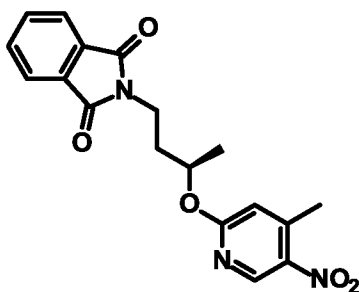


5

Приклад 162 отримували відповідно до синтезу, описаного у деталях нижче.

Отримання проміжної сполуки 264: 2-[(3R)-3-[(4-метил-5-нітро-2-піридил)окси]бутил]ізоіндолін-1,3-діон

10



У посудині високого тиску суміш карбонату цезію (26.41 г, 83.56 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1.64 г, 1.791 ммоль), рац-BINAP (2.23 г, 3.581 ммоль), (R)-2-(3-гідроксибутил)ізоіндолін-1,3-діону (18.32 г, 83.56 ммоль) і 2-хлор-4-метил-5-нітропіридину (10.3 г, 59.686 ммоль) суспендували в толуолі (78 мл) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували за 110 °С протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і фільтрували через прокладку целіту. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи гептан/етилацетат, 100/0 до 90/10, як елюент, отримуючи 2-[(3R)-3-[(4-метил-5-нітро-2-піридил)окси]бутил]ізоіндолін-1,3-діон-проміжний продукт 264 у вигляді білої твердої речовини.

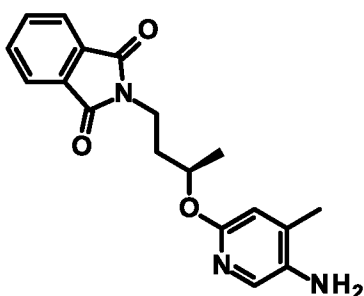
15

20

РХМС метод В: [M+H]⁺ = 356.0, t_R = 1.020 хв

Отримання проміжної сполуки 265: 2-[(3R)-3-[(5-аміно-4-метил-2-піридил)окси]бутил]ізоіндолін-1,3-діон

25



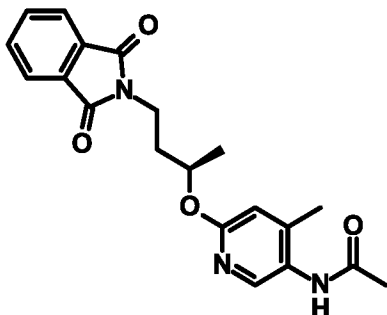
До розчину 2-[(3R)-3-[(4-метил-5-нітро-2-піридил)окси]бутил]ізоіндолін-1,3-діону-проміжної сполуки 264 (14.6 г, 41.086 ммоль) в етилацетаті (240 мл) в атмосфері азоту додавали 10 мас.% паладій на вугіллі (2.9 г). Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню за КТ протягом 20 год. Суспензію фільтрували через прокладку целіту і промивали етилацетатом. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші гептан/етилацетат, від 100/0 до 40/60, як елюент, отримуючи 2-[(3R)-3-[(5-аміно-4-метил-

30

2-піридил)окси]бутил]ізоіндолін-1,3-діон-проміжний продукт 265 у вигляді помаранчевої піни.

РХМС метод E: $[M+H]^+ = 3526.1$, $t_R = 2.092$ хв

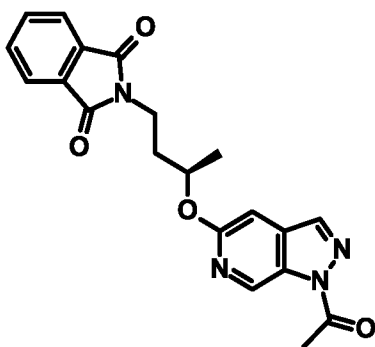
Отримання проміжної сполуки 266: N-[6-[(1R)-3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)-1-метилпропокси]-4-метил-3-піридил]ацетамід



До розчину 2-[(3R)-3-[(5-аміно-4-метил-2-піридил)окси]бутил]ізоіндолін-1,3-діону-проміжної сполуки 265 (5.0 г, 15.36 ммоль) і тріетиламіну (4.26 мл, 30.37 ммоль) у дихлорметані (75 мл) за 0 °С додавали ангідрид оцтової кислоти (2.18 мл, 23.05 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 0 °С протягом 5 хв, потім нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували і промивали дихлорметаном. Фільтрат упарювали при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, від 100/0 до 50/50, як елюенти, з отриманням N-[6-[(1R)-3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)-1-метилпропокси]-4-метил-3-піридил]ацетаміду-проміжної сполуки 266 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 368.2$, $t_R = 2.13$ хв

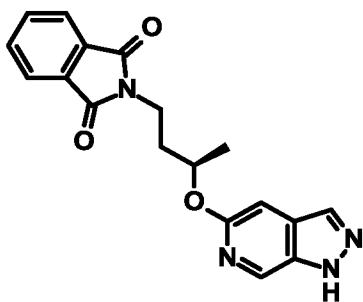
Отримання проміжної сполуки 267: 2-[(3R)-3-(1-ацетилпіразоло[3,4-с]піридин-5-іл)оксибутил]ізоіндолін-1,3-діон



Розчин N-[6-[(1R)-3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)-1-метилпропокси]-4-метил-3-піридил]ацетаміду-проміжної сполуки 266 (5.0 г, 13.60 ммоль), ангідриду оцтової кислоти (5.79 мл, 61.24 ммоль) і ацетату калію (2.39 г, 20.41 ммоль) в толуолі (70 мл) перемішували за 80 °С. Додавали ізоамілінітри (7.33 мл, 54.437 ммоль), і отриману в результаті суміш перемішували за 80 °С протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 100/0 до 2/1, як елюент, отримуючи 2-[(3R)-3-(1-ацетилпіразоло[3,4-с]піридин-5-іл)оксибутил]ізоіндолін-1,3-діон-проміжний продукт 267 у вигляді жовтої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 379.3$, $t_R = 2.63$ хв

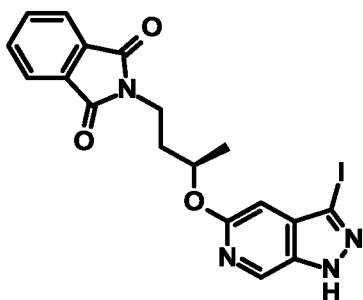
Отримання проміжної сполуки 268: [(3R)-3-(1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-ілокси)бутил]ізоіндолін-1,3-діон



До розчину 2-[(3R)-3-(1-ацетилпіразоло[3,4-с]піридин-5-іл)оксибутил]ізоіндолін-1,3-діону-проміжної сполуки 267 (2.75 г, 7.28 ммоль) у метанолі (36 мл) додавали 7 н.
 5 розчин аміаку в метанолі (5.20 мл, 36.42 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Розчинники випарювали при зниженому тиску, а залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, від 100/0 до 50/50, як елюент, отримуючи 2-[(3R)-3-(1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-ілокси)бутил]ізоіндолін-1,3-діон-проміжний продукт 268 у
 10 вигляді блідо-помаранчевої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 337.3$, $t_R = 2.09$ хв

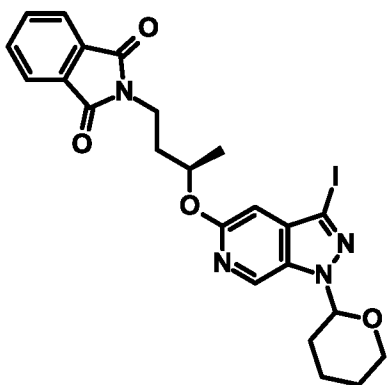
Отримання проміжної сполуки 269: 2-[(3R)-3-[(3-йод-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-іл)окси]бутил]ізоіндолін-1,3-діон



До розчину 2-[(3R)-3-(1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-ілокси)бутил]ізоіндолін-1,3-діону-проміжної сполуки 268 (673 мг, 2 ммоль) у ДМФА (20 мл) додавали N-йодсукцинімід (675 мг, 3 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16
 20 годин. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою. Водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 100/0 до 50/50, як елюент,
 25 отримуючи 2-[(3R)-3-[(3-йод-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-іл)окси]бутил]ізоіндолін-1,3-діон-проміжної сполуки 269 у вигляді жовтої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 463.2$, $t_R = 2.54$ хв

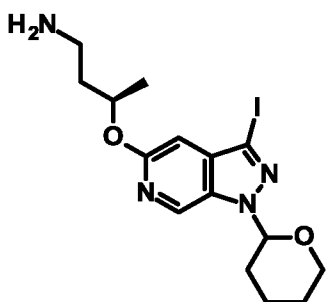
Отримання проміжної сполуки 270: 2-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[3,4-с]піридин-5-іл)оксибутил]ізоіндолін-1,3-діон



До розчину 2-[(3R)-3-[(3-йод-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-іл)окси]бутил]ізоіндолін-1,3-діону-проміжної сполуки 269 (897 мг, 1.94 ммоль) і DHP (0.53 мл, 5.82 ммоль) у дихлорметані (15 мл) і ТГФ (5 мл) додавали метансульфонову кислоту (25 мкл, 0.38 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин. Додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію. Після відділення водний шар екстрагували дихлорметаном, а об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 100/0 до 35/65, як елюент, отримуючи 2-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл)піразоло[3,4-с]піридин-5-іл)окси]бутил]ізоіндолін-1,3-діон-проміжну сполуку 270 у вигляді жовтої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 547.2$, $t_R = 3.17$ хв

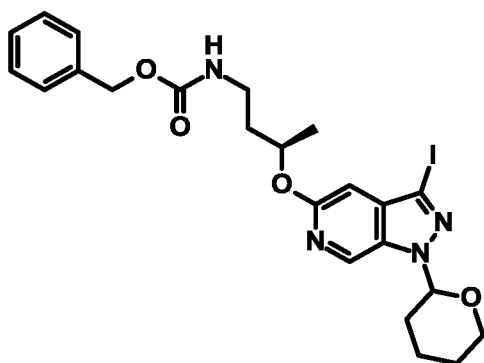
Отримання проміжної сполуки 271: (3R)-3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл)піразоло[3,4-с]піридин-5-іл)оксибутан-1-амін



До розчину 2-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл)піразоло[3,4-с]піридин-5-іл)окси]бутил]ізоіндолін-1,3-діону-проміжної сполуки 270 (800 мг, 1.464 ммоль) в етанолі (15.0 мл) за 0 °С додавали моногідрат гідазину (0.22 мл, 4.392 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 0 °С протягом 5 хв і за кімнатної температури протягом 16 год. Додавали ТГФ (60 мл), і суміш перемішували протягом 5 хвилин, фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розбавляли за допомогою ТГФ (15 мл), фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску з отриманням сирого (3R)-3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл)піразоло[3,4-с]піридин-5-іл)оксибутан-1-аміну-проміжної сполуки 271 у вигляді помаранчевої твердої речовини. Продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 417.2$, $t_R = 1.63$ хв

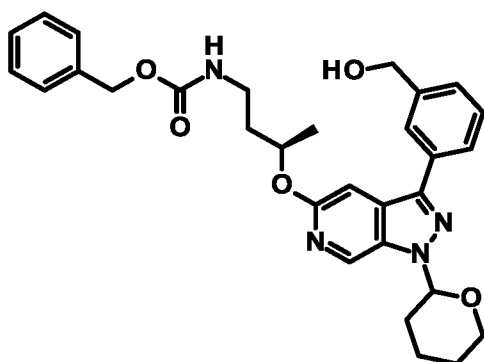
Отримання проміжної сполуки 272: бензил N-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл)піразоло[3,4-с]піридин-5-іл)окси]бутил]карбамат



До розчину (3R)-3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[3,4-с]піридин-5-іл)оксибутан-1-аміну-проміжної сполуки 271 (650 мг, 1.464 ммоль) у дихлорметані (15 мл) за 0 °С послідовно додавали тріетиламін (0.24 мл, 1.75 ммоль) і бензилхлорформіат (0.23 мл, 1.610 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 0 °С протягом 5 хв, потім нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли водою. Після відділення водний шар екстрагували дихлорметаном, а об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, від 100:0 до 50:50, як елюенти, з отриманням бензил N-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[3,4-с]піридин-5-іл)оксибутил]карбамату-проміжної сполуки 272 у вигляді прозорої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 551.1$, $t_R = 3.17$ хв

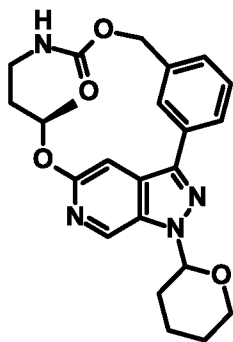
Отримання проміжної сполуки 273: бензил N-[(3R)-3-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[3,4-с]піридин-5-іл]оксибутил]карбамат



До дегазованого аргонном розчину бензил N-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[3,4-с]піридин-5-іл)оксибутил]карбамату-проміжної сполуки 272 (320 мг, 0.581 ммоль), 3-(гідрокси метил)фенілборонової кислоти (106 мг, 0.698 ммоль), ортофосфату калію (370 мг, 1.744 ммоль) і XPhos (28 мг, 0.058 ммоль) в 1,4-діоксані (5.5 мл) і воді (0.5 мл) додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (34 мг, 0.029 ммоль). Реакційну суміш нагрівали за 100 °С протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджували і розбавляли етилацетатом і водою. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом, а об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, від 100/0 до 1/1, як елюент, для отримання бензил N-[(3R)-3-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[3,4-с]піридин-5-іл]оксибутил]карбамату-проміжної сполуки 273 у вигляді блідо-жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 531.3$, $t_R = 2.90$ хв

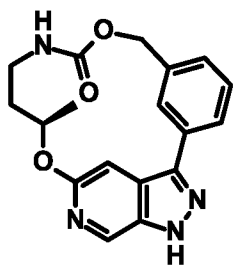
Отримання проміжної сполуки 274: (13R)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,16,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



До розчину бензил N-[(3R)-3-[3-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іпіразоло[3,4-с]піридин-5-іл]оксибутил]карбамату-проміжної сполуки 273 (180 мг, 0.339 ммоль) в ацетонітрилі (170 мл) додавали гідроксид калію (95 мг, 1.69 ммоль). Реакційну суміш нагрівали за 50 °С протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 100/0 до 50/50, як елюент, отримуючи (13R)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,16,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он-проміжну сполуку 274 у вигляді жовтої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 423.4, t_R = 2.49 хв

Отримання прикладу 162: (13R)-13-метил-8,14-діокса-10,16,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



До розчину (13R)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,16,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону-проміжної сполуки 274 (84 мг, 0.199 ммоль) у метанолі (1.8 мл) і воді (0.2 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонові кислоти (189 мг, 0.994 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 65 °С протягом 80 год. Розчинники упарювали при зниженому тиску і залишок розподіляли між етилацетатом і водою. Водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, потім насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Реакційну суміш розтирали з діізопропіловим ефіром, фільтрували і сушили з отриманням (13R)-13-метил-8,14-діокса-10,16,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону-приклад 162 у вигляді білої твердої речовини.

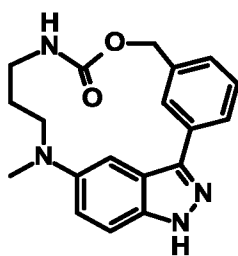
РХМС метод F: [M+H]⁺ = 339.3, t_R = 2.45 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 339.3, t_R = 2.48 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.64 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 4.8, 6.8 Гц, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.76 (d, J = 12.8 Гц, 1H), 4.84 (d, J = 15.2 Гц, 1H), 4.62-4.54 (m, 1H), 3.61-3.58 (m, 1H), 2.91 (t, J = 14.0 Гц, 1H), 2.36 (t, J = 12.4 Гц, 1H), 1.48-1.46 (m, 1H), 1.44 (d, J = 5.6 Гц, 3H) м. ч.

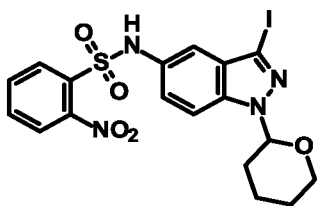
Приклад 163: 14-метил-8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]

трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он



5 Приклад 163 отримували відповідно до синтезу, описаного у деталях нижче.

Отримання проміжної сполуки 275: N-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)-2-нітробензолсульфонамід



10

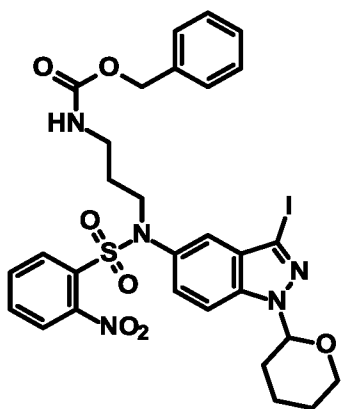
До суміші 3-йод-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-аміну (2.0 г, 5.83 ммоль) в ацетонітрилі (100 мл) додавали піридин (943 мкл, 11.66 ммоль) і 2-нітробензолсульфонілхлорид (1.29 г, 5.83 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок розподіляли між етилацетатом і водою. Після поділу водну фазу екстрагували етилацетатом. Органічні фази сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 100/0 до 70/30, як елюент, для отримання N-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)-2-нітробензолсульфонамід-проміжної сполуки 275 у вигляді рожевої твердої речовини.

15

20

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 529.1$, $t_R = 2.83$ хв

Отримання проміжної сполуки 276: бензил N-[3-[(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)-(2-нітрофеніл)сульфоніламіно]пропіл]карбамат



25

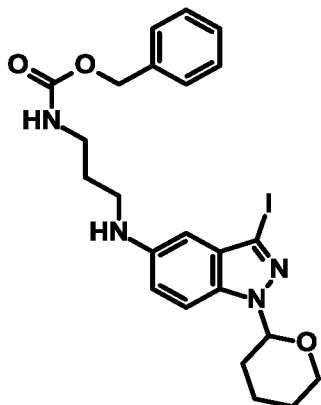
30

До суміші N-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)-2-нітробензолсульфонамід-проміжної сполуки 275 (800 мг, 1.51 ммоль) в ацетонітрилі (200 мл) додавали карбонат калію (229 мг, 1.66 ммоль) і бензил N-(3-бромпропіл)карбамат (410 мг, 1.51 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 90 °С протягом 16 год. Додавали додаткову кількість карбонату калію (229 мг, 1.66 ммоль) і бензил N-(3-бромпропіл)карбамату (410 мг, 1.51 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 90 °С протягом 16 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску, а реакційну суміш розчиняли в етилацетаті та воді. Після

відділення водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, від 100/0 до 50/50, як елюенти, з отриманням бензил N-[3-[(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл)індазол-5-іл]-(2-нітрофеніл)сульфоніламіно]пропіл]карбамату-проміжної сполуки 276 у вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 720.2$, $t_R = 3.09$ хв

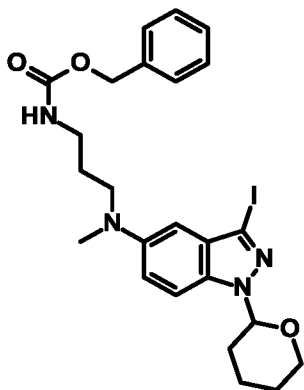
Отримання проміжної сполуки 277: бензил N-[3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл)індазол-5-іл)аміно]пропіл]карбамат



До суспензії бензил N-[3-[(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл)індазол-5-іл]-(2-нітрофеніл)сульфоніламіно]пропіл]карбамату-проміжної сполуки 276 (810 мг, 1.15 ммоль) і карбонату цезію (749 мг, 2.30 ммоль) в N,N-диметилформаміді (40 мл) додавали 4-метилбензолтіол (171 мг, 1.38 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Розчинник упарювали при зниженому тиску. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 100/0 до 50/50, як елюент, для отримання бензил N-[3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл)індазол-5-іл)аміно]пропіл]карбамату-проміжної сполуки 277 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 535.1$, $t_R = 2.75$ хв

Отримання проміжної сполуки 278: бензил N-[3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл)індазол-5-іл)метиламіно]пропіл]карбамат

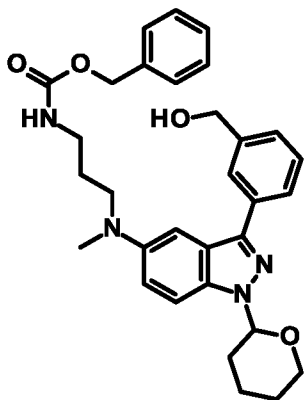


До розчину бензил N-[3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл)індазол-5-іл)аміно]пропіл]карбамату-проміжної сполуки 277 (360 мг, 0.673 ммоль) в ацетонітрилі (54 мл) додавали формальдегід (37 % розчин) (18 мл) і тріацетоксиборогідрид натрію (570 мг, 2.69 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Розчинник упарювали при зниженому тиску. Залишок розбавляли етилацетатом і промивали водою. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при

зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 100/0 до 50/50, отримуючи бензил N-[3-[(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл)індазол-5-іл]-метиламіно]пропіл]карбамат-проміжну сполуку 278 у вигляді коричневої олійної речовини.

5 РХМС метод F: $[M+H]^+ = 549.2$, $t_R = 2.73$ хв

Отримання проміжної сполуки 279: бензил N-[3-[[3-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іл)індазол-5-іл]-метиламіно]пропіл]карбамат



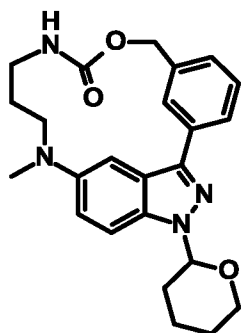
10

До суспензії бензил N-[3-[(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іл)індазол-5-іл]-метиламіно]пропіл] карбамату-проміжної сполуки 278 (150 мг, 0.273 ммоль) у 1,4-діоксані (2.2 мл) і воді (0.11 мл) додавали [3-(гідроксиметил)феніл]боронову кислоту (50 мг, 0.327 ммоль) і ортофосфат калію (173 мг, 0.819 ммоль). Реакційну суміш продували аргонном протягом 10 хв і додавали тетракіс (трифенілфосфін)паладій (0) (15 мг, 0.0136 ммоль) і XPhos (13 мг, 0.0273 ммоль). Отриману в результаті суміш перемішували за 100 °C протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і упарювали при зниженому тиску. Залишок розбавляли етилацетатом і водою. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували й упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 100/0 до 40/60, як елюент, для отримання бензил N-[3-[[3-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іл)індазол-5-іл]-метиламіно]пропіл] карбамату-проміжної сполуки 279 у вигляді жовтої олійної речовини.

25

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 529.4$, $t_R = 2.23$ хв

Отримання проміжної сполуки 280: 14-метил-19-(оксан-2-іл)-8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он



30

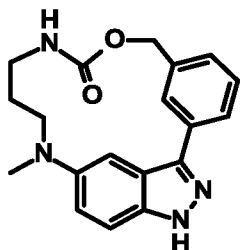
До розчину бензил N-[3-[[3-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іл)індазол-5-іл]-метиламіно]пропіл] карбамату-проміжної сполуки 279 (110 мг, 0.208 ммоль) у сухому ацетонітрилі (30 мл) додавали карбонат цезію (406 мг, 1.24 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 90 °C протягом 16 год. Суспензію фільтрували і промивали ацетонітрилом. Фільтрат упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші

35

циклогексан/етилацетат, від 100/0 до 50/50, як елюент, для отримання 14-метил-19-(оксан-2-іл)-8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-ону-проміжної сполуки 280 у вигляді жовтої твердої речовини.

5 РХМС метод F: $[M+H]^+ = 421.3$, $t_R = 2.59$ хв

Отримання прикладу 163: 14-метил-8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он



10

До розчину 14-метил-19-(оксан-2-іл)-8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-ону-проміжної сполуки 280 (40 мг, 0.095 ммоль) у метанолі (1.8 мл) і воді (0.26 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (90 мг, 0.475 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 65 °С протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Додавали етилацетат. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом і органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші дихлорметан/метанол, 100/0 до 95/5, як елюент, для отримання 14-метил-8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-ону-приклад 163 у вигляді жовтої твердої речовини.

15

20

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 337.1$, $t_R = 1.70$ хв

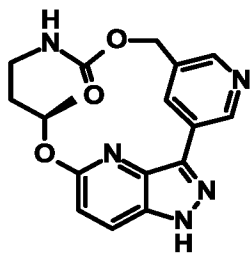
РХМС метод G: $[M+H]^+ = 337.3$, $t_R = 2.12$ хв

25

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.97 (1H, bs), 8.03 (1H, s), 7.98-7.94 (1H, m), 7.48-7.36 (2H, m), 7.23-7.20 (2H, m), 7.01 (1H, dd, J=2.3, 9.1 Гц), 5.45-5.26 (3H, m), 3.49-3.27 (4H, m), 3.06-3.05 (3H, s), 2.05-1.97 (2H, m) м. ч.

Приклад 164: (13R)-13-метил-8,14-діокса-4,10,19,20,22-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он

30



Приклад 164 отримували відповідно до синтезу, описаного у деталях нижче.

Отримання проміжної сполуки 281: 5-хлор-3-йод-1H-піразоло [4,3-b]піридин

35



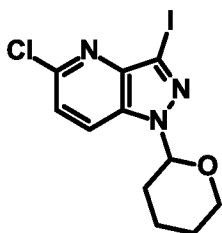
До розчину 5-хлор-1H-піразоло[4,3-b]піридину (1.0 г, 6.51 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали N-йодсукцинімід (1.75 г, 7.81 ммоль). Реакційну суміш нагрівали під мікрохвильовим опроміненням за 1200 °С протягом 25 хв. Розчинник частково

40

упарювали при зниженому тиску і залишок розподіляли між водою і етилацетатом. Після розподілу органічний шар промивали насиченим розчином тіосульфату натрію. Водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, від 100/0 до 60/40, як елюент, з отриманням 5-хлор-3-йод-1H-піразоло[4,3-b]піридину-проміжної сполуки 281 у вигляді жовтої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 279.9$, $t_R = 2.00$ хв

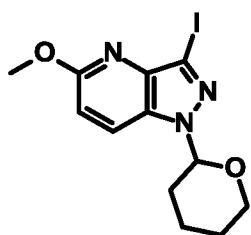
Отримання проміжної сполуки 282: 5-хлор-3-йод-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[4,3-b]піридин



До розчину 5-хлор-3-йод-1H-піразоло[4,3-b]піридину-проміжної сполуки 281 (7.00 г, 25.05 ммоль) у дихлорметані (45 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (2.38 г, 12.53 ммоль) і потім 3,4-дигідро-2H-піран (4.11 мл, 45.09 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і додавали додаткову кількість дихлорметану. Після відділення водний шар екстрагували дихлорметаном і об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 100/0 до 75/25, як елюент, отримуючи 5-хлор-3-йод-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[4,3-b]піридин-проміжну сполуку 282 у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 364.0$, $t_R = 2.75$ хв

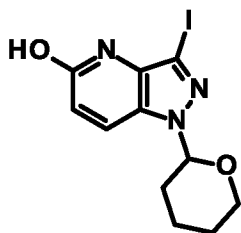
Отримання проміжної сполуки 283: 3-йод-5-метокси-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[4,3-b]піридин



До розчину 5-хлор-3-йод-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[4,3-b]піридину-проміжної сполуки 282 (4.10 г, 11.28 ммоль) у сухому N,N-диметилформаміді (160 мл) додавали гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) (2.25 г, 56.38 ммоль) і метанол (2.28 мл, 56.38 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 50 °C протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і обережно гасили водою. Розчинник частково випарювали при зниженому тиску і додавали воду та етилацетат. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, від 100/0 до 85/15, як елюенти, з отриманням 3-йод-5-метокси-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[4,3-b]піридину-проміжної сполуки 283 у вигляді блідо-жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 360.0$, $t_R = 2.82$ хв

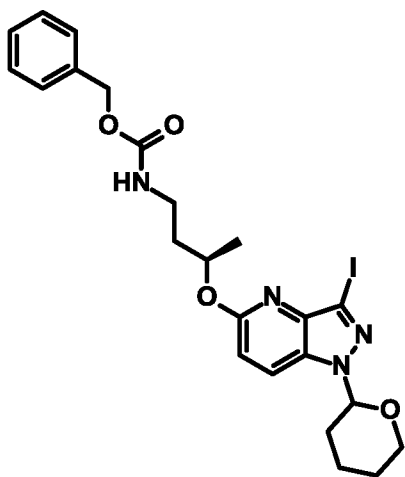
Отримання проміжної сполуки 284: 3-йод-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[4,3-b]піридин-5-ол



До розчину 3-йод-5-метокси-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[4,3-*b*]піридину-проміжної сполуки 283 (1.73 г, 4.84 ммоль) в ацетонітрилі (18 мл) і 1,2-дихлоретані (18 мл) додавали йодид натрію (2.17 г, 14.52 ммоль) і потім триметилхлорсилан (1.22 мл, 9.67 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 40 °С протягом 4 год. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином тіосульфату натрію та етилацетатом. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/(етилацетат/етанол (3/1)), 100/0 до 30/70, як елюент. Отриману тверду речовину розтирали в ацетонітрилі, фільтрували та сушили, отримуючи 3-йод-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[4,3-*b*]піридин-5-ол-проміжну сполуку 284 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 346.0$, $t_R = 1.85$ хв

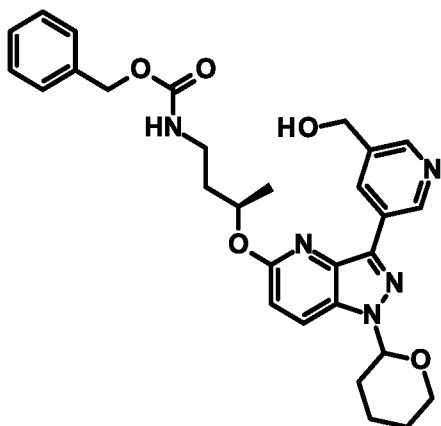
Отримання проміжної сполуки 285: бензил N-[(3*R*)-3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[4,3-*b*]піридин-5-іл)оксибутил]карбамат



До розчину [(1*S*)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропіл]метансульфонату-проміжної сполуки 199 (783 мг, 2.6 ммоль) у сухому ацетонітрилі (20 мл) додавали карбонат цезію (1.3 г, 4.0 ммоль) і 3-йод-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[4,3-*b*]піридин-5-ол-проміжну сполуку 284 (702 мг, 2.0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 16 год. Реакційну суміш упарювали при зниженому тиску і розподіляли між водою й етилацетатом. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, від 100/0 до 40/60, як елюент, з отриманням бензил N-[(3*R*)-3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[4,3-*b*]піридин-5-іл)оксибутил]карбамат-проміжну сполуку 285 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 551.2$, $t_R = 3.17$ хв

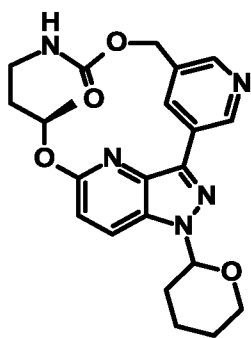
Отримання проміжної сполуки 286: бензил N-[(3*R*)-3-[3-[5-(гідроксиметил)-3-піридил]-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[4,3-*b*]піридин-5-іл]оксибутил]карбамат



До суспензії бензил N-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[4,3-b]піридин-5-іл)оксибутил]карбамату-проміжної сполуки 285 (420 мг, 0.76 ммоль) в 1,4-діоксані (4.0 мл) і воді (0.2 мл) додавали (5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-3-іл)метанол (214 мг, 0.91 ммоль) і ортофосфат калію (484 мг, 2.28 ммоль). Реакційну суміш продували аргоном протягом 10 хв, потім додавали Xphos (36 мг, 0.08 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (44 мг, 0.04 ммоль). Реакційну суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 4 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли водою та етилацетатом. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/(етилацетат/етанол (3/1)), 90/10 до 50/50, як елюент, для отримання бензил N-[(3R)-3-[3-[5-(гідроксиметил)-3-піридил]-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[4,3-b]піридин-5-іл]оксибутил]карбамату-проміжної сполуки 286 у вигляді білої піни.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 532.3$, $t_R = 2.23$ хв

Отримання проміжної сполуки 287: (13R)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20,22-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он

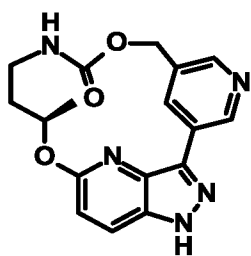


До розчину бензил N-[(3R)-3-[3-[5-(гідроксиметил)-3-піридил]-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[4,3-b]піридин-5-іл]оксибутил]карбамату-проміжної сполуки 286 (250 мг, 0.47 ммоль) у сухому ацетонітрилі (80 мл) додавали карбонат цезію (919 мг, 2.82 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 90 °C протягом 2 год. Суспензію фільтрували і солі промивали ацетонітрилом. Фільтрат упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші дихлорметан/метанол, 100/0 до 95/5, як елюент, отримуючи (13R)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20,22-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он-проміжну сполуку 287 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 424.3$, $t_R = 2.17$ хв

Отримання прикладу 164: (13R)-13-метил-8,14-діокса-4,10,19,20,22-

пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он



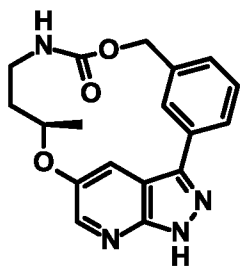
5 До розчину (13R)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20,22-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-ону-проміжної сполуки 287 (200 мг, 0.47 ммоль) у метанолі (11 мл) і воді (1.6 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (446 мг, 2.35 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 65 °С протягом 2 год., потім охолоджували до кімнатної температури і
10 обережно гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Додавали етилацетат. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/(етилацетат-етанол (3-1)), 80/20 до 20/80, як елюент. Отриману тверду речовину розтирали в діетиловому ефірі, фільтрували, а потім розчиняли в суміші дихлорметан/метанол і випарювали при
15 зниженому тиску, отримуючи (13R)-13-метил-8,14-діокса-4,10,19,20,22-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он-приклад 164 у вигляді білої твердої речовини.

20 РХМС метод F: [M+H]⁺ = 340.3, t_R = 1.63 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 340.3, t_R = 1.97 хв

¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.45 (1H, s), 9.19-9.18 (1H, m), 8.88 (1H, s), 8.46-8.44 (1H, m), 8.02-7.98 (1H, m), 7.87-7.82 (1H, m), 6.86-6.83 (1H, m), 5.57-5.46 (2H, m), 5.12-5.08 (1H, m), 3.46-3.40 (1H, m), 3.00-2.92 (1H, m), 2.45 (1H, d, J=14.3 Гц), 1.41-1.38 (4H, m) м. ч.

25 Приклад 165: (13R)-13-метил-8,14-діокса-10,17,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он

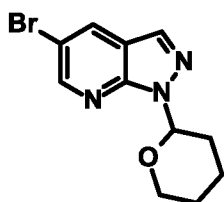


30

Приклад 165 отримували відповідно до синтезу, описаного у деталях нижче.

Отримання проміжної сполуки 288: 5-бром-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[3,4-b]піридин

35

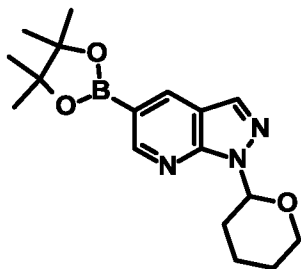


До розчину 5-бром-1Н-піразоло[3,4-в]піридину (3.96 г, 20.0 ммоль) і 3,4-дигідропірану

(5.49 мл, 60.0 ммоль) у дихлорметані (45 мл) і ТГФ (15 мл) додавали метансульфонову кислоту (0.26 мл, 4.0 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин. Додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію. Після відділення водний шар екстрагували дихлорметаном і об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи сумішами циклогексан/етилацетат, від 100/0 до 70/30, як елюенти, з отриманням 5-бром-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[3,4-*b*]піридину-проміжної сполуки 288 у вигляді блідо-жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 282.0-284.0$, $t_R = 2.45$ хв

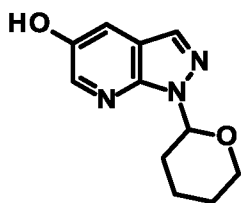
Отримання проміжної сполуки 289: 1-тетрагідропіран-2-іл-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло [3,4-*b*]піридин



До дегазованої аргонном суміші 5-бром-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[3,4-*b*]піридину-проміжної сполуки 288 (1.25 г, 4.43 ммоль), біс (пінаcolato)дибору (2.81 г, 11.07 ммоль) і ацетату калію (1.30 г, 13.29 ммоль) у ДМФА (20 мл) додавали комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) з дихлорметаном (91 мг, 0.111 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 100 °C протягом 2 год. Розчинник концентрували при зниженому тиску і залишок розподіляли між етилацетатом і водою. Водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням 1-тетрагідропіран-2-іл-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[3,4-*b*]піридину-проміжної сполуки 289 у вигляді коричневої олійної речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 330.3$, $t_R = 2.73$ хв

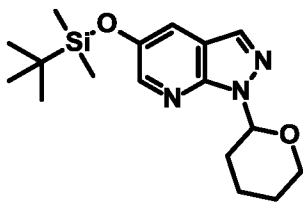
Отримання проміжної сполуки 290: 1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[3,4-*b*]піридин-5-ол



До розчину 1-тетрагідропіран-2-іл-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло [3,4-*b*]піридину-проміжної сполуки 289 (6.0 г, 17.72 ммоль) у ТГФ (45 мл) і 1 н. водному розчині гідроксиду натрію (45 мл) додавали пероксид водню (30 мас.% водний розчин, 2.0 мл, 53.166 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином тіосульфату натрію і розбавляли етилацетатом. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням 1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[3,4-*b*]піридин-5-олу-проміжної сполуки 290 у вигляді коричневої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 220.3$, $t_R = 1.58$ хв

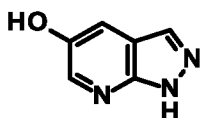
Отримання проміжної сполуки 291: трет-бутилдиметил-(1H-піразоло[3,4-*b*]піридин-5-ілокси)силан



До розчину 1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[3,4-*b*]піридин-5-олу-проміжної сполуки 290 (2.37 г, 17.59 ммоль) та імідазолу (1.43 г, 21.11 ммоль) у ДМФА (18 мл) за 0 °С додавали трет-бутилдиметилсилілхлорид (2.91 г, 19.35 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 0 °С протягом 5 хв, потім нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 16 год. Розчинники упарювали при зниженому тиску і залишок розподіляли між етилацетатом і водою. Водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням трет-бутилдиметил-(1H-піразоло[3,4-*b*]піридин-5-ілокси)силан-проміжної сполуки 291 у вигляді коричневої олійної речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 334.2$, $t_R = 3.29$ хв

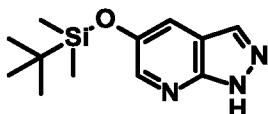
Отримання проміжної сполуки 292: 1H-піразоло [3,4-*b*]піридин-5-ол



До розчину трет-бутилдиметил-(1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[3,4-*b*]піридин-5-іл)оксисилану-проміжної сполуки 291 (4.69 г, 14.50 ммоль) у метанолі (60 мл) і воді (12 мл) додавали моногідрат толуолсульфонової кислоти (5.52 г, 29.01 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчинники упарювали і залишок розподіляли між етилацетатом і водою. Водний шар промивали етилацетатом, збирали і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою зворотно-фазової колонкової хроматографії, використовуючи суміші ацетонітрил/вода, від 10/90 до 50/50, як елюент. Цільову фракцію концентрували при зниженому тиску і розтирали з діізопропіловим ефіром з отриманням 1H-піразоло[3,4-*b*]піридин-5-олу-проміжної сполуки 292 у вигляді бежевої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 136.1$, $t_R = 1.36$ хв

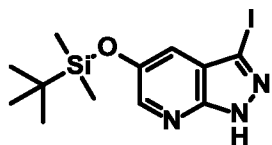
Отримання проміжної сполуки 293: трет-бутилдиметил-(1H-піразоло[3,4-*b*]піридин-5-ілокси)силан



До розчину сирого 1H-піразоло [3,4-*b*]піридин-5-олу-проміжної сполуки 292 (500 мг, 3.70 ммоль) у ДМФА (16 мл) послідовно додавали імідазол (504 мг, 7.40 ммоль) і трет-бутилдиметилсилілхлорид (669 мг, 4.44 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію і етилацетат. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням трет-бутилдиметил-(1H-піразоло[3,4-*b*]піридин-5-ілокси)силану-проміжної сполуки 293 у вигляді жовтої олійної речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 250.3$, $t_R = 2.73$ хв

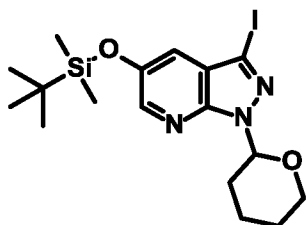
Отримання проміжної сполуки 294: трет-бутил-[(3-йод-1H-піразоло[3,4-*b*]піридин-5-ілокси)] - диметилсилан



До розчину трет-бутилдиметил-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-ілокси)силану-проміжної
 5 сполуки 293 (3.00 г, 12.03 ммоль) у ДМФА (60 мл) додавали N-йодсукцинімід (3.24 г,
 14.43 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16
 годин. Додавали додаткову кількість N-йодсукциніміду (1.12 г, 5.0 ммоль), і реакційну
 суміш перемішували протягом 5 год. Розчинники упарювали при зниженому тиску і
 залишок розподіляли між етилацетатом і насиченим водним розчином тіосульфату
 10 натрію. Водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні екстракти
 промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, потім соляним розчином,
 сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому
 тиску з отриманням трет-бутил-[(3-йод-1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл)окси]-
 диметилсилану-проміжної сполуки 294 у вигляді жовтої твердої речовини, яку
 використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 376.2$, $t_R = 3.20$ хв

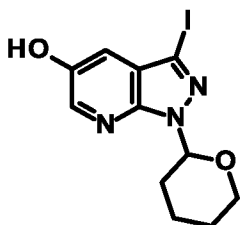
Отримання проміжної сполуки 295: трет-бутил-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-
 ілпіразоло[3,4-b]піридин-5-іл)оксидиметилсилан



До розчину трет-бутил-[(3-йод-1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл)окси]-диметилсилану-
 проміжної сполуки 294 (1.16 г, 3.10 ммоль) і DHP (0.85 мл, 9.303 ммоль) у дихлорметані
 (12 мл) і ТГФ (4 мл) додавали метансульфонову кислоту (40 мкл, 0.62 ммоль). Реакційну
 суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Додавали насичений
 25 водний розчин бікарбонату натрію. Після відділення водний шар екстрагували
 дихлорметаном і об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили
 над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску.
 Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші
 циклогексан/етилацетат, 100/0 до 70/30, як елюент, для отримання трет-бутил-(3-йод-1-
 30 тетрагідропіран-2-ілпіразоло[3,4-b]піридин-5-іл)оксидиметилсилану-проміжної
 сполуки 295 у вигляді блідо-жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 460.1$, $t_R = 3.67$ хв

Отримання проміжної сполуки 296: 3-йод-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[3,4-
 б]піридин-5-ол

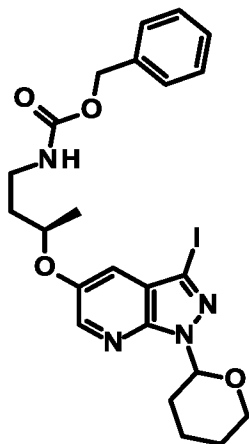


До розчину трет-бутил-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[3,4-b]піридин-5-
 іл)оксидиметилсилану-проміжної сполуки 295 (630 мг, 1.371 ммоль) у ТГФ (15 мл) за 0
 40 °C протягом 5 хв краплинами додавали 1М розчин TBAF у ТГФ (1.64 мл, 1.64 ммоль).
 Реакційну суміш перемішували за 0 °C протягом 5 хв, потім нагрівали до кімнатної
 температури і перемішували протягом 16 год. Розчинники упарювали при зниженому

тиску і залишок розподіляли між етилацетатом і насиченим водним розчином хлориду амонію. Водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням 3-йод-1-тетрагідропіран-2-іпіразоло[3,4-*b*]піридин-5-олу-проміжної сполуки 296 у вигляді жовтої твердої речовини, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 346.1$, $t_R = 2.17$ хв

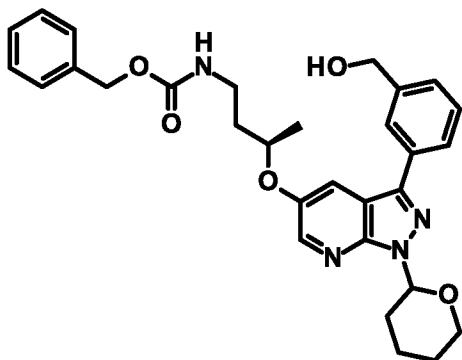
Отримання проміжної сполуки 297: бензил N-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іпіразоло[3,4-*b*]піридин-5-іл)оксибутил]карбамат



До розчину 3-йод-1-тетрагідропіран-2-іпіразоло[3,4-*b*]піридин-5-олу-проміжної сполуки 296 (270 мг, 0.781 ммоль) у ДМФА (4 мл) додавали карбонат цезію (382 мг, 1.17 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім краплями додавали розчин [(1S)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-1-метилпропіл]метансульфонату-проміжно сполуки 199 (259 мг, 0.859 ммоль) у ДМФА (4 мл) протягом 2 хв. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 72 годин. Реакційну суміш фільтрували. Додавали етилацетат і воду. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням бензил N-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іпіразоло[3,4-*b*]піридин-5-іл)оксибутил]карбамату-проміжної сполуки 297 у вигляді жовтої олійної речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 551.2$, $t_R = 3.06$ хв

Отримання проміжної сполуки 298: бензил N-[(3R)-3-[3-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іпіразоло[3,4-*b*]піридин-5-іл]оксибутил]карбамат

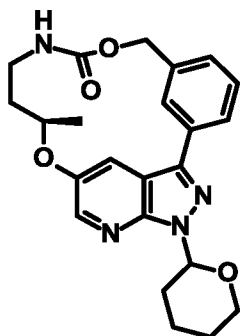


До дегазованого аргонем розчину бензил N-[(3R)-3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іпіразоло[3,4-*b*]піридин-5-іл)оксибутил]карбамату-проміжної сполуки 297 (260 мг, 0.472 ммоль), [3-(гідрокси метил)феніл]боронової кислоти (79 мг, 0.52 ммоль), ортофосфату калію (301 мг, 1.41 ммоль) і XPhos (22 мг, 0.047 ммоль) в діоксані (4.75 мл) і воді (0.25

мл) додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (28 мг, 0.024 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 90 °С протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали етилацетат і воду. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, від 100/0 до 60/40, як елюент, для отримання бензил N-[(3R)-3-[3-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[3,4-b]піридин-5-іл]оксибутил] карбамату-проміжної сполуки 298 у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 531.4$, $t_R = 2.82$ хв

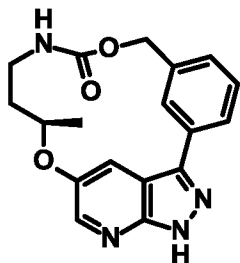
Отримання проміжної сполуки 299: (13R)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,17,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



До розчину бензил N-[(3R)-3-[3-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-ілпіразоло[3,4-b]піридин-5-іл]оксибутил]карбамату-проміжної сполуки 298 (300 мг, 0.565 ммоль) в ацетонітрилі (300 мл) додавали гідроксид калію (159 мг, 2.82 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрували і розчинники упарювали при зниженому тиску. Залишок розподіляли між етилацетатом і водою. Після поділу, водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші дихлорметан/метанол, 100/0 до 95/5, як елюент, отримуючи (13R)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокс-10,17,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он-проміжну сполуку 299 у вигляді блідо-жовтої піни.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 423.2$, $t_R = 2.73$ хв

Отримання прикладу 165: (13R)-13-метил-8,14-діокса-10,17,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



До розчину (13R)-13-метил-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,17,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.12.6.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону-проміжної сполуки 299 (160 мг, 0.378 ммоль) у метанолі (3 мл) і воді (1 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (360 мг, 1.89 ммоль). Реакційну суміш нагрівали за 50 °С протягом 16 год. Розчинники упарювали при зниженому тиску і

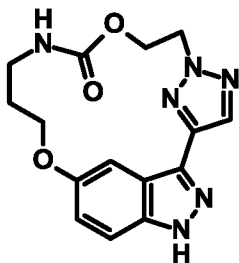
залишок розподіляли між етилацетатом і насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші дихлорметан/метанол, 100/0 до 90/10, як елюент. Цільові фракції концентрували при зниженому тиску і розтирали в суміші пентан/діетиловий ефір (10/1) з отриманням (13R)-13-метил-8,14-діокса-10,17,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону-приклад 165 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 339.3$, $t_R = 2.76$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 339.3$, $t_R = 2.75$ хв

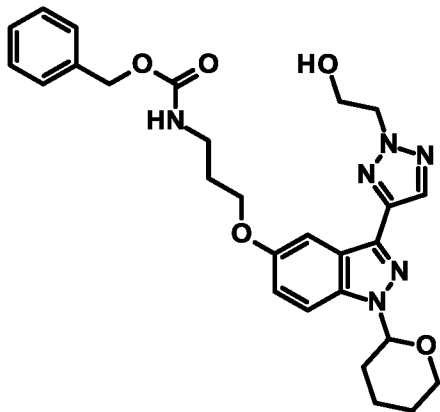
¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.73 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.9 Гц, 1H), 7.97 (dd, J = 4.9, 7.2 Гц, 1H), 7.87 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.7 Гц, 1H), 7.50 (t, J = 7.7 Гц, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 5.79-5.74 (m, 1H), 4.83 (d, J = 13.5 Гц, 1H), 4.58 (dd, J = 5.9, 10.5 Гц, 1H), 3.60-3.56 (m, 1H), 2.91 (t, J = 13.6 Гц, 1H), 2.33 (t, J = 12.7 Гц, 1H), 1.45 (d, J = 6.2 Гц, 3H), 1.42-1.39 (m, 1H) м. ч.

Приклад 166: 12,12-дифтор-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



Приклад 166 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі К.

Отримання проміжної сполуки 300: бензил N-[3-[3-[2-(2-гідроксіетил)тріазол-4-іл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксипропіл]карбамат

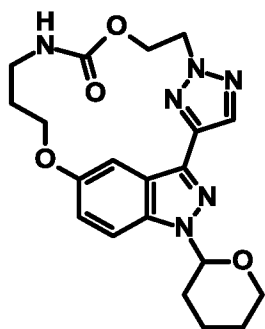


До суміші 2-[4-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-3-іл]тріазол-2-іл]етанолу-проміжної сполуки 248 (443 мг, 1 ммоль) і карбонату цезію (977 мг, 3.24 ммоль), що перемішуються, в ацетонітрилі (20 мл) додавали розчин бензил N-(3-бромпропіл)карбамату (272 мг, 1.1 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл). Реакційну суміш перемішували за 50 °C протягом 16 год. Солі видаляли фільтруванням, промивали ацетонітрилом і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 50/50 до 20/80, як елюент, для отримання бензил N-[3-[3-[2-(2-гідроксіетил)тріазол-4-іл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксипропіл]карбамату-проміжної сполуки 300 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 521.3$, $t_R = 2.64$ хв

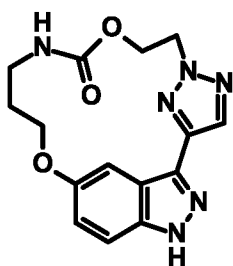
Отримання проміжної сполуки 301: 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-

гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



5 До розчину бензил N-[3-[3-[2-(2-гідроксіетил)тріазол-4-іл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксипропіл]карбамату-проміжної сполуки 300 (230 мг, 0.44 ммоль, 1 екв.) в ацетонітрилі (50 мл) додавали карбонат цезію (860 мг, 2.65 ммоль). Суспензію перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 48 год. Суспензію фільтрували і солі промивали ацетонітрилом. Фільтрат упарювали при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, від 50/50 до 30/70, з отриманням 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону-проміжної сполуки 301 у вигляді білої твердої речовини.

15 РХМС метод F: $[M+H]^+ = 413.2$, $t_R = 2.33$ хв
Отримання прикладу 166: 12,12-дифтор-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он)



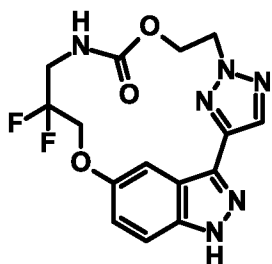
20

До суспензії 19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону-проміжної сполуки 301 (50 мг, 0.12 ммоль) у метанолі (7 мл) і воді (1 мл) додавали моногідрат пара-толуолсульфонової кислоти (115 мг, 0.6 ммоль). Реакційну суміш нагрівали за 65 °С протягом 6 год. Метанол частково видаляли при зниженому тиску і додавали насичений водний розчин NaHCO₃, доводячи значення pH до основного. Водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували й упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші дихлорметан/метанол, 100/0 до 95/5, як елюент. Тверду речовину розтирали з діетиловим ефіром, фільтрували та сушили для отримання 8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону-приклад 166 у вигляді білої твердої речовини.

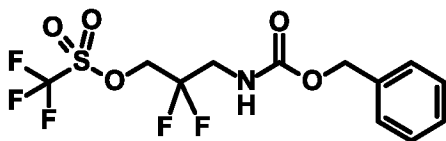
35 РХМС метод F: $[M+H]^+ = 329.2$, $t_R = 1.72$ хв
РХМС метод G: $[M+H]^+ = 329.2$, $t_R = 1.75$ хв
¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.15 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.69 (1H, t, J=6.1 Гц), 7.53-7.45 (2H, m), 6.98 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Гц), 4.84-4.79 (2H, m), 4.53 (2H, dd, J=2.9, 5.2 Гц), 4.31-4.24 (2H, m), 3.09-3.06 (2H, m), 1.91-1.85 (2H, m) м. ч.

40 Приклад 167: 12,12-дифтор-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-

9-OH)



5 Приклад 167 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі К.
Отримання проміжної сполуки 302: [3-(бензилоксикарбоніламіно)-2,2-дифторпропіл]трифторметансульфонат

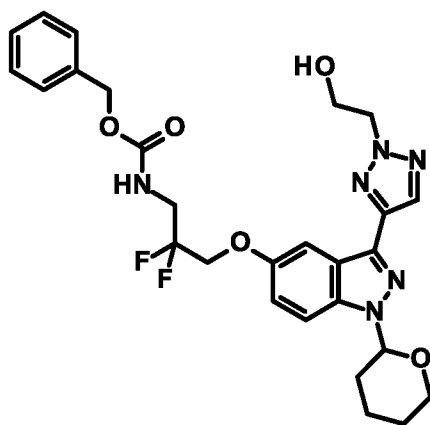


10

До розчину бензил N-(2,2-дифтор-3-гідроксипропіл)карбамату-проміжної сполуки 213 (2.63 г, 10.725 ммоль) і тріетиламіну (2.97 мл, 21.45 ммоль) у дихлорметані (100 мл) за 0 °С в атмосфері аргону краплинами додавали Tf_2O (2.65 мл, 16.088 ммоль) протягом 5 хв. Реакційну суміш перемішували за 0 °С протягом 5 хв і при кімнатній температурі протягом 16 год. Додавали насичений водний розчин NaHCO_3 і шари розділяли. Водний шар екстрагували дихлорметаном і об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням сирого [3-(бензилоксикарбоніламіно)-2,2-дифторпропіл]трифторметансульфонату-проміжної сполуки 302 у вигляді коричневої олійної речовини. Продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆ ДМСО) δ 7.38-7.32 (m, 5H), 5.14-5.06 (m, 3H), 3.64 (dt, J = 6.5, 14.5 Гц, 2h), 3.14-3.07 (m, 1H). [1 лабільного протону не було видно в цьому розчиннику].

25 Отримання проміжної сполуки 303: бензил N-[2,2-дифтор-3-[3-[2-(2-гідроксіетил)тріазол-4-іл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксипропіл]карбамат

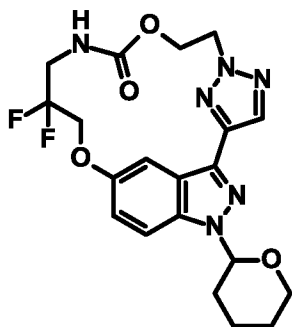


До суміші 3-[2-(2-гідроксіетил)тріазол-4-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-олу (210 мг, 0.638 ммоль) і [[3-(бензилоксикарбоніламіно)-2,2-дифторпропіл]трифторметансульфонату-проміжної сполуки 302 (361 мг, 0.957 ммоль) у сухому ацетонітрилі (20 мл) в атмосфері аргону додавали карбонат цезію (249 мг, 0.766 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 70 °С протягом 16 год. Додавали додаткову кількість [[3-(бензилоксикарбоніламіно)-2,2-дифторпропіл]трифторметансульфонату-

проміжної сполуки 302 (361 мг, 0.957 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 год. за 70 °С. Додавали додаткову кількість [[3-(бензилоксикарбоніламіно)-2,2-дифторпропіл]трифторметансульфонату-проміжної сполуки 302 (361 мг, 0.957 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі за 70 °С. Розчинник видаляли при
 5 зниженому тиску, додавали етилацетат і воду, шари розділяли і водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, від 100/0 до 50/50, з отриманням бензил N-[2,2-дифтор-3-[3-[2-(2-гідроксіетил)тріазол-4-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамату-проміжної сполуки 303 у
 10 вигляді жовтої олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 557.4$, $t_R = 2.66$ хв

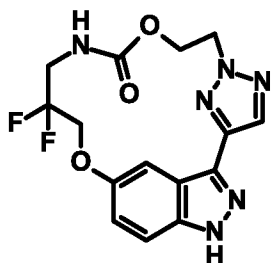
Отримання проміжної сполуки 304: 12,12-дифтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.12.5.0^{18,21}] трикоза-
 15 1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он



Розчин бензил N-[2,2-дифтор-3-[3-[2-(2-гідроксіетил)тріазол-4-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамату-проміжної сполуки 303 (240 мг, 0.431 ммоль) і карбонату цезію (844 мг, 2.59 ммоль), що перемішується, в ацетонітрилі (42 мл) нагрівали при температурі кипіння протягом 24 год. Реакційну суміш фільтрували, а солі промивали ацетонітрилом. Потім фільтрат упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші
 20 циклогексан/етилацетат, 70/30 до 50/50, як елюент, отримуючи 12,12-дифтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-
 25 1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он-проміжну сполуку 304 у вигляді кремової твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 449.1$, $t_R = 2.45$ хв

Отримання прикладу 167: 12,12-дифтор-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.12.5.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он)
 30



До суспензії 12,12-дифтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону-проміжна сполука 304 (85 мг, 0.19 ммоль у метанолі (12 мл) і воді (1.7 мл) додавали моногідрат пара-толуолсульфонової кислоти (180 мг, 0.948 ммоль). Реакційну суміш нагрівали за 65 °С протягом 16 год. Метанол частково видаляли при зниженому тиску і додавали насичений водний розчин NaHCO₃, доводячи значення рН до основного. Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc і органічний екстракт промивали соляним
 35
 40

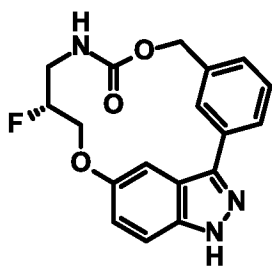
розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок розтирали в дихлорметані і відфільтровували. Отриману тверду речовину перекристалізували з ацетонітрилу з отриманням 12,12-дифтор-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-ону-приклад 167 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 365.1$, $t_R = 1.89$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 365.2$, $t_R = 1.87$ хв

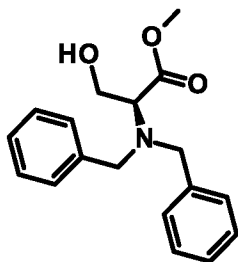
¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.37 (1H, s), 8.16-8.15 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.51-7.46 (1H, m), 7.13-7.08 (1H, m), 4.84 (2H, t, $J=4.4$ Гц), 4.68-4.59 (4H, m), 3.59-3.52 (2H, m).

Приклад 168: (12R)-12-фтор-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.12,6.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



Приклад 168 отримували відповідно до синтезу, описаного в загальній Схемі Е.

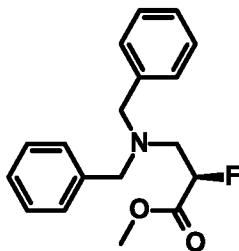
Отримання проміжної сполуки 305: метил (2S)-2-(дибензиламіно)-3-гідроксипропаноат



До розчину гідрохлориду складного метилового ефіру L-серину (2 г, 12.9 ммоль) в ацетонітрилі (30 мл) додавали при кімнатній температурі карбонат калію (3.56 г, 25.8 ммоль) і бензилбромід (3.1 мл, 25.8 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3.5 годин. Реакційну суміш фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, від 100/0 до 80/20, як елюент, отримуючи метил(2S)-2-(дибензиламіно)-3-гідроксипропаноат-проміжну сполуку 305 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 300.2$, $t_R = 2.64$ хв

Отримання проміжної сполуки 306: метил (2R)-3-(дибензиламіно)-2-фторпропаноат

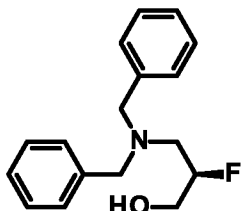


До розчину DAST (1 мл, 7.91 ммоль) у сухому ТГФ (15 мл) при кімнатній температурі

повільно додавали розчин метил(2S)-2-(добензиламіно)-3-гідроксипропаноату-проміжної сполуки 305 (2.15 г, 7.19 ммоль) у сухому ТГФ (15 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хв. Додавали крижану воду і етилацетат. Органічний шар промивали 5 % водним розчином NaHCO_3 , потім соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з отриманням метил(2R)-3-(добензиламіно)-2-фторпропаноату-проміжної сполуки 306 у вигляді жовтої в'язкої олійної речовини. Продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 302.3$, $t_R = 2.81$ хв

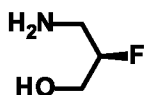
Отримання проміжної сполуки 307: (2R)-3-(добензиламіно)-2-фторпропан-1-ол



До дегазованого розчину борогідриду літію (302 мг, 7.97 ммоль) у сухому ТГФ (10 мл) за -10°C краплинами додавали розчин метил(2R)-3-(добензиламіно)-2-фторпропаноату-проміжної сполуки 306 (2 г, 6.64 ммоль) у сухому ТГФ (10 мл). Суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і гасили насиченим водним розчином хлориду амонію. Суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт розчиняли в 2 М хлороводневої кислоти (9 мл, до $\text{pH} = 2$) і водний шар промивали діетиловим ефіром. Водний шар підлучнювали приблизно до $\text{pH} = 10$ насиченим водним розчином NaHCO_3 і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали. Сирий продукт розчиняли в етанолі і фільтрували, потім фільтрат концентрували для отримання (2R)-3-(добензиламіно)-2-фторпропан-1-олу-проміжної сполуки 307 у вигляді білої в'язкої олійної речовини.

РХМС метод F: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 274.3$, $t_R = 1.32$ хв

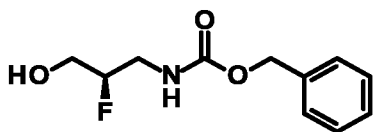
Отримання проміжної сполуки 308: (2R)-3-аміно-2-фторпропан-1-ол



До розчину (2R)-3-(добензиламіно)-2-фторпропан-1-олу-проміжної сполуки 307 (1.55 г, 5.68 ммоль) в етанолі (20 мл) при кімнатній температурі додавали гідроксид паладій із завантаженням 10 мас. % (155 мг). Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 2 днів. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску з отриманням (2R)-3-аміно-2-фторпропан-1-олу-проміжної сполуки 308 у вигляді жовтої рідини. Продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.62-4.5 (1H, m), 3.9 (1H, m), 3.84 (1H, m), 3.1 (1H, m), 3.04 (1H, m), 2.0 (3H, br).

Отримання проміжної сполуки 309: бензил N-[(2R)-2-фтор-3-гідроксипропіл]карбамат

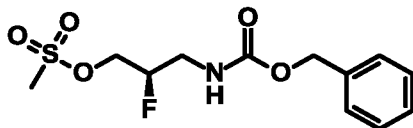


До розчину (2R)-3-аміно-2-фторпропан-1-олу-проміжної сполуки 308 (541 мг, 5.68 ммоль) у суміші ТГФ (9 мл) і води (9 мл) додавали гідрокарбонат натрію (525 мг, 6.25

ммоль). Суспензію охолоджували до 0 °С, по краплях додавали бензилхлорформіат (0.89 мл, 6.25 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/EtOAc, від 100/0 до 60/40, як елюент, отримуючи бензил N-[(2R)-2-фтор-3-гідроксипропіл]карбамат-проміжну сполуку 309 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+Na]^+ = 250.1$, $t_R = 1.79$ хв

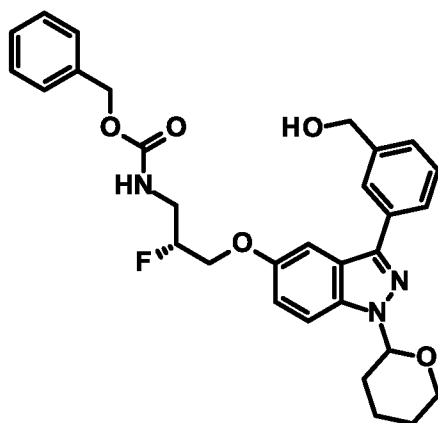
Отримання проміжної сполуки 310: [(2R)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-2-фторпропіл]метансульфонат



До розчину бензил N-[(2R)-2-фтор-3-гідроксипропіл]карбамату-проміжної сполуки 309 (726 мг, 3.2 ммоль) у дихлорметані (13 мл) додавали тріетиламін (0.89 мл, 6.4 ммоль). За 0 °С додавали метансульфонілхлорид (0.32 мл, 4.16 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1.5 годин. Реакційну суміш гасили додаванням розчину хлориду амонію, а суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$ і сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням [(2R)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-2-фторпропіл]метансульфонату-проміжної сполуки 310 у вигляді помаранчевої олійної речовини. Продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 306.1$, $t_R = 2.15$ хв

Отримання проміжної сполуки 311: бензил N-[(2R)-2-фтор-3-[3-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамат

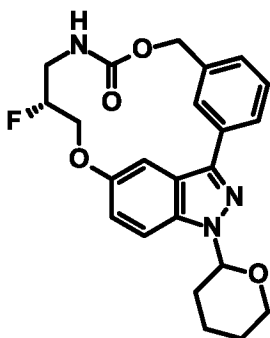


До суміші 3-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-олу (518 мг, 1.60 ммоль) у ДМФА (18 мл) додавали карбонат цезію (1.04 г, 3.20 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 20 хв. Додавали [(2R)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-2-фторпропіл]метансульфонат-проміжну сполуку 310 (1.032 г, 3.2 ммоль) у ДМФА (6 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 днів. Реакційну суміш фільтрували і промивали етилацетатом. Фільтрат розбавляли водою й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, від 100/0 до 60/40, як елюенти, з отриманням бензил N-[(2R)-2-фтор-3-[3-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамат-проміжної сполуки 311 у вигляді білої олійної речовини, яка кристалізувалася при кімнатній температурі.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 534.2$, $t_R = 2.83$ хв

Отримання проміжної сполуки 312: (12R)-12-фтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он

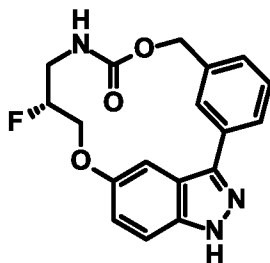
5



До розчину бензил N-[(2R)-2-фтор-3-[3-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксипропіл]карбамату-проміжної сполуки 311 (167 мг, 0.31 ммоль) у сухому ацетонітрилі (16 мл) при кімнатній температурі однією порцією додавали тонкоподрібнений гідроксид калію (87 мг, 1.55 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували, промивали ацетонітрилом і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 100/0 до 70/30, як елюент, отримуючи (12R)-12-фтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он-проміжну сполуку 312 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 426.4$, $t_R = 2.76$ хв

Отримання прикладу 168: (12R)-12-фтор-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



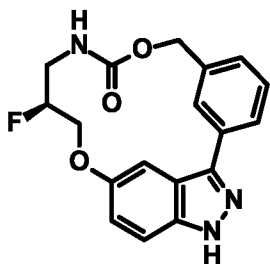
До розчину (12R)-12-фтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону-проміжної сполуки 312 (116 мг, 0.27 ммоль) у метанолі (4.6 мл) і воді (0.8 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (259 мг, 1.36 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 65 °С протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і насиченим водним розчином NaHCO_3 . Водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, від 100/0 до 60/40, як елюент. Кремову тверду речовину розтирали з діетиловим ефіром, фільтрували та сушили, отримуючи (12R)-12-фтор-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он-приклад 168 у вигляді білого порошку.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 342.2$, $t_R = 2.08$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 342.3$, $t_R = 2.07$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13.21 (1H, s), 8.05 (1H, t, J=5.7 Гц), 7.86 (1H, d, J=7.9 Гц), 7.77 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=8.5 Гц), 7.49 (1H, t, J=7.5 Гц), 7.31 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J=9.2, 2.2 Гц), 5.80 (1H, m), 5.16 (1H, m), 4.85 (1H, m), 4.61 (1H, m), 4.35 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.11 (1H, m) м. ч.

Приклад 169: (12S)-12-фтор-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он

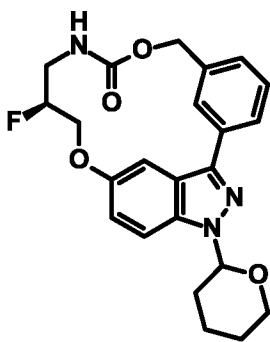


5

Приклад 169 отримували відповідно до синтезу, описаного на загальній схемі Е, і відповідно до методик, що аналогічні описаним для отримання прикладу 168.

Отримання проміжної сполуки 313: (12S)-12-фтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он

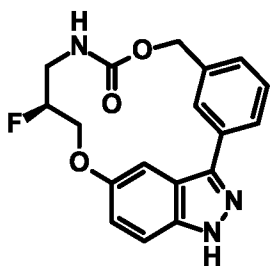
10



До розчину бензил N-[(2S)-2-фтор-3-[3-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксипропіл]карбамату (0.265 г, 0.50 ммоль) у сухому ацетонітрилі (32 мл) при кімнатній температурі однією порцією додавали тонкоподрібнений гідроксид калію (140 мг, 2.50 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували та промивали ацетонітрилом. Фільтрат упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 90/10 до 50/50, як елюент, отримуючи (12S)-12-фтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он-проміжну сполуку 313 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 426.2, t_R = 2.78 хв

Отримання прикладу 169: (12S)-12-фтор-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



До розчину (12S)-12-фтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону-проміжної сполуки 313 (115 мг, 0.27 ммоль) у метанолі (4.6 мл) і воді (0.8 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (259 мг, 1.36 ммоль). Реакційну

30

суміш перемішували за 65 °С протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і насиченим водним розчином NaHCO_3 . Водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали

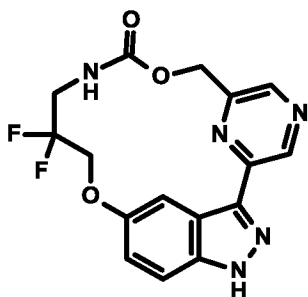
колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, від 100/0 до 60/40, як елюент. Білу тверду речовину розтирали з діетиловим ефіром, фільтрували та сушили, отримуючи (12S)-12-фтор-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он-приклад 169 у вигляді білого порошку.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 342.2$, $t_R = 2.08$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 342.2$, $t_R = 2.07$ хв

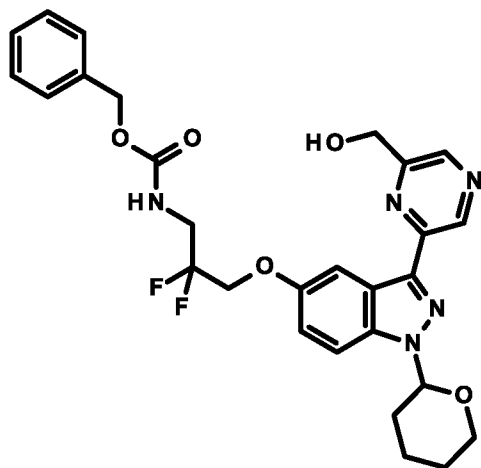
¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 13.21 (1H, s), 8.05 (1H, t, J = 5.7 Гц), 7.86 (1H, d, J = 7.9 Гц), 7.77 (1H, s), 7.55 (1H, d, J = 8.5 Гц), 7.49 (1H, t, J = 7.5 Гц), 7.31 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J = 9.2, 2.2 Гц), 5.80 (1H, m), 5.16 (1H, m), 4.85 (1H, m), 4.61 (1H, m), 4.35 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.11 (1H, m) м. ч.

Приклад 170: 12,12-дифтор-8,14-діокса-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



Приклад 170 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі К.

Отримання проміжної сполуки 314: бензил N-2,2-дифтор-3-[3-[6-(гідроксиметил)піразин-2-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамат

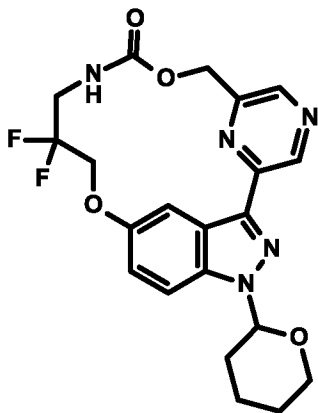


До суміші 3-[6-(гідроксиметил)піразин-2-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-олу (125 мг, 0.38 ммоль) і [3-(бензилоксикарбоніламіно)-2,2-дифторпропіл]трифторметансульфонату (158 мг, 0.42 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл) додавали карбонат калію (157 мг, 1.14 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 75 °С протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували і промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 99/1 до 50/50, як елюент, для отримання бензил N-[2,2-дифтор-3-[3-[6-(гідроксиметил)піразин-2-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксипропіл]карбамату 314 у вигляді жовтої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 554.2$, $t_R = 2.75$ хв

Отримання проміжної сполуки 315: 12,12-дифтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.12,6.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он

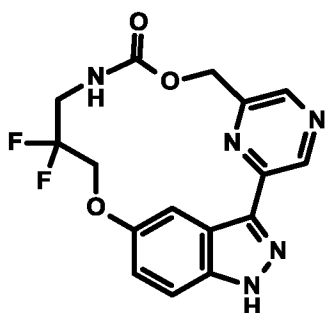
5



До розчину бензил N-[2,2-дифтор-3-[3-[6-(гідроксиметил)піразин-2-іл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксипропіл]карбамату 314 (57 мг, 0.11 ммоль) в ацетонітрилі (12 мл), що перемішується, додавали карбонат цезію (208 мг, 0.64 ммоль), і реакційну суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 24 год. Реакційну суміш фільтрували та промивали ацетонітрилом. Фільтрат упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 70/30 до 50/50, як елюент, отримуючи 12,12-дифтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.12,6.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону 315 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 446.1$, $t_R = 2.50$ хв

Отримання прикладу 170: 12,12-дифтор-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.12,6.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он



До розчину 12,12-дифтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.12,6.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону 315 (13 мг, 0.029 ммоль) у метанолі (0.55 мл) і воді (85 мкл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (28 мг, 0.145 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 65 °С протягом ночі. Додавали додаткові кількості моногідрату п-толуолсульфонової кислоти (28 мг, 0.145 ммоль), метанолу (0.55 мл) і води (85 мкл), і реакційну суміш перемішували за 65 °С протягом 24 год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і насиченим водним розчином NaHCO_3 . Після відділення водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, від 100/0 до 60/40, як елюент. Отриману тверду речовину розтирали з дихлорметаном, фільтрували та сушили, отримуючи 12,12-дифтор-8,14-

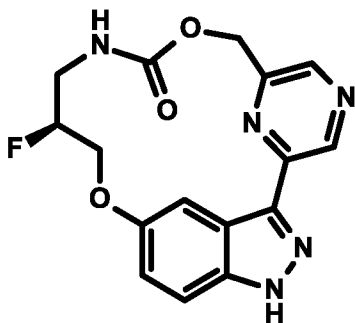
діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он-приклад 170 у вигляді білого порошку.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 362.2$, $t_R = 1.88$ хв

РХМС метод G: $[M+H]^+ = 362.2$, $t_R = 1.85$ хв

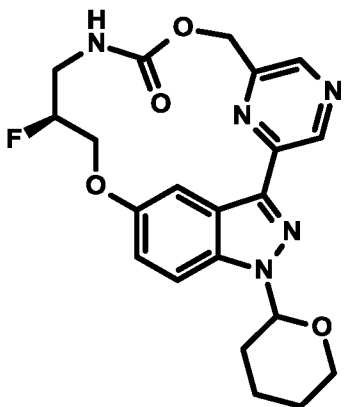
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 13.57 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.19 (1H, t, J=6.6 Гц), 8.00 (1H, d, J=1.1 Гц), 7.55 (1H, d, J=8.9 Гц), 7.14 (1H, dd, J=2.6, 9.0 Гц), 4.73 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.51 (2H, s) м. ч.

Приклад 171: (12S)-12-фтор-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.12,6.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он



Приклад 171 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі К.

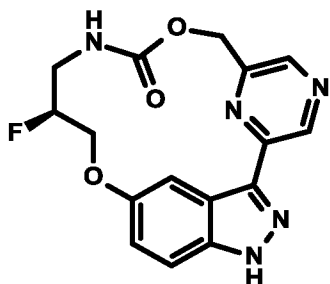
Отримання проміжної сполуки 316: (12S)-12-фтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он



До суміші 3-[6-(гідроксиметил)піразин-2-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-олу (195 мг, 0.597 ммоль) і бензил [(2S)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-2-фторпропіл]метансульфонат (260 мг, 0.66 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали карбонат калію (247 мг, 1.79 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 75 °С протягом 2 год., а потім протягом ночі. Додавали додаткову кількість карбонату цезію (583 мг, 1.79 ммоль), і реакційну суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 3 год. Розчинник упарювали при зниженому тиску і залишок розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші дихлорметан/метанол, 100/0 до 95/5, як елюент, отримуючи (12S)-12-фтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он 316 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод J: $[M+H]^+ = 428.4$, $t_R = 3.58$ хв

Отримання прикладу 171: (12S)-12-фтор-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.12,6.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он



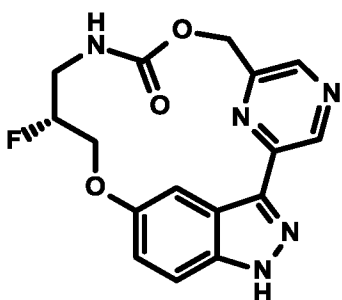
До розчину отриманого (12S)-12-фтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-ону 316 (30 мг, 0.07 ммоль) в метанолі (3 мл) і воді (1 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (67 мг, 0.35 ммоль), і реакційну суміш перемішували за 75 °С протягом ночі. Додавали додаткову кількість моногідрату п-толуолсульфонової кислоти (67 мг, 0.35 ммоль), і реакційну суміш перемішували за 75 °С протягом 6 год., і потім за 60 °С протягом 72 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і насиченим водним розчином NaHCO₃. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою NH₂ колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші дихлорметан/метанол, від 100/0 до 95/5, в якості елюенту. Отриману тверду речовину послідовно розтирали гарячим метанолом, потім гарячою водою, фільтрували та сушили, отримуючи (12S)-12-фтор-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он-приклад 171 у вигляді кремового порошку.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 344.2, t_R = 1.87 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 344.2, t_R = 1.88 хв

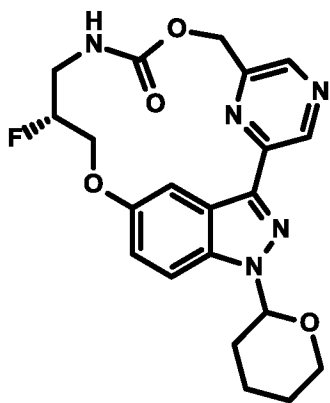
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 13.59 (1H, s), 9.30-9.29 (1H, m), 8.56-8.54 (1H, m), 8.04-8.00 (1H, m), 7.73-7.71 (1H, m), 7.61-7.58 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Гц), 5.78-4.92 (3H, m), 4.74-4.58 (1H, m), 4.41-4.28 (1H, m), 3.56-3.47 (1H, m), 3.14 (1H, s) м. ч.

Приклад 172: (12R)-12-фтор-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он



Приклад 172 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі К.

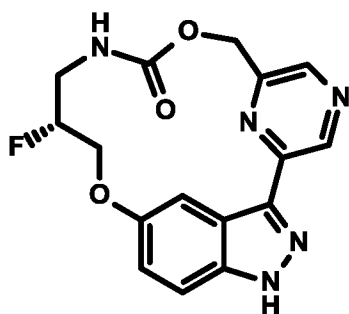
Отримання проміжної сполуки 317: бензил N-[(2R)-2-фтор-3-({3-[6-(гідроксиметил)піразин-2-іл]-1-(оксан-2-іл)-1H-індазол-5-іл}окси)пропіл]карбамат



До розчину 3-[6-(гідроксиметил)піразин-2-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-олу (400 мг, 1.23 ммоль) та [(2R)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-2-фторпропіл]метансульфонату (460 мг, 1.36 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) додавали карбонат цезію (1.2 г, 3.69 ммоль). Реакційну суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 4 год. Розчинник упарювали при зниженому тиску. Залишок розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші дихлорметан/метанол, 100/0 до 95/5, як елюент, отримуючи (12R)-12-фтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаєн-9-он 317 у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 428.4.2$, $t_R = 2.48$ хв

Отримання прикладу 172: (12R)-12-фтор-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.12,6.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаєн-9-он



До розчину (12R)-12-фтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаєн-9-ону 317 (291 мг, 0.681 ммоль) у метанолі (25 мл) і воді (8 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (647 мг, 3.4 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 60 °C протягом 72 год. Додавали додаткову кількість моногідрату п-толуолсульфонової кислоти (647 мг, 3.4 ммоль), і суміш перемішували за 75 °C протягом 2 год. Розчинники упарювали при зниженому тиску і залишок розбавляли етилацетатом і насиченим водним розчином NaHCO₃. Після відділення водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою NH₂ колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші дихлорметан/метанол, від 100/0 до 95/5, в якості елюенту. Отриману тверду речовину розтирали гарячою водою, фільтрували та сушили, отримуючи (12R)-12-фтор-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаєн-9-он-приклад 172 у вигляді кремової твердої речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 344.3$, $t_R = 1.80$ хв

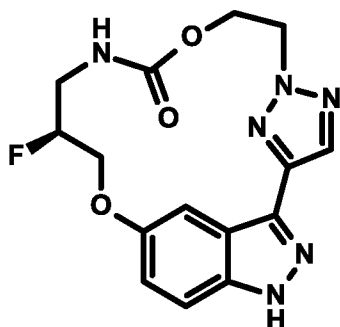
РХМС метод G: $[M+H]^+ = 344.2$, $t_R = 1.80$ хв

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 13.59 (1H, s), 9.30 (1H, s), 8.56-8.54 (1H, m), 8.02 (1H, t,

J=5.0 Гц), 7.73-7.71 (1H, m), 7.62-7.58 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Гц), 5.78-4.92 (3H, m), 4.73-4.58 (1H, m), 4.40-4.28 (1H, m), 3.52-3.48 (1H, m), 3.14 (1H, s) м. ч.

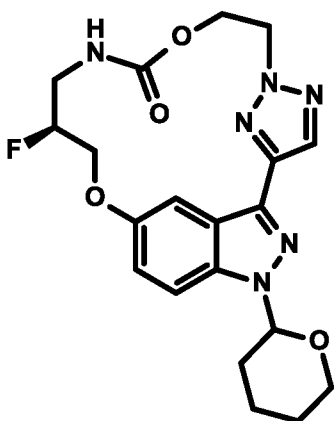
Приклад 173: (12S)-12-фтор-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.12,5.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он

5



Приклад 173 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі О.

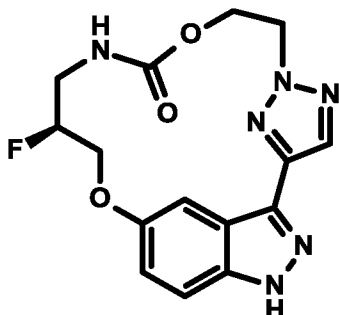
Отримання проміжної сполуки 318: (12S)-12-фтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он



До суміші 3-[2-(2-гідроксіетил)тріазол-4-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-олу (250 мг, 0.759 ммоль) і [(2S)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-2-фторпропіл]метансульфонат (348 мг, 1.14 ммоль) в ацетонітрилі (50 мл) додавали карбонат цезію (743 мг, 2.28 ммоль). Реакційну суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 6 год. Розчинники упарювали при зниженому тиску. Залишок розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Отриману тверду речовину розтирали з метанолом, фільтрували та сушили, отримуючи (12S)-12-фтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он 318 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 431.4, t_R = 2.46 хв

Отримання прикладу 173: (12S)-12-фтор-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он



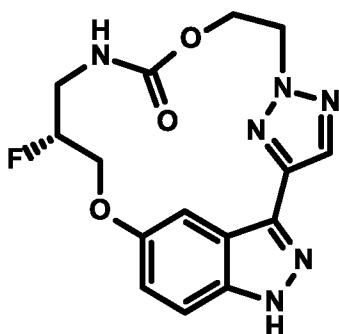
До розчину (12S)-12-фтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-ону 318 (130 мг, 0.302 ммоль) у метанолі (12 мл) і воді (4 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (287 мг, 1.51 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 75 °С протягом 8 год. Метанол упарювали при зниженому тиску. Отриману в результаті тверду речовину розтирали з насиченим водним розчином NaHCO₃ фільтрували, потім промивали водою і сушили, отримуючи (12S)-12-фтор-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он-приклад 173 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 347.3, t_R = 1.82 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 347.3, t_R = 1.75 хв

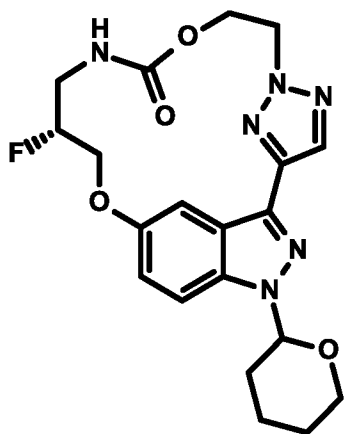
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.24 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.88-7.84 (1H, m), 7.55-7.51 (1H, m), 7.39 (1H, d, J=2.1 Гц), 7.08 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Гц), 4.94-4.43 (6H, m), 4.35-4.24 (1H, m), 3.47-3.42 (1H, m), 3.20-3.11 (1H, m) м. ч.

Приклад 174: (12R)-12-фтор-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.12,5.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он



Приклад 174 отримували відповідно до синтезу, описаного у загальній Схемі О.

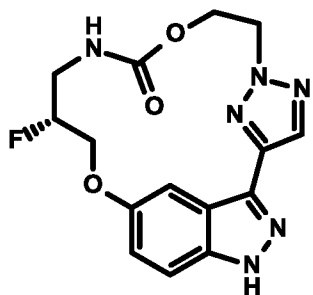
Отримання проміжної сполуки 319: (12R)-12-фтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.12,5.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он



До розчину 3-[2-(2-гідроксietил)тріазол-4-іл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-олу (345 мг, 1.05 ммоль) і [(2R)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-2-фторпропіл]метансульфонат (530 мг, 0.482 ммоль) у ацетонітрилі (70 мл) додавали карбонат цезію (1.03 р, 3.15 ммоль). Реакційну суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 8 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розтирали метанолом, фільтрували, промивали метанолом і сушили, отримуючи (12R)-12-фтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он 319 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 431.4, t_R = 2.44 хв

Отримання прикладу 174: (12R)-12-фтор-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.12,5.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он



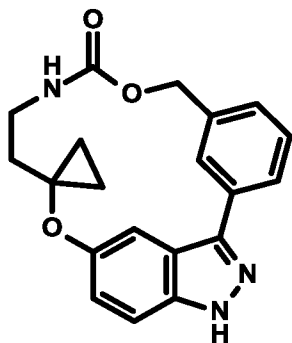
До розчину (12R)-12-фтор-19-(оксан-2-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-ону 319 (230 мг, 0.534 ммоль) у метанолі (24 мл) і воді (8 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (508 мг, 2.67 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 65 °C протягом ночі. Розчинники упарювали при зниженому тиску. Отримане в результаті тверду речовину розтирали з насиченим водним розчином NaHCO₃. Після фільтрування тверду речовину промивали водою і сушили, отримуючи (12R)-12-фтор-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-ону-приклад 174 у вигляді кремової твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 347.2, t_R = 1.82 хв

РХМС метод G: [M+H]⁺ = 347.3, t_R = 1.75 хв

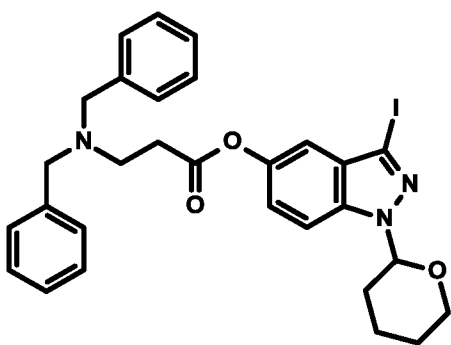
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13.24 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.89-7.83 (1H, m), 7.57-7.46 (1H, m), 7.40-7.37 (1H, m), 7.15-7.05 (1H, m), 4.93-4.85 (1H, m), 4.81-4.57 (4H, m), 4.49-4.43 (1H, m), 4.36-4.23 (1H, m), 3.50-3.41 (1H, m), 3.21-3.12 (1H, m) м. ч.

Приклад 175: 8',14'-діокса-10',19',20'-тріазаспіро[циклопропан-1,13'-тетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикозан]-1'(20'),2'(23'),3',5',15'(22'),16',18'(21')-гептаен-9'-он



Приклад 175 отримували відповідно до синтезу, описаного у деталях нижче.

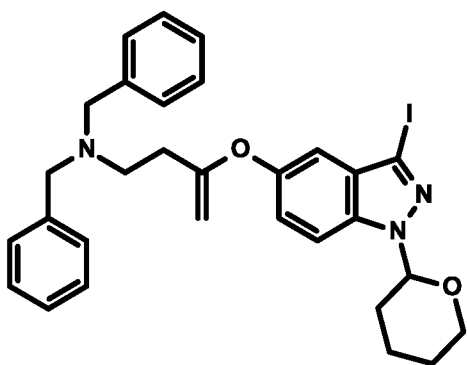
Отримання проміжної сполуки 320: (3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)-3-(дибензил аміно)пропаноат



До розчину гідрохлориду 3-(дибензиламіно)пропанової кислоти (864 мг, 2.83 ммоль) у ДМФА (10 мл) додавали N-етил-N,N-діізопропіламін (1.47 мл, 8.50 ммоль). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С, потім додавали гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду (1.088 г, 5.67 ммоль), 1-гідроксибензотріазол (867 мг, 5.67 ммоль) і 3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-ол (1.46 г, 4.25 ммоль). Реакційну суміш перемішували за КТ протягом ночі. Суміш виливали у воду, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар послідовно промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, водою, насиченим водним розчином хлориду амонію, потім соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 99/1 до 80/20, як елюент, із забезпеченням (3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)-3-(дибензиламіно)пропаноату 320 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 596.1, t_R = 2.73 хв

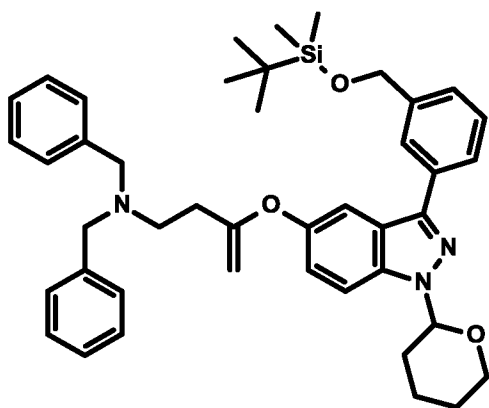
Отримання проміжної сполуки 321: N,N-дибензил-3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксибут-3-ен-1-амін



До розчину (3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)-3-(добензиламіно)пропаноату 320 (1.541 г, 2.59 ммоль) у сухому ТГФ (15 мл) за 0 °С краплітнами додавали реагент Теббе (0.5 М розчин у толуолі) (6.22 мл, 3.11 ммоль). Реакційну суміш давали досягти КТ і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду з льодом, потім додавали 1М водний розчин гідроксиду натрію. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 99/1 до 80/20, як елюент для отримання N,N-добензил-3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксибут-3-ен-1-аміну 321 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 594.1$, $t_R = 2.65$ хв

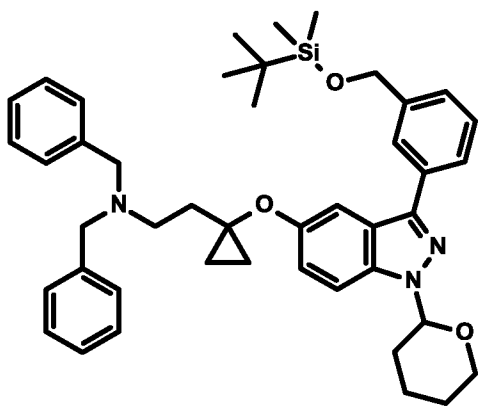
Отримання проміжної сполуки 322: N,N-добензил-3-[3-[3-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксибут-3-ен-1-амін



До дегазованого розчину N,N-добензил-3-(3-йод-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл)оксибут-3-ен-1-аміну 321 (642 мг, 1.08 ммоль), трет-бутилдиметил-[[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]метокси]силану (487 мг, 1.40 ммоль) і ортофосфата калію (686 мг, 3.24 ммоль) у діоксані (5.35 мл) і воді (1.50 мл) додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (57 мг, 0.05 ммоль) і 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-тріізопропілбіфеніл (52 мг, 0.11 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 100 °С протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 100/0 до 85/15, як елюент, для отримання N,N-добензил-3-[3-[3-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксибут-3-ен-1-аміну 322 у вигляді трохи жовтуватої олійної речовини.

РХМС метод J: $[M+H]^+ = 688.6$, $t_R = 5.42$ хв

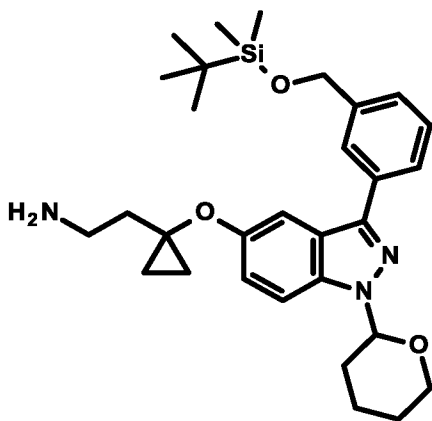
Отримання проміжної сполуки 323: N,N-добензил-2-[1-[3-[3-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксициклопропіл]етанамін



У закупореній пробірці дегазували сухий DCE (20 мл), і потім додавали діетилцинк (1 М в гептані) (2.43 мл, 2.43 ммоль) і дийодметан (210 мкл, 2.43 ммоль) за КТ. Розчин перемішували за КТ протягом 5 хв. Краплинами додавали розчин N,N-добензил-3-[3-[3-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксибут-3-ен-1-аміну 322 (745 мг, 1.06 ммоль) у сухому DCE (20 мл), і отриману в результаті суміш перемішували за КТ протягом 16.5 год. В окремій колбі в атмосфері аргону дегазували сухий DCE (20 мл) і потім протягом 5 хв додавали 1М розчин діетилцинку в гептані (2.43 мл, 2.43 ммоль) і дийодметан (210 мкл, 2.43 ммоль) за КТ. Отриману в результаті суспензію додавали до вихідної реакційної суміші і загальної суміші давали перемішуватися при КТ протягом ночі. Реакційну суміш гасили шляхом виливання на водний розчин хлориду амонію, і потім екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали водою, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, 100/0 до 85/15, як елюент, для отримання N,N-добензил-2-[1-[3-[3-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксициклопропіл]етанаміну 323 у вигляді безбарвної олійної речовини.

PXMS метод F: $[M+H]^+ = 702.4$, $t_R = 3.14$ хв

Отримання проміжної сполуки 324: 2-[1-[3-[3-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксициклопропіл]етанамін



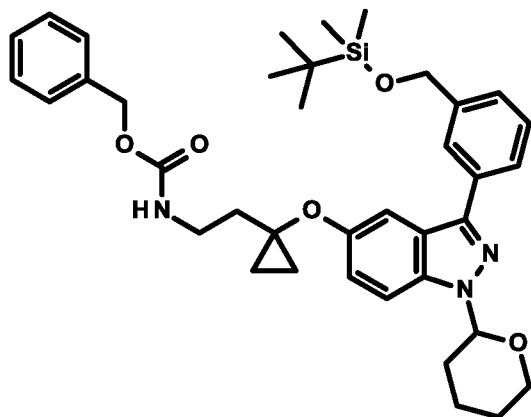
До розчину N,N-добензил-2-[1-[3-[3-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксициклопропіл]етанаміну 323 (210 мг, 0.30 ммоль) у метанолі (3 мл) і дихлорметані (3 мл) за КТ додавали гідроксид паладію на вугіллі з завантаженням 10 мас. % (5 мг). Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню за КТ протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували, промивали етилацетатом і упарювали при зниженому тиску з отриманням 2-[1-[3-[3-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксициклопропіл]етанаміна 324 у вигляді білої піни, яку використовували на наступній

стадії без будь-якої додаткової очистки.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 522.5$, $t_R = 2.68$ хв

Отримання проміжної сполуки 325: бензил N-[2-[1-[3-[3-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]феніл]-1-тетрагідропіран-2-іл]індазол-5-іл]оксициклопропіл]етил]карбамат

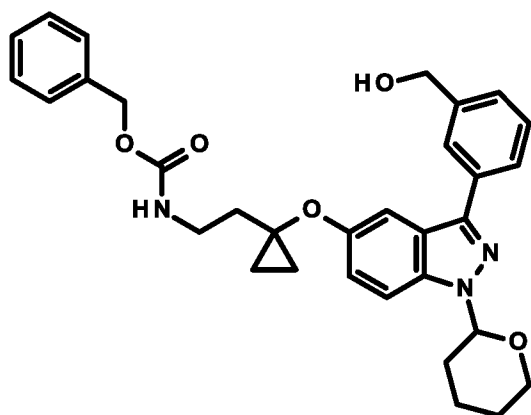
5



До розчину 2-[1-[3-[3-[[третбутил(диметил)силіл]оксиметил]феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксициклопропіл]етанаміну 324 (156 мг, 0.30 ммоль) у ТГФ (2 мл) і воді (1.5 мл) додавали гідрокарбонат натрію (28 мг, 0.33 ммоль). Суспензію охолоджували до 0 °C і краплинами додавали бензилхлорформіат (50 мкл, 0.33 ммоль). Реакційну суміш перемішували за КТ протягом 2 год. Розчин розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші циклогексан/етилацетат, від 100/0 до 85/15, як елюент, для отримання бензил N-[2-[1-[3-[3-[[трет-бутил(диметил)силіліл]оксиметил]феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксициклопропіл]етил]карбамату 325 у вигляді безбарвної олійної речовини.

РХМС метод F: $[M+H]^+ = 656.3$, $t_R = 3.89$ хв

Отримання проміжної сполуки 326: бензил N-[2-[1-[3-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксициклопропіл]етил]карбамат

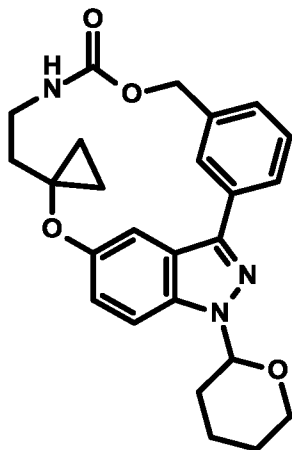


До розчину бензил N-[2-[1-[3-[3-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-іл]оксициклопропіл]етил]карбамат 325 (90 мг, 0.14 ммоль) у ТГФ (1.5 мл) за КТ краплинами додавали фторид тетрабутиламонію (1.0 М у ТГФ) (0.15 мл, 0.15 ммоль). Реакційну суміш перемішували за КТ протягом ночі. Реакційну суміш виливали в крижану воду і перемішували протягом 20 хв. Водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску з отриманням бензил N-[2-[1-[3-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-5-

іл]оксициклопропіл]етил]карбамату 326 у вигляді безбарвної олійної речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС метод J: $[M+H]^+ = 542.4$, $t_R = 4.57$ хв

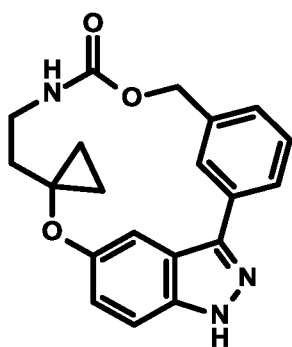
Отримання проміжної сполуки 327: 19'-(оксан-2-іл)-8',14'-діокса-10',19',20'-
 5 тріазаспіро[циклопропан-1,13'-тетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикозан]-
 1'(20'),2'(23'),3',5',15'(22'),16',18'(21')-гептаен-9'-он



10 До розчину бензил N-[2-[1-[3-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тетрагідропіран-2-іліндазол-
 5-іл]оксициклопропіл]етил]карбамату 326 (65 мг, 0.12 ммоль) у сухому ацетонітрилі (10
 мл) за КТ однією порцією додавали гідроксид калію (33 мг, 0.60 ммоль). Реакційну суміш
 перемішували за КТ протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували, потім промивали
 15 етилацетатом і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою
 колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші
 дихлорметан/етилацетат, від 100/0 до 80/20, як елюенти, з отриманням 19'-(оксан-2-іл)-
 8',14'-діокса-10',19',20'-тріазаспіро[циклопропан-1,13'-
 тетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикозан]-1'(20'),2'(23'),3',5',15'(22'),16',18'(21')-гептаен-9'-ону
 327 у вигляді білої твердої речовини.

20 РХМС метод J: $[M+H]^+ = 434.4$, $t_R = 4.43$ хв

Отримання прикладу 175: 8',14'-діокса-10',19',20'-тріазаспіро[циклопропан-1,13'-
 тетрацикло[13.5.2.12,6.0^{18,21}] трикозан]-1'(20'),2'(23'),3',5',15'(22'),16',18'(21')-гептаен-9'-
 он



25 До розчину 19'-(оксан-2-іл)-8',14'-діокса-10',19',20'-тріазаспіро[циклопропан-1,13'-
 тетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикозан]-1'(20'),2'(23'),3',5',15'(22'),16',18'(21')-гептаен-9'-ону
 327 (41 мг, 0.095 ммоль) у метанолі (2 мл) і воді (0.3 мл) додавали моногідрат п-
 30 толуолсульфонової кислоти (90 мг, 0.47 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 65 °С
 протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і насиченим водним
 розчином NaHCO₃. Після відділення водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані
 органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію,
 35 фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою
 препаративної ТШХ, використовуючи суміш дихлорметан/метанол 95/5 як елюент з

отриманням 8',14'-діокса-10',19',20'-тріазаспіро[циклопропан-1,13'-тетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикозан]-1'(20'),2'(23'),3',5',15'(22'),16',18'(21')-гептаен-9'-ону-приклад 175 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС метод F: [M+H]⁺ = 350.1, t_R = 2.30 хв

5 РХМС метод G: [M+H]⁺ = 350.2, t_R = 2.18 хв

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80 °C): 12.85 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 7.6 Гц), 7.51 (1H, d, J = 2.0 Гц), 7.49-7.40 (3H, m), 7.30-7.27 (1H, m), 6.90 (1H, dd, J = 2.3, 9.1 Гц), 5.27 (2H, s), 3.01-2.95 (2H, m), 2.58-2.52 (2H, m), 1.13-1.11 (2H, m), 0.79-0.75 (2H, m) м. ч.

У таблиці 1 наведено номер прикладу, назву за номенклатурою IUPAC та загальну схему, згідно з якою були отримані сполуки.

Таблиця 1

Номер прикладу	Назва за номенклатурою IUPAC	Загальна схема
Приклад 1	8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема А
Приклад 2	10-метил-8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема А
Приклад 3	4-фтор-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема А
Приклад 4	8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема В
Приклад 5	8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема А
Приклад 6	10-(пропан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]-трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема А
Приклад 7	8,14-діокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема В
Приклад 8	4-метокси-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 9	4-бром-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема D
Приклад 10	5-фтор-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема Е
Приклад 11	5-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема F
Приклад 12	4-(піролідін-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 13	4-[4-(пропан-2-іл)піперазин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 14	4-{2-окса-6-азаспіро[3.4]октан-6-іл}-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 15	4-[4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С

Таблиця 1

Номер прикладу	Назва за номенклатурою IUPAC	Загальна схема
Приклад 16	4-(морфолін-4-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 17	4-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 18	4-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема F
Приклад 19	5-метокси-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема F
Приклад 20	4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 21	4-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 22	7-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 23	4-[4-(2-метоксietил)піперидин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 24	9,14-діокса-11,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-10-он	Схема С
Приклад 25	4-[(3R)-3-гідроксипіролідин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 26	4-[(2-метоксietил)(метил)аміно]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 27	4-хлор-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема F
Приклад 28	4-фтор-5-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема G
Приклад 29	4,5-дифтор-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема F
Приклад 30	5-бром-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 31	4-(4-метилпіперазин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 32	4-(3-метоксіазетидин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 33	1-{9-оксо-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-4-іл}піперидин-4-карбонітрил	Схема С
Приклад 34	4-[4-(піролідин-1-іл)піперидин-1-іл]-8,14-діокса-	Схема С

Таблиця 1

Номер прикладу	Назва за номенклатурою IUPAC	Загальна схема
	10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	
Приклад 35	4-(азетидин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 36	4-(піперидин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема А
Приклад 37	4-(2,5-дигідрофуран-3-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема А
Приклад 38	4-[4-(морфолін-4-іл)піперидин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 39	4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема А
Приклад 40	4-[(2S,5S)-2,5-диметилморфолін-4-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 41	4-[(морфолін-4-іл)метил]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 42	4-[(піролідин-1-іл)метил]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 43	4-[(піролідин-1-іл)метил]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 44	4-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 45	5-(морфолін-4-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 46	4-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема А
Приклад 47	4-(діетиламіно)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема А
Приклад 48	4-циклопропіл-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 49	5-(4-метилпіперазин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 50	13-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 51	8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он	Схема С
Приклад 52	4-[метил(оксетан-3-іл)аміно]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-	Схема С

Таблиця 1

Номер прикладу	Назва за номенклатурою IUPAC	Загальна схема
	1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	
Приклад 53	4-[(диметиламіно)метил]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 54	4,10-диметил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема F
Приклад 55	4-(пропан-2-ілокси)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема F
Приклад 56	4-фтор-7-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема А
Приклад 57	4-[1-(оксетан-3-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 58	4-(3-метилпіперидин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 59	4-[(3S)-3-гідроксипіролідін-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 60	4-фтор-8,14-діокса-10,19,20-тріазапентацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .1 ^{7,10} .0 ^{18,21}]тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Синтез описано детально
Приклад 61	4-(оксолан-3-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема А
Приклад 62	(13S)-13-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 63	(13R)-13-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 64	4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 65	(7S)-7-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 66	4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема F
Приклад 67	4-(2-метоксіетил)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема А
Приклад 68	(7R)-7-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 69	5-циклопропіл-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 70	4-(2-метоксіетокси)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема F

Таблиця 1

Номер прикладу	Назва за номенклатурою IUPAC	Загальна схема
Приклад 71	4-фтор-13-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 72	11-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 73	4-(3-оксоморфолін-4-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 74	4-(2-оксопіролідін-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 75	5-(2-оксопіролідін-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 76	4-(2-метилпіролідін-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 77	2-{9-оксо-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-4-іл}ацетонітрил	Схема С
Приклад 78	(11R) або (11S)-11-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 79	(11R) або (11S)-11-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 80	4-етиніл-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 81	4-(піперазин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема А
Приклад 82	4-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема А
Приклад 83	11-(метоксиметил)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 84	8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он	Схема К
Приклад 85	11-метил-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он	Схема С
Приклад 86	12-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема Е
Приклад 87	11-етил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема Е
Приклад 88	4-фтор-5,7-диметил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема А

Таблиця 1

Номер прикладу	Назва за номенклатурою IUPAC	Загальна схема
Приклад 89	4-фтор-5-метокси-7-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема А
Приклад 90	5-фтор-4,7-диметил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема А
Приклад 91	8,14-діокса-10,19,20-тріазапентацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .1 ^{7,10} .0 ^{18,21}]тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Синтез описано детально
Приклад 92	13-метил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема В
Приклад 93	12-метил-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он	Схема С
Приклад 94	7-метил-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он	Схема С
Приклад 95	5-фтор-4-метокси-7-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема А
Приклад 96	(7R,13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 97	(13R)-13-метил-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он	Схема С
Приклад 98	8,15-діокса-4,10,20,21-тетраазапентацикло[14.5.2.1 ^{2,6} .1 ^{10,13} .0 ^{19,22}]пентакоза-1(21),2(25),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен-9-он	Схема N
Приклад 99	8,14-діокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он	Схема J
Приклад 100	(13R) або (13S)-4-фтор-13-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 101	(13R) або (13S)-4-фтор-13-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 102	(13R)-13-метил-8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 103	6-циклопропіл-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он	Схема В
Приклад 104	7-етил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема G
Приклад 105	(13R)-13-метил-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема В
Приклад 106	(7R,13R)-4-фтор-7,13-диметил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 107	7-метил-8,14-діокса-4,10,19,20-	Схема H

Таблиця 1

Номер прикладу	Назва за номенклатурою IUPAC	Загальна схема
	тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	
Приклад 108	(7R)- або (7S)-4-фтор-7-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема А
Приклад 109	(7R)- або (7S)-4-фтор-7-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема А
Приклад 110	6-метил-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он	Схема В
Приклад 111	7-метил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема Н
Приклад 112	6-(пропан-2-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он	Схема В
Приклад 113	(13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он	Схема С
Приклад 114	(13R)-13-метил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема К
Приклад 115	(7R)- або (7S)-етил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема G
Приклад 116	(7R)- або (7S)-етил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема G
Приклад 117	(13R)-13-метил-8,14-діокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема К
Приклад 118	6-(оксан-4-іл)-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он	Схема В
Приклад 119	4-етил-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),15,17,21-пентаен-9-он	Схема В
Приклад 120	(13R)-23-фтор-13-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 121	9,14-діокса-4,5,11,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-10-он	Схема А
Приклад 122	4-етил-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он	Схема В
Приклад 123	3,9,15-тріокса-4,11,20,21-тетраазатетрацикло[14.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),4,16,18,22-гексаен-10-он	Схема М
Приклад 124	(13R)-16-фтор-13-метил-8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 125	(13R)-4-хлор-13-метил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-	Схема К

Таблиця 1

Номер прикладу	Назва за номенклатурою IUPAC	Загальна схема
	1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	
Приклад 126	8,14-діокса-2,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),3,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он	Схема А
Приклад 127	(13R)-4-метокси-13-метил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема К
Приклад 128	(13R)-13-метил-9-оксо-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-5-карбонітрил	Схема В
Приклад 129	(13r)-13-метил-4-(піролідин-1-іл)-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Синтез описано детально
Приклад 130	(7R, 13R)-або (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Синтез описано детально
Приклад 131	(7R, 13R)-або (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема К
Приклад 132	(13R)-16-фтор-13-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема С
Приклад 133	(13R)-13-метил-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема К
Приклад 134	8,14-діокса-4-тіа-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15,17,21-гексаен-9-он	Схема L
Приклад 135	8,14-діокса-3-тіа-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23), 4,15,17,21-гексаен-9-он	Схема L
Приклад 136	(7R,13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема К
Приклад 137	(13R)-4-[(3R)-3-метоксипіролідин-1-іл]-13-метил-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема К
Приклад 138	(13R)-16-хлор-13-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема К
Приклад 139	(13R)-13,16-диметил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема К
Приклад 140	(13R)-13-метил-8,14-діокса-3,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема В
Приклад 141	8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема І
Приклад 142	8-окса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Синтез описано детально
Приклад 143	(13R)-5-метокси-13-метил-8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-	Схема О

Таблиця 1

Номер прикладу	Назва за номенклатурою IUPAC	Загальна схема
	1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	
Приклад 144	(13R)-13-метил-8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,6(23),15,17,21-гексаен-5,9-діон	Деметилування прикладу 143
Приклад 145	4-метил-8,14-діокса-3,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он	Схема L
Приклад 146	(13R)-16-фтор-13-метил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он	Схема O
Приклад 147	7,13-діокса-4-тіа-9,18,19,22-тетраазатетрацикло[12.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{17,20}]докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-он	Схема L
Приклад 148	(13R)-4,13-диметил-8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема O
Приклад 149	8,14-діокса-23-тіа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он	Схема L
Приклад 150	(7S,13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема K
Приклад 151	(13R)-13-метил-9-оксо-8,14-діокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонітрил	Схема O
Приклад 152	12,12-дифтор-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[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 C
Приклад 153	(13R)-17-фтор-13-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[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 C
Приклад 154	(7S,13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Синтез описано детально
Приклад 155	(7R,13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-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 K
Приклад 156	(13S)-13-метил-8,14-діокса-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 K
Приклад 157	(13R)-13-метил-8,14-діокса-10,19,20,22-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема C
Приклад 158	(12R)-4,12-диметил-7,13-діокса-4,9,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{17,20}]докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-он	Схема K
Приклад 159	(13R)-13-метил-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он	Схема O
Приклад 160	(13R)-13-метил-8,14-діокса-23-тіа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15,17,21-гексаен-9-он	Схема L
Приклад 161	(13R)-4,13-диметил-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;	Схема L

Таблиця 1

Номер прикладу	Назва за номенклатурою IUPAC	Загальна схема
Приклад 162	(13R)-13-метил-8,14-діокса-10,16,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Синтез описано детально
Приклад 163	14-метил-8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Синтез описано детально
Приклад 164	(13R)-13-метил-8,14-діокса-4,10,19,20,22-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Синтез описано детально
Приклад 165	(13R)-13-метил-8,14-діокса-10,17,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Синтез описано детально
Приклад 166	8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он	Схема К
Приклад 167	12,12-дифтор-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он	Схема К
Приклад 168	(12R)-12-фтор-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема Е
Приклад 169	(12S)-12-фтор-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема Е
Приклад 170	12,12-дифтор-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он	Схема К
Приклад 171	(12S)-12-фтор-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема К
Приклад 172	(12R)-12-фтор-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он	Схема К
Приклад 173	(12S)-12-фтор-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он	Схема О
Приклад 174	(12R)-12-фтор-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1 ^{2,5} .0 ^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он	Схема О
Приклад 175	8',14'-діокса-10',19',20'-тріазаспіро[циклопропан-1,13'-тетрацикло[13.5.2.1 ^{2,6} .0 ^{18,21}]трикозан]-1'(20'),2'(23'),3',5',15'(22'),16',18'(21')-гептаен-9'-он	Синтез описано детально

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Приклад А. Аналіз LRRK2 кіназної активності

5 Протокол

Реакції кінази LRRK2 проводили в 384-лункових білих полістирольних планшетах із кінцевим об'ємом 6 мкл, використовуючи набір для аналізу кіназної активності ADP-Glo™ (Promega Corp.). Сполуки та субстрати (пептид LRRK-тид і АТФ) у буфері для аналізу спочатку розподіляли по лунках. Потім викликали реакцію кінази за допомогою додавання рекомбінантного білка LRRK2 людини. Після інкубації протягом 1 год. за 37 °C ферментативну реакцію зупиняли за допомогою додавання 6 мкл реактиву ADP-Glo Reagent-1 і виконання додаткової інкубації протягом 40 хв за 23 °C (виснаження залишкового АТФ). Остаточну інкубацію протягом 30 хв після додавання 12 мкл реактиву Reagent-2 (перетворення АДФ у АТФ і реакція люциферину/люциферази) проводили

перед реєстрацією люмінесцентного сигналу (багатомодовий планшет-рідер EnVision™-PerkinElmer, Inc.). Дані для 10 окремих концентрацій тестованих сполук (N=2) підганяли (Xlfit™-ID Business Solutions Ltd) з отриманням значень IC₅₀ (концентрація сполуки, що призводить до 50 % інгібування еталонної ферментативної активності).

5 Сполуки

Сполуки розчиняли до концентрації 5 мМ у ДМСО. За необхідності, розчини обробляли ультразвуком в ультразвуковій ванні.

10 У таблиці 2 представлені значення IC₅₀ сполук відповідно до винаходу, отримані з використанням вищезгаданого аналізу кіназної активності. Активності представлені у вигляді позначень +++, ++ і +, які мають такі значення:

- +++ означає IC₅₀ < 10 нМ
- ++ означає 10 нМ < IC₅₀ < 100 нМ
- + означає 100 нМ < IC₅₀ < 1 мкМ.

Таблиця 2

Номер прикладу	IC ₅₀ LRRK2 wt ADP-Glo	Номер прикладу	IC ₅₀ LRRK2 wt ADP-Glo
Приклад 1	+++	Приклад 89	+
Приклад 2	++	Приклад 90	+++
Приклад 3	+++	Приклад 91	+++
Приклад 4	+++	Приклад 92	+++
Приклад 5	+++	Приклад 93	+++
Приклад 6	++	Приклад 94	+++
Приклад 7	+++	Приклад 95	+++
Приклад 8	+++	Приклад 96	+++
Приклад 9	+++	Приклад 97	+++
Приклад 10	+++	Приклад 98	+++
Приклад 11	+++	Приклад 99	+++
Приклад 12	+++	Приклад 100	+++
Приклад 13	+++	Приклад 101	+++
Приклад 14	+++	Приклад 102	+++
Приклад 15	+++	Приклад 103	+++
Приклад 16	+++	Приклад 104	++
Приклад 17	+++	Приклад 105	+++
Приклад 18	+++	Приклад 106	+++
Приклад 19	+++	Приклад 107	+++
Приклад 20	+++	Приклад 108	++
Приклад 21	+++	Приклад 109	+++
Приклад 22	+++	Приклад 110	+++
Приклад 23	+++	Приклад 111	++
Приклад 24	++	Приклад 112	++
Приклад 25	+++	Приклад 113	+++
Приклад 26	+++	Приклад 114	+++
Приклад 27	+++	Приклад 115	+
Приклад 28	+++	Приклад 116	+++
Приклад 29	+++	Приклад 117	+++
Приклад 30	+++	Приклад 118	+
Приклад 31	+++	Приклад 119	++
Приклад 32	+++	Приклад 120	+
Приклад 33	+++	Приклад 121	+
Приклад 34	+++	Приклад 122	+++
Приклад 35	+++	Приклад 123	+++
Приклад 36	+++	Приклад 124	+++
Приклад 37	+++	Приклад 125	+++
Приклад 38	+++	Приклад 126	++
Приклад 39	+++	Приклад 127	+++
Приклад 40	+++	Приклад 128	+++
Приклад 41	+++	Приклад 129	+++

Приклад 42	+++	Приклад 130	++
Приклад 43	++	Приклад 131	+++
Приклад 44	+++	Приклад 132	+++
Приклад 45	+++	Приклад 133	+++
Приклад 46	+++	Приклад 134	+++
Приклад 47	+++	Приклад 135	+++
Приклад 48	+++	Приклад 136	+++
Приклад 49	++	Приклад 137	+++
Приклад 50	+++	Приклад 138	+++
Приклад 51	+++	Приклад 139	+++
Приклад 52	+++	Приклад 140	++
Приклад 53	++	Приклад 141	+
Приклад 54	+++	Приклад 142	+++
Приклад 55	+++	Приклад 143	+++
Приклад 56	+++	Приклад 144	+++
Приклад 57	+++	Приклад 145	+
Приклад 58	+++	Приклад 146	+++
Приклад 59	+++	Приклад 147	+++
Приклад 60	+++	Приклад 148	+++
Приклад 61	+++	Приклад 149	+++
Приклад 62	+++	Приклад 150	++
Приклад 63	+++	Приклад 151	+++
Приклад 64	+++	Приклад 152	+++
Приклад 65	++	Приклад 153	+++
Приклад 66	+++	Приклад 154	++
Приклад 67	+++	Приклад 155	+++
Приклад 68	+++	Приклад 156	+++
Приклад 69	+++	Приклад 157	+++
Приклад 70	+++	Приклад 158	++
Приклад 71	+++	Приклад 159	+++
Приклад 72	+++	Приклад 160	+++
Приклад 73	+++	Приклад 161	++
Приклад 74	+++	Приклад 162	+++
Приклад 75	+++	Приклад 163	+++
Приклад 76	+++	Приклад 164	+++
Приклад 77	+++	Приклад 165	+++
Приклад 78	+++	Приклад 166	+++
Приклад 79	+++	Приклад 167	+++
Приклад 80	+++	Приклад 168	+++
Приклад 81	+++	Приклад 169	+++
Приклад 82	+++	Приклад 170	+++
Приклад 83	+++	Приклад 171	+++
Приклад 84	++	Приклад 172	+++
Приклад 85	++	Приклад 173	+++
Приклад 86	+++	Приклад 174	+++
Приклад 87	+++	Приклад 175	+++
Приклад 88	++		

Приклад В. Фармацевтична композиція: таблетки

Сполука, вибрана з Прикладів 1-175,

з розрахунку на 1000 таблеток, що містять її в дозуванні 5 мг

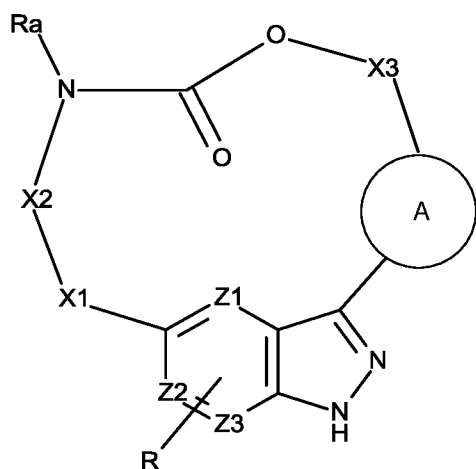
5 г

Пшеничний крохмаль	20 г
Маїсовий крохмаль	20 г
Лактоза	30 г
Стеарат магнію	2 г
Силікагель	1 г
Гідроксипропілцелюлоза	2 г

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):

5



, (I)

де:

R являє собою атом водню, атом галогену або алкільну групу,

кожен з Z1, Z2, Z3 незалежно являє собою атом вуглецю або азоту, при цьому мається на увазі, що 6-членний цикл, що містить Z1, Z2 і Z3, може мати 0, 1 або 2 атоми азоту,

X1 відсутній або являє собою -O-, -S- або -N(R'a)-, де R'a являє собою атом водню або алкільну групу,

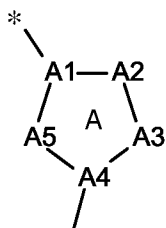
X2 являє собою алкандіїлну групу, необов'язково заміщену одним або кількома замісниками, однаковими або різними, вибраними з атомів галогену, полігалогеналкільної групи, алкоксигрупи, гідроксигрупи, аміногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи та ціаногрупи, при цьому мається на увазі, що атом вуглецю в альфа-положенні щодо -N(Ra) і атом вуглецю в альфа-положенні щодо -X1-, коли -X1- являє собою -O-, -S або N(R'a), не можуть бути заміщені гетероатомом кисню або азоту,

X3 являє собою алкандіїлну групу, необов'язково заміщену одним або кількома замісниками, однаковими або різними, вибраними з атомів галогену, полігалогеналкільної групи, алкоксигрупи, гідроксигрупи, аміногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи, ціаногрупи, циклоалкільної групи та гетероциклоалкільної групи, при цьому мається на увазі, що атом вуглецю в альфа-положенні щодо -O- і атом вуглецю в альфа-положенні щодо A1, коли A1 являє собою атом азоту, не можуть бути заміщені гетероатомом кисню або азоту,

Ra являє собою атом водню або алкільну групу, при цьому мається на увазі, що, коли Ra являє собою алкільну групу, один атом вуглецю групи Ra може бути приєднаний до атома вуглецю групи -X2- або до атома вуглецю групи -X3- з утворенням циклічного фрагмента, що містить 5 або 6 кільцевих членів,

A являє собою

ароматичну або частково гідровану циклічну групу формули (a):



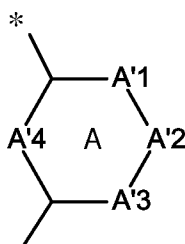
, (a)

де

кожен з A1, A4 незалежно являє собою атом вуглецю або атом азоту,

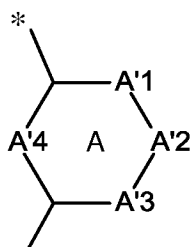
кожен з A2, A3, A5 незалежно являє собою атом вуглецю, атом кисню, атом сірки або атом азоту, при цьому мається на увазі, що A1, A2, A3, A4 і A5 не можуть одночасно являти собою гетероатом, або

ароматичну або частково гідровану циклічну групу формули (b):



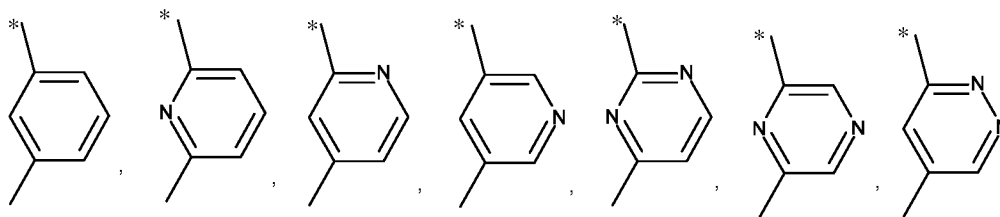
, (b)

- 5 де кожен з A'1, A'2, A'3, A'4 незалежно являє собою атом вуглецю або атом азоту, при цьому мається на увазі, що * означає, що цей зв'язок приєднаний до групи X3, де ароматична або частково гідрована циклічна група A, що визначена, як така, необов'язково заміщена одним або кількома замісниками, однаковими або різними, вибраними з атомів галогену, алкільної групи, алкоксигрупи, гідроксигрупи, оксогрупи, алкоксіалкільної групи, алкоксіалкоксигрупи, полігалогеналкільної групи, полігалогеналкоксигрупи, гетероциклоалкільної групи, гетероциклоалкілалкільної групи, (алкоксіалкіл)(алкіл)аміногрупи, аміногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи, циклоалкільної групи, (гетероциклоалкіл)(алкіл)аміногрупи, діалкіламіноалкільної групи, гетероциклоалкілалкоксигрупи, ціаногрупи та ціаноалкільної групи, та
- 10 де гетероциклоалкільна та циклоалкільна групи, визначені, як такі, можуть бути необов'язково заміщені одним або кількома замісниками, вибраними з алкільної групи, атомів галогену, полігалогеналкільної групи, полігалогеналкоксигрупи, алкоксигрупи, алкоксіалкільної групи, гідроксигрупи, ціаногрупи та оксогрупи, її енантіомери, діастереоізомери, таутомери, рацемати, гідрати, сольвати, N-оксиди, ізотопні похідні, дейтеровані похідні та їхні солі приєднання з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.
2. Сполука за п. 1, де R являє собою атом водню.
3. Сполука за п. 1, де R являє собою атом галогену.
4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, де Z1, Z2 і Z3 одночасно являють собою атом вуглецю.
- 25 5. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, де один із Z1 і Z2 являє собою атом азоту, а Z3 являє собою атом вуглецю.
6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, де X1 являє собою -O-.
7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, де X2 являє собою лінійну або розгалужену алкандіїлну групу, яка має 2, 3, 4 або 5 атоми вуглецю.
- 30 8. Сполука за п. 7, де X2 являє собою $-(CH_2)_3-$, $-CH(CH_3)-(CH_2)_2-$, $-CH_2-CHF-CH_2-$, $-CH_2-CF_2-CH_2-$ або $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$.
9. Сполука за будь-яким із пп. 1-8, де Ra означає атом водню.
10. Сполука за будь-яким із пп. 1-9, де X3 являє собою лінійну або розгалужену алкандіїлну групу, яка має 1, 2, 3, 4 або 5 атомів вуглецю.
- 35 11. Сполука за п. 10, де X3 являє собою $-(CH_2)_2-$, $-CH_2-$ або $-CH(CH_3)-$.
12. Сполука за будь-яким із пп. 1-11, де A являє собою групу формули (b):



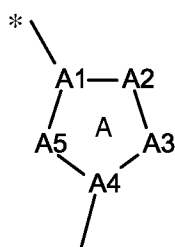
, (b)

- 40 де A'1, A'2, A'3, A'4 і * є такими, як визначено в п. 1.
13. Сполука за п. 12, де A являє собою:



причому визначені, як такі, групи А є незаміщеними або необов'язково заміщеними.

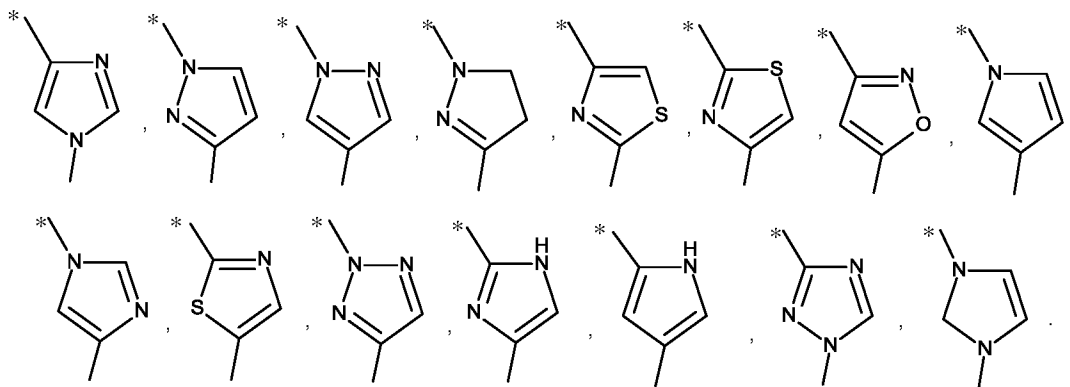
14. Сполука за п. 12, де А являє собою фенільну групу.
 15. Сполука за п. 12, де А являє собою піридинільну групу.
 16. Сполука за п. 12, де А являє собою піразинільну групу.
 17. Сполука за пп. 1-11, де А являє собою групу формули (а):



, (a)

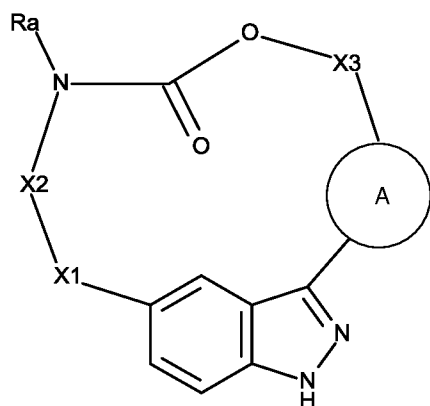
де А1, А2, А3, А4, А5 і * є такими, як визначено в п. 1.

18. Сполука за п. 17, де А являє собою



причому визначені, як такі, групи А є незаміщеними або необов'язково заміщеними.

19. Сполука за п. 17, де А являє собою триазолільну групу.
 20. Сполука за п. 17, де А являє собою піразолільну групу.
 21. Сполука за пп. 12-20, де група А є незаміщеною.
 22. Сполука за пп. 12-20, де група А заміщена однією або кількома групами, вибраними з атомів галогену, ціаногрупи, ціаноалкільної групи, оксогрупи, алкоксигрупи, алкільної групи, циклоалкільної групи та гетероциклоалкільної групи.
 23. Сполука за п. 1, яка являє собою сполуку формули (I-a):

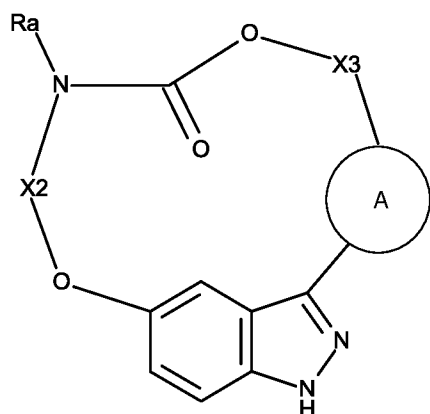


, (I-a)

де X1, X2, X3, Ra і A є такими, як визначено в п. 1.

24. Сполука за п. 23, яка являє собою сполуку формули (I-b):

5

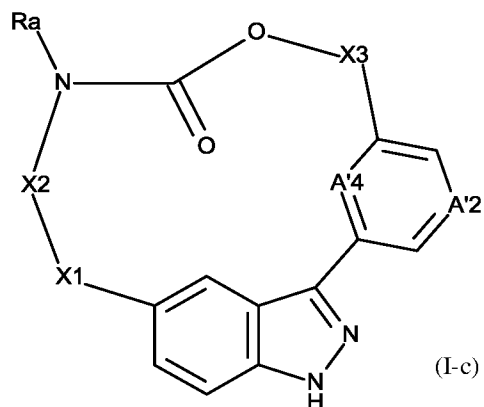


, (I-b)

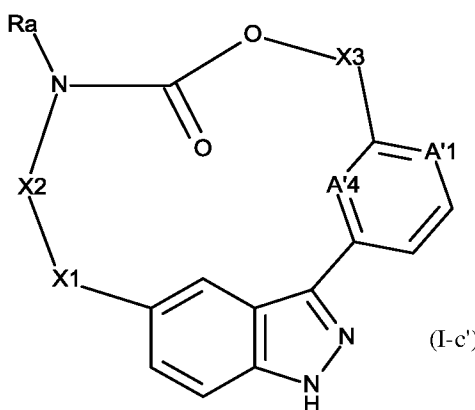
де X2, X3, Ra і A є такими, як визначено в п. 1.

25. Сполука за п. 23, яка являє собою сполуку формули (I-c) або (I-c'):

10



(I-c)

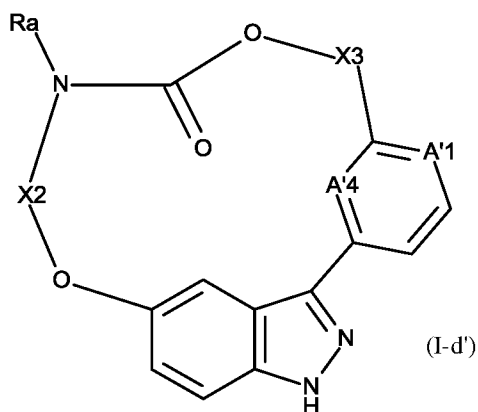
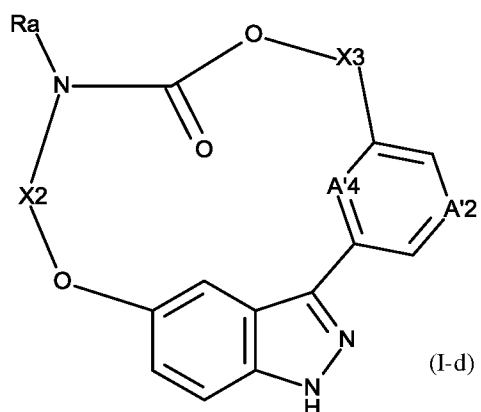


(I-c')

де X1, X2, X3, Ra, A'1, A'2 і A'4 є такими, як визначено в п. 1.

26. Сполука за п. 23 або 25, яка являє собою сполуку формули (I-d) або (I-d'):

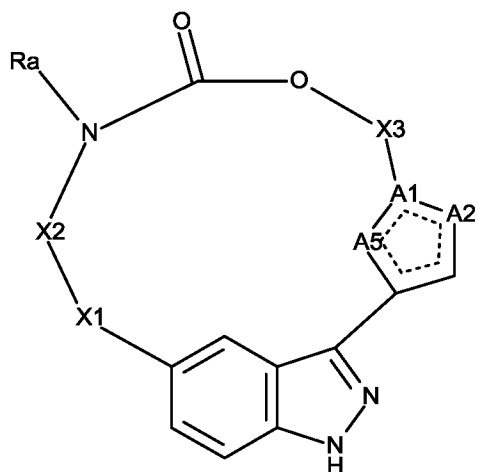
15



де X2, X3, Ra, A'1, A'2 і A'4 є такими, як визначено для формули (I).

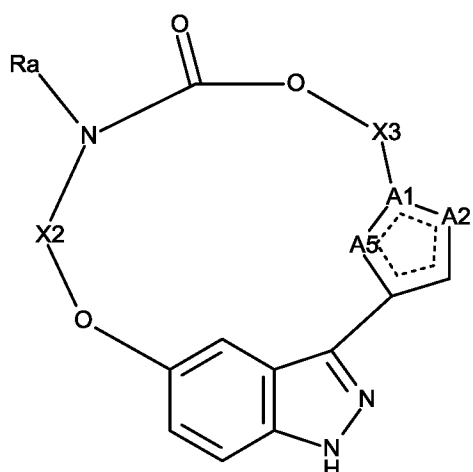
27. Сполука за п. 23, яка являє собою сполуку формули (I-е):

5



де X1, X2, X3, Ra, A1, A2 і A5 є такими, як визначено для формули (I).

28. Сполука за п. 23 або 27, яка являє собою сполуку формули (I-f):



10

де X2, X3, Ra, A1, A2 і A5 є такими, як визначено для формули (I).

29. Сполука за пп. 23, 25 або 27, де ланцюг -X1-X2-N-(Ra)-C(O)O-X3- являє собою -O-(CH₂)₃-NHC(O)O-CH₂-, -O-CH(CH₃)-(CH₂)₂-NHC(O)O-CH₂-, -O-CH₂-CHF-CH₂-NHC(O)O-CH₂-, -O-CH₂-CF₂-

$\text{CH}_2\text{-NHC(O)O-CH}_2\text{-}$, $\text{-O-CH(CH}_3\text{)-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHC(O)O-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$ або $\text{-O-CH(CH}_3\text{)-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH-C(O)O-CH(CH}_3\text{)-}$.

30. Сполука за п. 1, яка являє собою:

- 5 8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
10-метил-8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
4-фтор-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 10 8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
10-(пропан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]-трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 15 8,14-діокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
4-метокси-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 20 4-бром-8,14-діокса-10,19,20-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-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
5-метил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 25 4-(піролідін-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
4-[4-(пропан-2-іл)піперазин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 30 4-{2-окса-6-азаспіро[3.4]октан-6-іл}-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
4-[4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 35 4-(морфолін-4-іл)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
4-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
4-метил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 40 5-метокси-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
4-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 45 7-метил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
4-[4-(2-метоксіетил)піперидин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 50 9,14-діокса-11,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-10-он;
4-[(3R)-3-гідроксипіролідін-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 55 4-[(2-метоксіетил)(метил)аміно]-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
4-хлор-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
4-фтор-5-метил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;

- 4,5-дифтор-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
5-бром-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5 4-(4-метилпіперазин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
4-(3-метоксіязетидин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
1-{9-оксо-8,14-діокса-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-іл}піперидин-4-карбонітрил;
- 10 4-[4-(піролідин-1-іл)піперидин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
4-(азетидин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 15 4-(піперидин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
4-(2,5-дигідрофуран-3-іл)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
4-[4-(морфолін-4-іл)піперидин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 20 4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
4-[(2S,5S)-2,5-диметилморфолін-4-іл]-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 25 4-[(морфолін-4-іл)метил]-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
4-[(піролідин-1-іл)метил]-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
4-[(піролідин-1-іл)метил]-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 30 4-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
5-(морфолін-4-іл)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 35 4-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
4-(діетиламіно)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
4-циклопропіл-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 40 5-(4-метилпіперазин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
13-метил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 45 8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
4-[метил(оксетан-3-іл)аміно]-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
4-[(диметиламіно)метил]-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 50 4,10-диметил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
4-(пропан-2-ілокси)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 55 4-фтор-7-метил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
4-[1-(оксетан-3-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
4-(3-метилпіперидин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 60

- 4-[(3S)-3-гідроксипіролідін-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
 4-фтор-8,14-діокса-10,19,20-триазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}]тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
 5 4-(оксолан-3-іл)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
 (13S)-13-метил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
 (13R)-13-метил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
 10 4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
 (7S)-7-метил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
 15 4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
 4-(2-метоксіетил)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
 (7R)-7-метил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
 20 5-циклопропіл-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
 4-(2-метоксіетокси)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
 25 4-фтор-13-метил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
 11-метил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
 4-(3-оксоморфолін-4-іл)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
 30 4-(2-оксопіролідін-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
 5-(2-оксопіролідін-1-іл)-8,14-діокса-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;
 35 4-(2-метилпіролідін-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
 2-{9-оксо-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-4-іл}ацетонітрил;
 (11R)-11-метил-8,14-діокса-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;
 40 (11S)-11-метил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
 4-етиніл-8,14-діокса-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;
 45 4-(піперазин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
 4-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-8,14-діокса-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;
 50 11-(метоксиметил)-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
 8,14-діокса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.12,5.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
 11-метил-8,14-діокса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
 55 12-метил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
 11-етил-8,14-діокса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
 4-фтор-5,7-диметил-8,14-діокса-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;
 60 1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;

- 4-фтор-5-метокси-7-метил-8,14-діюкса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 5-фтор-4,7-диметил-8,14-діюкса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 5 8,14-діюкса-10,19,20-триазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}]тетракоза-1(20),2(24),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 13-метил-8,14-діюкса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 10 12-метил-8,14-діюкса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- 7-метил-8,14-діюкса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- 5-фтор-4-метокси-7-метил-8,14-діюкса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 15 (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-діюкса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-діюкса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;
- 8,15-діюкса-4,10,20,21-тетраазапентацикло[14.5.2.1^{2,6}.1^{10,13}.0^{19,22}]пентакоза-1(21),2(25),3,5,16(23),17,19(22)-гептаен-9-он;
- 20 8,14-діюкса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- (13S)-4-фтор-13-метил-8,14-діюкса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 25 (13R)-4-фтор-13-метил-8,14-діюкса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-діюкса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 6-циклопропіл-8,14-діюкса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- 30 7-етил-8,14-діюкса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-13-етил-8,14-діюкса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 35 (7R,13R)-4-фтор-7,13-диметил-8,14-діюкса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 7-метил-8,14-діюкса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (7R)-4-фтор-7-метил-8,14-діюкса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 40 (7S)-4-фтор-7-метил-8,14-діюкса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 6-метил-8,14-діюкса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;
- 45 7-метил-8,14-діюкса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 6-(пропан-2-іл)-8,14-діюкса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- (13R)-7,13-диметил-8,14-діюкса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- 50 (13R)-13-метил-8,14-діюкса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (7R)-7-етил-8,14-діюкса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 55 (7S)-7-етил-8,14-діюкса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-діюкса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 6- (оксан-4-іл)-8,14-діюкса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;
- 60

- 4-етил-8,14-діюкса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),15,17,21-пентаен-9-он;
(13R)-23-фтор-13-метил-8,14-діюкса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5 9,14-діюкса-4,5,11,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-10-он;
4-етил-8,14-діюкса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;
3,9,15-триокса-4,11,20,21-тетраазатетрацикло[14.5.2.1^{2,5}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),4,16,18,22-гексаен-10-он;
- 10 (13R)-16-фтор-13-метил-8,14-діюкса-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;
(13R)-4-хлор-13-метил-8,14-діюкса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 15 8,14-діюкса-2,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),3,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
(13R)-4-метокси-13-метил-8,14-діюкса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
(13R)-13-метил-9-оксо-8,14-діюкса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-
- 20 1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-5-карбонітрил;
(13r)-13-метил-4-(піролідін-1-іл)-8,14-діюкса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
(7S,13R)-7,13-диметил-8,14-діюкса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 25 (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-діюкса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
(13R)-16-фтор-13-метил-8,14-діюкса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
(13R)-13-метил-8,14-діюкса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-
- 30 1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
8,14-діюкса-4-тіа-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15,17,21-гексаен-9-он;
8,14-діюкса-3-тіа-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23), 4,15,17,21-гексаен-9-он;
- 35 (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-діюкса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
(13R)-4-[(3R)-3-метоксипіролідін-1-іл]-13-метил-8,14-діюкса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
(13R)-16-хлор-13-метил-8,14-діюкса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-
- 40 1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
(13R)-13,16-диметил-8,14-діюкса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
(13R)-13-метил-8,14-діюкса-3,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 45 гідрохлорид 8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-ону;
8-окса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
(13R)-5-метокси-13-метил-8,14-діюкса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-
- 50 1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
(13R)-13-метил-8,14-діюкса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,6(23),15,17,21-гексаен-5,9-діон;
4-метил-8,14-діюкса-3,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- 55 (13R)-16-фтор-13-метил-8,14-діюкса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
7,13-діюкса-4-тіа-9,18,19,22-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-он;
(13R)-4,13-диметил-8,14-діюкса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-
- 60 1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;

- 8,14-діюкса-23-тіа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
(7S,13R)-7,13-диметил-8,14-діюкса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
5 (13R)-13-метил-9-оксо-8,14-діюкса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонітрил;
12,12-дифтор-8,14-діюкса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
10 (13R)-17-фтор-13-метил-8,14-діюкса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
(7S,13R)-7,13-диметил-8,14-діюкса-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;
(7R,13R)-7,13-диметил-8,14-діюкса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
15 (13S)-13-метил-8,14-діюкса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
(13R)-13-метил-8,14-діюкса-10,19,20,22-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он;
(12R)-4,12-диметил-7,13-діюкса-4,9,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-он;
20 (13R)-13-метил-8,14-діюкса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;
(13R)-13-метил-8,14-діюкса-23-тіа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15,17,21-гексаен-9-он;
25 (13R)-4,13-диметил-8,14-діюкса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
(13R)-13-метил-8,14-діюкса-10,16,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
14-метил-8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он;
30 (13R)-13-метил-8,14-діюкса-4,10,19,20,22-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он;
(13R)-13-метил-8,14-діюкса-10,17,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
35 8,14-діюкса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
12,12-дифтор-8,14-діюкса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
(12R)-12-фтор-8,14-діюкса-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;
40 (12S)-12-фтор-8,14-діюкса-10,19,20-триазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
12,12-дифтор-8,14-діюкса-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;
45 (12S)-12-фтор-8,14-діюкса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он;
(12R)-12-фтор-8,14-діюкса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он;
(12S)-12-фтор-8,14-діюкса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;
50 (12R)-12-фтор-8,14-діюкса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;
8',14'-діюкса-10',19',20'-триазаспіро[циклопропан-1,13'-тетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикозан]-1'(20'),2'(23'),3',5',15'(22'),16',18'(21')-гептаен-9'-он.
55 31. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-30 або її сіль приєднання з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, в комбінації з одним або декількома фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами.
32. Фармацевтична композиція за п. 31 для застосування як інгібітора LRRK2 кіназної активності.
60 33. Фармацевтична композиція за п. 31 для застосування в лікуванні неврологічних

захворювань, ендосомально-лізосомальних порушень, запальних захворювань, бактеріальних, вірусних та паразитарних інфекцій, серцево-судинних захворювань, аутоімунних захворювань та злоякісних новоутворень.

34. Фармацевтична композиція за п. 33, де неврологічне захворювання вибирають з хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, бічного аміотрофічного склерозу (ALS), деменції, діабетичної нейропатії, пов'язаного з віком порушення пам'яті, помірного когнітивного порушення, захворювання, що характеризується появою аргірофільних зерен, хвороби Піка, епілепсії, таупатій, таких як прогресуючий над'ядерний параліч і кортикобазальна дегенерація, інших синуклеїнопатій, таких як множинна системна атрофія, лобово-скроневая деменція, спадкова лобово-скроневая деменція та паркінсонізм, зчеплений з хромосомою 17 (FTDP-17), абстинентного синдрому/рецидиву, пов'язаного з залежністю від ліків, L-дофа-індукованої дискінезії, ішемічного інсульту, травматичного ушкодження головного мозку, ушкодження спинного мозку та розсіяного склерозу.

35. Фармацевтична композиція за п. 34 для застосування в лікуванні хвороби Паркінсона або Альцгеймера.

36. Фармацевтична композиція за п. 33, де ендосомально-лізосомальне порушення вибирають із хвороби Німанна-Піка типів А, В або С, хвороби Гоше, хвороби Краббе, хвороби Фабрі та порушень, пов'язаних з мітохондріальною недостатністю.

37. Фармацевтична композиція за п. 33, де запальне захворювання вибирають із васкуліту, захворювань легень, таких як хронічне обструктивне захворювання легень, ідіопатичний фіброз легень, запальних міопатій, анкілозуючого спондиліту.

38. Фармацевтична композиція за п. 33, де аутоімунне захворювання вибирають з хвороби Крона, запального захворювання кишечника, ревматоїдного артриту, виразкового коліту, вовчака, аутоімунної гемолітичної анемії, чистої червоноклітинної аплазії, ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, шкіри, синдрому Шегрена, хвороби Девіка та лепри.

39. Фармацевтична композиція за п. 33, де злоякісне новоутворення вибирають з раку щитовидної залози, раку нирки, раку молочної залози, гормонального раку, аденокарциноми легені та плоскоклітинного раку легені, недрібноклітинного раку легені, раку ободової кишки, раку передміхурової залози, раку шкіри, лейкомії та лімфоми.

40. Фармацевтична композиція за п. 33, де серцево-судинне захворювання є інсультом.

41. Фармацевтична композиція за п. 33, де бактеріальні або вірусні інфекції вибирають із лепри, туберкульозу, SARS-CoV, MERS-CoV та SARS-CoV-2, ВІЛ, вірусу Західного Нілу та вірусу чікунгунья.

42. Сполука формули (I) за будь-яким із пп. 1-30 або її сіль приєднання з фармацевтично прийнятною кислотою або основою для застосування в лікуванні хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, бічного аміотрофічного склерозу (ALS), деменції, діабетичної нейропатії, пов'язаного з віком порушення пам'яті, помірного когнітивного порушення, захворювання, що характеризується появою аргірофільних зерен, хвороби Піка, епілепсії, таупатій, таких як прогресуючий над'ядерний параліч і кортикобазальна дегенерація, інших синуклеїнопатій, таких як лобно-скроневая деменція, спадкова лобно-скроневая деменція і паркінсонізм, зчеплений із хромосомою 17 (FTDP-17), абстинентного синдрому/рецидиву, пов'язаного з залежністю від ліків, L-дофа-індукованої дискінезії, ішемічного інсульту, травматичного пошкодження головного мозку, пошкодження спинного мозку, розсіяного склерозу, хвороби Німанна-Піка типів А, В або С, хвороби Гоше, хвороби Краббе, хвороби Фабрі, порушень, пов'язаних з мітохондріальною недостатністю, хвороби Крона, запального захворювання кишечника, ревматоїдного артриту, виразкового коліту, вовчака, аутоімунної гемолітичної анемії, чистої червоноклітинної аплазії, ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, цукрового діабету I типу, ожиріння, синдрому Еванса, бульозних порушень шкіри, синдрому Шегрена, хвороби Девіка, лепри, раку щитовидної залози, раку нирки (включно з папілярним раком нирки), раку молочної залози, гормонального раку, аденокарциноми легені та плоскоклітинного раку легені, недрібноклітинного раку легені, раку ободової кишки, раку передміхурової залози, раку шкіри, лейкомії (включно з гострою мієлобластною лейкомією), лімфоми, інсульту, лепри, туберкульозу та інфекцій SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, ВІЛ, вірусу Західного Нілу та вірусу чікунгунья.