

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391488 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.09.05(22) Дата подачи заявки  
2021.11.17(51) Int. Cl. C07D 498/18 (2006.01)  
C07D 498/22 (2006.01)  
C07D 513/22 (2006.01)  
A61P 11/00 (2006.01)  
A61P 43/00 (2006.01)  
A61K 31/439 (2006.01)

## (54) МАКРОЦИКЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛЬНОЕ КОЛЬЦО ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ РЕГУЛЯТОРА ТРАНСМЕМБРАННОЙ ПРОВОДИМОСТИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

(31) 63/115,552

(32) 2020.11.18

(33) US

(86) PCT/US2021/072475

(87) WO 2022/109573 2022.05.27

(71) Заявитель:

ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ  
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

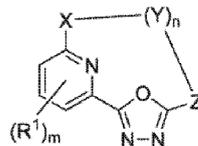
(72) Изобретатель:

Клеменс Джереми Дж., Бечара  
Уильям Шульц, Буксер Бретт К.,  
Кливленд Томас, Кун Тимоти,  
Галлант Мишель (US), Гротенхейс  
Петер Дидерик Ян (умер), Адида  
Руа Сара Сабина, Латеррор Джули,  
Миллер Марк Томас, Параселли  
Прасуна, Рамтохул Йиман К., Редди  
Тумкунта Джагадеевар, Стурино  
Клаудио, Вальдес Лино, Чжоу  
Цзинлань, Бейк Минсон (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном изобретении предусматриваются модуляторы регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере один такой модулятор, способы лечения муковисцидоза с применением таких модуляторов и фармацевтических композиций и способы получения таких модуляторов.



①

A1

202391488

202391488

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578231EA/023

### **МАКРОЦИКЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛЬНОЕ КОЛЬЦО ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ РЕГУЛЯТОРА ТРАНСМЕМБРАННОЙ ПРОВОДИМОСТИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ**

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США №63/115552, поданной 18 ноября 2020 г., содержание которой включено посредством ссылки в ее полном объеме.

[0002] Настоящее изобретение относится к модуляторам регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), к фармацевтическим композициям, содержащим модуляторы, к способам лечения муковисцидоза и опосредованных CFTR нарушений с применением таких модуляторов и фармацевтических композиций и к способам получения таких модуляторов.

[0003] Муковисцидоз (CF) представляет собой рецессивное генетическое заболевание, которое поражает примерно 83000 детей и взрослых во всем мире. Несмотря на прогресс в лечении CF, способа излечения не существует.

[0004] У пациентов с CF мутации CFTR, эндогенно экспрессируемого в эпителии респираторного тракта, приводят к снижению апикальной секреции анионов, что вызывает дисбаланс в транспорте ионов и жидкости. Возникающее в результате снижение транспорта анионов способствует увеличению накопления слизи в легких и сопутствующим микробным инфекциям, которые в конечном итоге вызывают смерть пациентов с CF. В дополнение к респираторным заболеваниям пациенты с CF обычно страдают от проблем с желудочно-кишечным трактом и недостаточности поджелудочной железы, которые, если их оставить без лечения, приводят к смерти. Кроме того, большинство мужчин с муковисцидозом являются бесплодными, а у женщин с муковисцидозом фертильность снижена.

[0005] Анализ последовательности гена CFTR выявил множество мутаций, вызывающих заболевание (Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61:863:870; и Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451). На сегодняшний день было идентифицировано более 2000 мутаций в гене CF; в настоящее время база данных CFTR2 содержит информацию только о 322 таких идентифицированных мутаций, при этом существуют достаточные основания, чтобы определить 281 мутацию как вызывающую заболевание. Наиболее распространенной мутацией, вызывающей заболевание, является делеция фенилаланина в положении 508 аминокислотной последовательности CFTR, которую обычно называют мутацией F508del. Эта мутация встречается при большинстве случаев муковисцидоза и ассоциирована с тяжелым заболеванием.

[0006] CFTR представляет собой цАМФ/АТФ-опосредованный анионный канал, который экспрессируется в различных типах клеток, в том числе в абсорбирующих и секреторных клетках эпителия, где он регулирует поток анионов через мембрану, а также

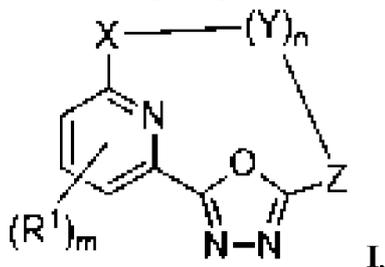
активность других ионных каналов и белков. В эпителиальных клетках нормальное функционирование CFTR имеет решающее значение для поддержания транспорта электролитов по всему телу, в том числе в тканях респираторного и пищеварительного тракта. CFTR состоит из 1480 аминокислот, которые кодируют белок, состоящий из tandemного повтора трансмембранных доменов, каждый из которых содержит шесть трансмембранных спиралей и нуклеотид-связывающий домен. Два трансмембранных домена связаны большим полярным регуляторным (R)-доменом со многими сайтами фосфорилирования, которые регулируют активность каналов и миграцию веществ в клетках.

[0007] Транспорт хлорида происходит за счет скоординированной активности ENaC (эпителиальный натриевый канал) и CFTR, присутствующих на апикальной мембране, а также  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФ-азного насоса и  $\text{Cl}^-$  каналов, экспрессируемых на базолатеральной поверхности клетки. Вторичный активный транспорт хлорида с люминальной стороны приводит в результате к накоплению внутриклеточного хлорида, который затем может пассивно покинуть клетку через каналы  $\text{Cl}^-$ , что приводит к векторному транспорту. Расположение  $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$  котранспортера,  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФ-азного насоса и  $\text{K}^+$  каналов базолатеральной мембраны на базолатеральной поверхности и CFTR на люминальной стороне координирует секрецию хлорида. Поскольку вода, вероятно, никогда сама не переносится активно, ее поток через эпителий зависит от незначительных трансэпителиальных осмотических градиентов, создаваемых объемным потоком натрия и хлорида.

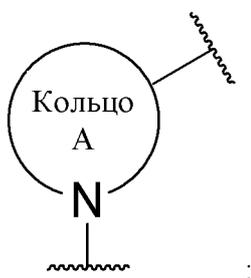
[0008] Недавно был идентифицирован ряд модуляторов CFTR. Эти модуляторы можно охарактеризовать, например, как стимуляторы, корректоры, стимуляторы-усилители/костимуляторы, амплификаторы, средства, обеспечивающие сквозное прочтение, и средства терапии на основе нуклеиновых кислот. Модуляторы CFTR, которые увеличивают активность воротного механизма ионных каналов у мутантного CFTR и CFTR дикого типа на поверхности эпителиальной клетки, известны как стимуляторы. Корректоры налаживают ошибочный процессинг белка и приводят к миграции к поверхности эпителия. Ghelani and Schneider-Futschik (2020) ACS Pharmacol. Transl. Sci. 3:4-10. Для лечения муковисцидоза существует три корректора CFTR, одобренные FDA США. Однако монотерапия некоторыми корректорами CFTR оказывается не достаточно эффективной, и в результате для усиления активности CFTR необходима комбинированная терапия со стимуляторами. В настоящее время существует только один стимулятор CFTR, который одобрен для лечения муковисцидоза. Таким образом, хотя лечение муковисцидоза и преобразовалось за счет таких новых низкомолекулярных модуляторов CFTR, необходимы новые и лучшие модуляторы для предупреждения прогрессирования заболевания, снижения тяжести муковисцидоза и других опосредованных CFTR заболеваний, а также для лечения более тяжелых форм таких заболеваний.

[0009] В одном аспекте настоящего изобретения предусмотрены новые соединения, включающие соединения формул I, I', I'', Ia, Ia', Ia, Ia', Ib, Ib', Ic, Ic', Id, Id', Ie, Ie', If, If', Ig, Ig', Ih и Ih', соединения 1-213, соединения 214-222, их дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли любого из вышеуказанных.

[0010] Например, соединения формулы I могут быть показаны в виде



и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, где



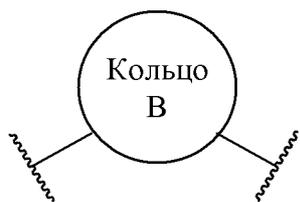
X выбран из  $-N(R^{X1})-$  и

**Кольцо А** представляет собой 4-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_6$ алкила и оксо;

$R^{X1}$  выбран из H,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидрокси, оксо,  $-OR^{X2}$  и  $-N(R^{X2})_2$ ) и  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила;

каждый  $R^{X2}$  независимо выбран из H и  $C_1$ - $C_6$ алкила;

каждый Y независимо выбран из  $-C(R^Y)_2-$ ,  $-O-$ ,  $-CO-$ ,  $-NR^{YN}-$  и



, где каждый  $R^{YN}$  независимо выбран из H,  $C_1$ - $C_4$ алкила и  $CO_2R^{YN1}$ , где каждый  $R^{YN1}$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_4$ алкила и  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила;

каждый  $R^Y$  независимо выбран из водорода, гидрокси, галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидрокси,  $C_1$ - $C_6$ алкокси и Q),  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила,  $C_6$ - $C_{10}$ арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена), 5-10-членного гетероарила,  $-OR^{Y1}$ ,

$-CO_2R^{Y1}$ ,  $-COR^{Y1}$ ,  $-CON(R^{Y1})_2$  и  $-N(R^{Y1})_2$ ;

или два  $R^Y$  при одном и том же атоме взяты вместе с образованием кольца, выбранного из  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила и 3-7-членного гетероцикла; или два  $R^Y$ , один из

которых находится при одном атоме, а второй находится при смежном атоме, взяты вместе с образованием пи-связи;

каждый  $R^{Y1}$  независимо выбран из водорода и  $C_1-C_6$ алкила, или два  $R^{Y1}$ , связанные с одним и тем же атомом азота, взятые вместе, образуют 3-6-членный гетероцикл;

**Кольцо В** выбрано из

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

$C_3-C_8$ циклоалкила,

5-10-членного гетероарила и

3-6-членного гетероцикла (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_1-C_6$ алкила);

каждый **Q** независимо выбран из

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

оксо,

$C_6-C_{10}$ арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и  $-OCF_3$ ) и

$C_3-C_8$ циклоалкила,

$C_3-C_8$ циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из

галогена,

CN,

$C_1-C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена,  $-NH_2$  и  $-NHCOMe$ ),

$C_1-C_6$ алкокси,

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

$C_3-C_8$ циклоалкила,

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

CN,

$C_1-C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и гидрокси),

$C_1-C_6$ алкокси, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из

галогена,

$C_3-C_8$ циклоалкила (необязательно замещенного  $CF_3$ ),

$C_3-C_8$ циклоалкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  и  $C_1-C_6$ алкила) и

$C_6-C_{10}$ арила,

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

галогена,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена),

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила (необязательно замещенного 1-3 группами CF<sub>3</sub>) и

3-10-членного гетероциклила,

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

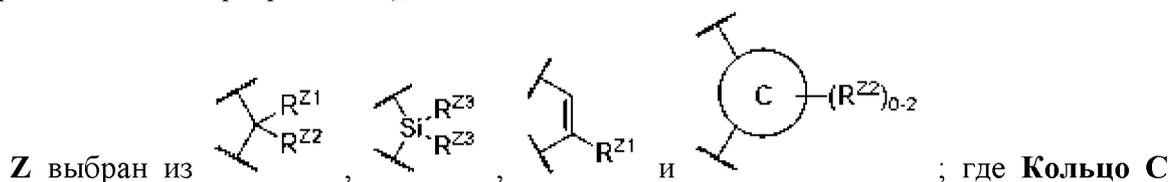
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила) и

оксо;

каждый **R<sup>1</sup>** независимо выбран из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>фторалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила (необязательно замещенного группой, выбранной из гидроксидной, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила и 5-6-членного гетероарила), -OR<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -CO-N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -CN, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила, 5-6-членного гетероарила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила), 3-6-членного гетероциклила, -B(OR<sup>2</sup>)<sub>2</sub>,

-SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -SR<sup>2</sup>, -SOR<sup>2</sup>, -PO(OR<sup>2</sup>)<sub>2</sub> и -PO(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>;

каждый **R<sup>2</sup>** независимо выбран из водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила (необязательно замещенного 1-6 группами, независимо выбранными из галогена), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>фторалкила и C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>фторалкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>фторалкокси);



выбрано из C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила и 5-10-членного гетероарила;

**R<sup>Z1</sup>** выбран из водорода, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила (необязательно замещенного 1-3 гидроксидной), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>фторалкила, 3-6-членного гетероциклила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила и 5-6-членного гетероарила;

**R<sup>Z2</sup>** выбран из водорода, галогена, гидроксидной, NH<sub>2</sub>, NH(CO)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил) и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкила),

или **R<sup>Z1</sup>** и **R<sup>Z2</sup>**, взятые вместе, образуют группу, выбранную из оксо и =N-OH;

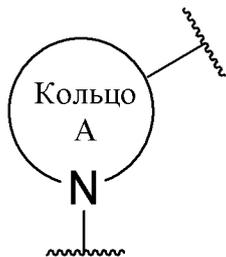
каждый **R<sup>Z3</sup>** независимо выбран из гидроксидной, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила и C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила; или два **R<sup>Z3</sup>** взяты вместе с образованием 3-6-членного гетероциклила;

**n** выбран из 4, 5, 6, 7 и 8; и

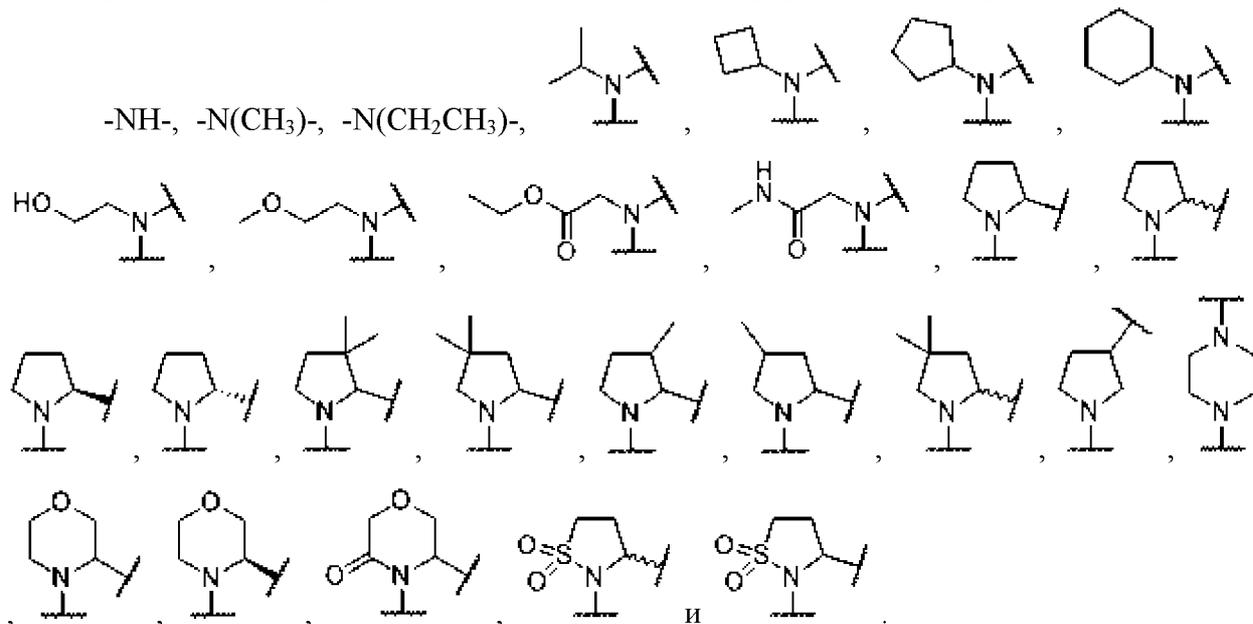
**m** выбран из 0, 1, 2 и 3.

[0011] В некоторых вариантах осуществления формулы **I X** представляет собой -N(R<sup>X1</sup>)-.

[0012] В некоторых вариантах осуществления формулы I X представляет собой



[0013] В некоторых вариантах осуществления формулы I X выбран из:



[0014] В некоторых вариантах осуществления формулы I:

каждый  $R^Y$  независимо выбран из водорода, гидроксигруппы, галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксигруппы,  $C_1$ - $C_6$ алкокси и Q),  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила,  $C_6$ - $C_{10}$ арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена), 5-10-членного гетероарила,  $-CO_2R^{Y1}$  и  $-CON(R^{Y1})_2$ ;

или два  $R^Y$  при одном и том же атоме взяты вместе с образованием кольца, выбранного из  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила и 3-7-членного гетероцикла;

или два  $R^Y$ , один из которых находится при одном атоме, а второй находится при смежном атоме, взяты вместе с образованием пи-связи.

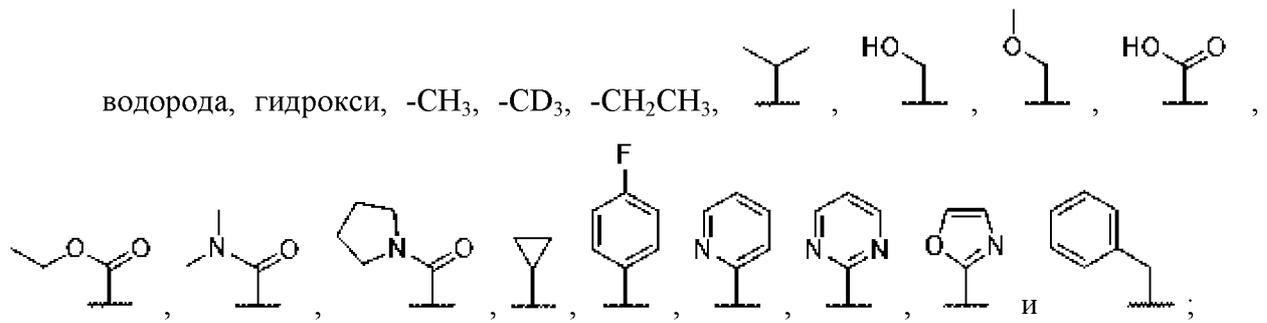
[0015] В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый  $R^{Y1}$  независимо выбран из водорода и  $C_1$ - $C_6$ алкила, или два  $R^{Y1}$ , связанные с одним и тем же атомом азота, взятые вместе, образуют 3-6-членный гетероцикл.

[0016] В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый Q независимо выбран из  $C_6$ - $C_{10}$ арила.

[0017] В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый Q представляет собой фенил.

[0018] В некоторых вариантах осуществления формулы I:

каждый  $R^Y$  независимо выбран из:



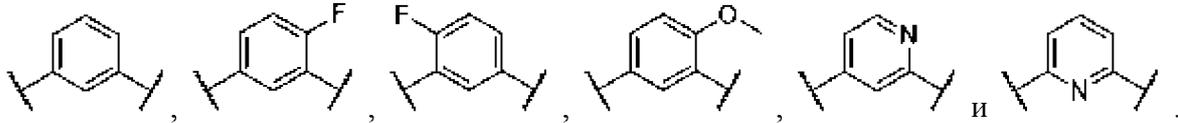
или два  $\text{R}^Y$  при одном и том же атоме взяты вместе с образованием кольца, выбранного из циклобутила, циклопентила, циклогексила, тетрагидропирида и тетрагидрофурида;

или два  $\text{R}^Y$ , один из которых находится при одном атоме, а второй находится при смежном атоме, взяты вместе с образованием  $\pi$ -связи.

[0019] В некоторых вариантах осуществления формулы **I** Кольцо **B** выбрано из  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкокси) и 5-10-членного гетероарила.

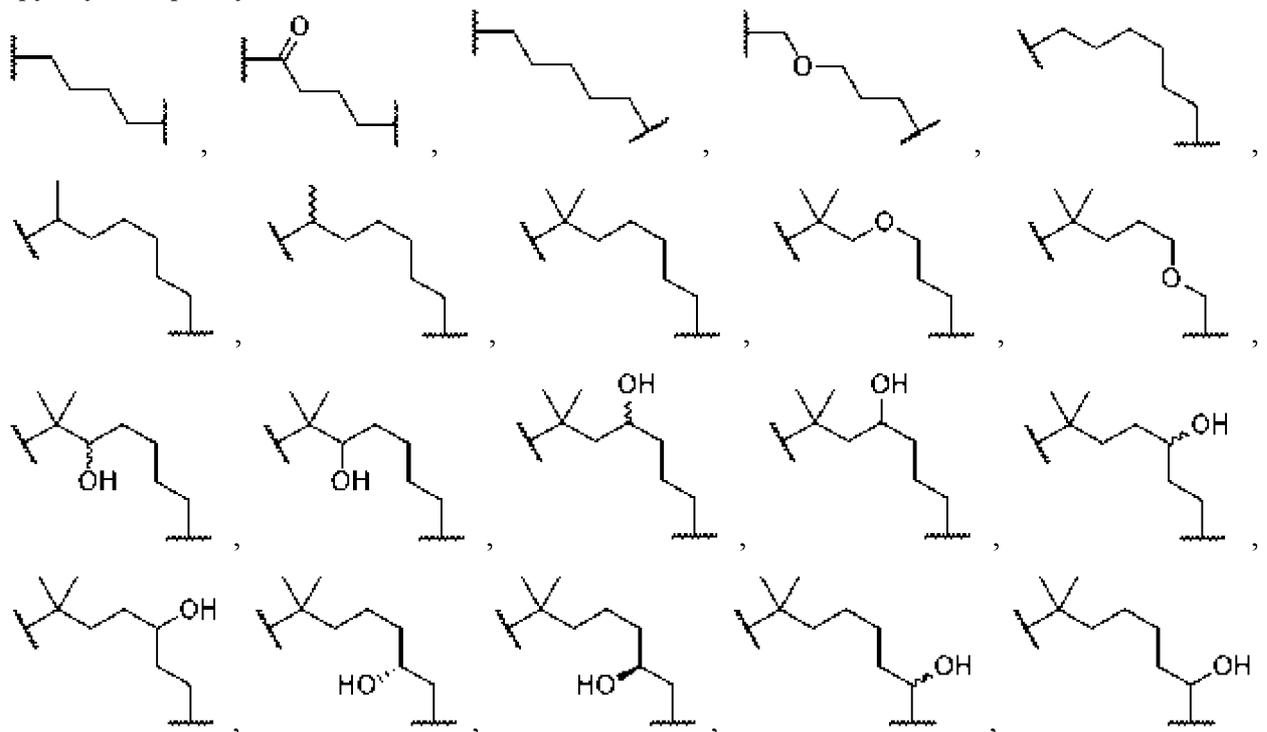
[0020] В некоторых вариантах осуществления формулы **I** Кольцо **B** выбрано из фенила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкокси) и пиридила.

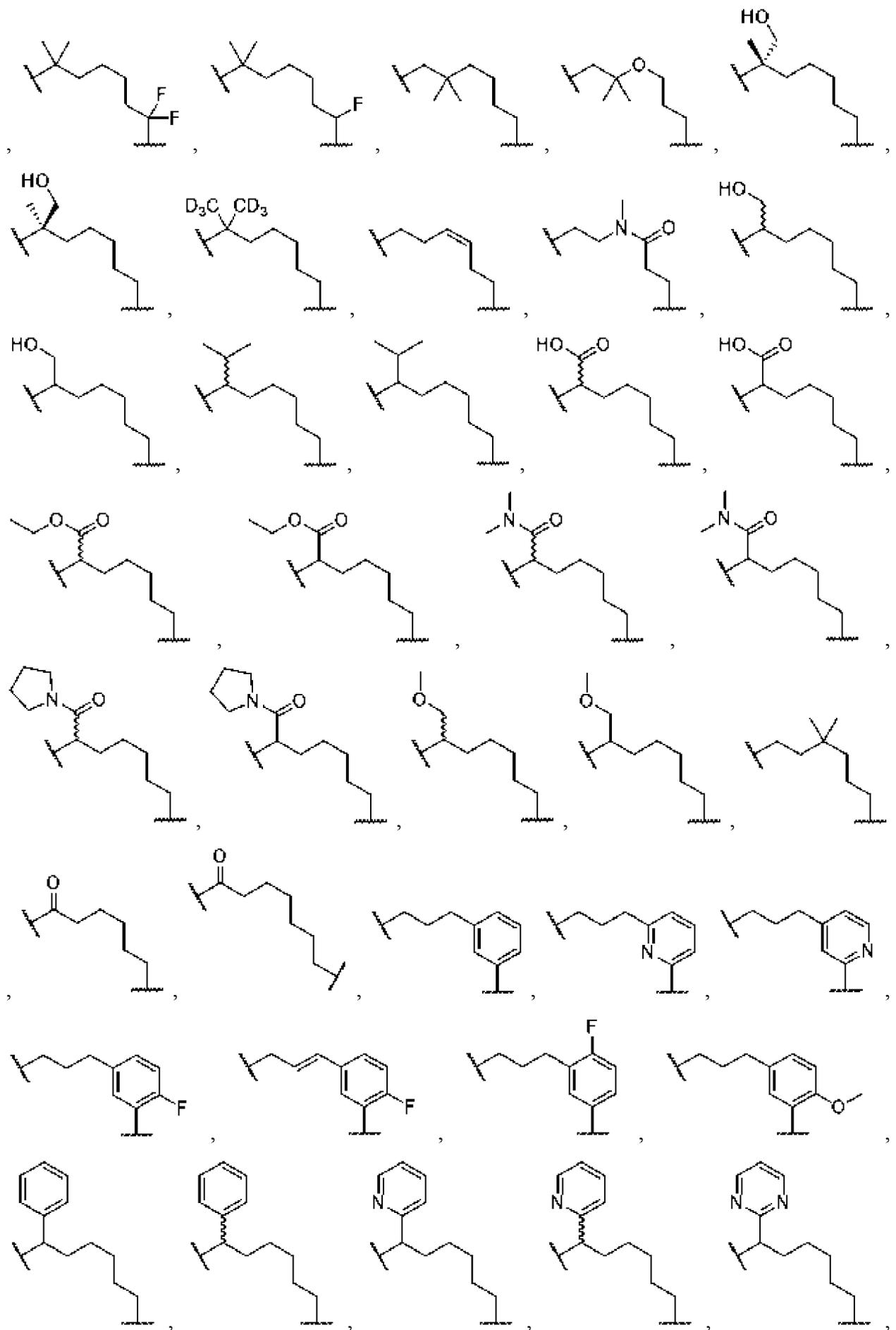
[0021] В некоторых вариантах осуществления формулы **I** Кольцо **B** выбрано из:

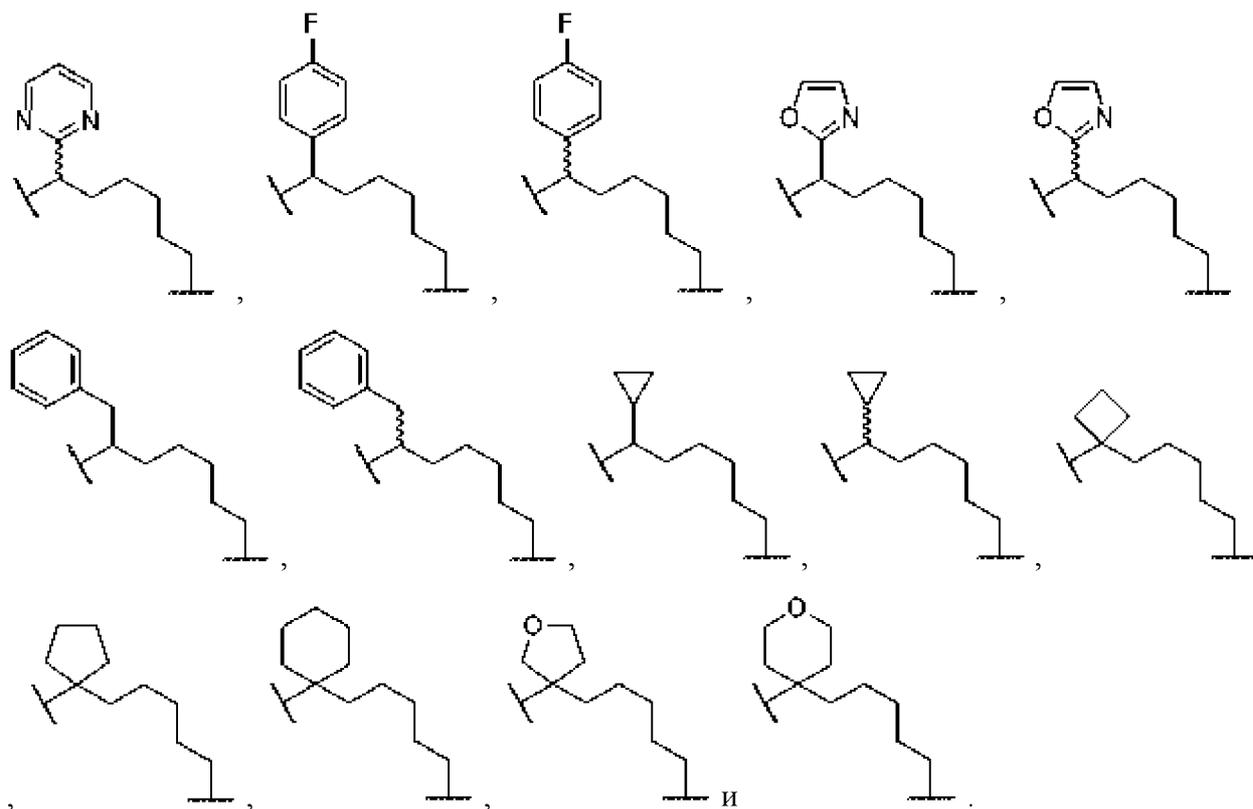


[0022] В некоторых вариантах осуществления формулы **I**  $n$  выбран из 4, 5, 6 и 7.

[0023] В некоторых вариантах осуществления формулы **I**  $-(\text{Y})_n$ - представляет собой группу, выбранную из:





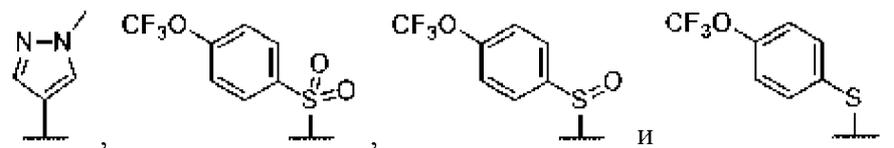


[0024] В некоторых вариантах осуществления формулы **I** каждый  $R^1$  независимо выбран из галогена,  $C_1$ - $C_6$ фторалкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного группой, выбранной из  $C_6$ - $C_{10}$ арила),  $-OR^2$ ,  $-N(R^2)_2$ ,  $-CO_2R^2$ ,  $-CO-N(R^2)_2$ ,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила,  $C_6$ - $C_{10}$ арила, 5-6-членного гетероарила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_6$ алкила), 3-6-членного гетероцикла,  $-B(OR^2)_2$ ,  $-SO_2R^2$ ,  $-SR^2$ ,  $-SOR^2$  и  $-PO(R^2)_2$ .

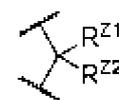
[0025] В некоторых вариантах осуществления формулы **I** каждый  $R^2$  независимо выбран из  $C_6$ - $C_{10}$ арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_6$ фторалкокси).

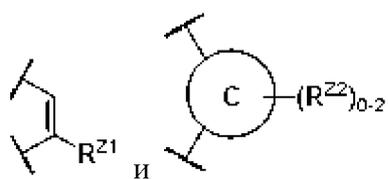
[0026] В некоторых вариантах осуществления формулы **I** каждый  $R^1$  независимо выбран из  $-Br$ ,

$-CF_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-NH(CH_2CH_3)$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-SO_2Ph$ ,  $PO(CH_3)_2$ ,  $B(OH)_2$ , фенила, пиридила, тетрагидропиридила, тетрагидрофуридила, циклопропила, циклогексила, имидазолила,



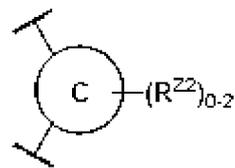
[0027] В некоторых вариантах осуществления формулы **I**  $Z$  выбран из



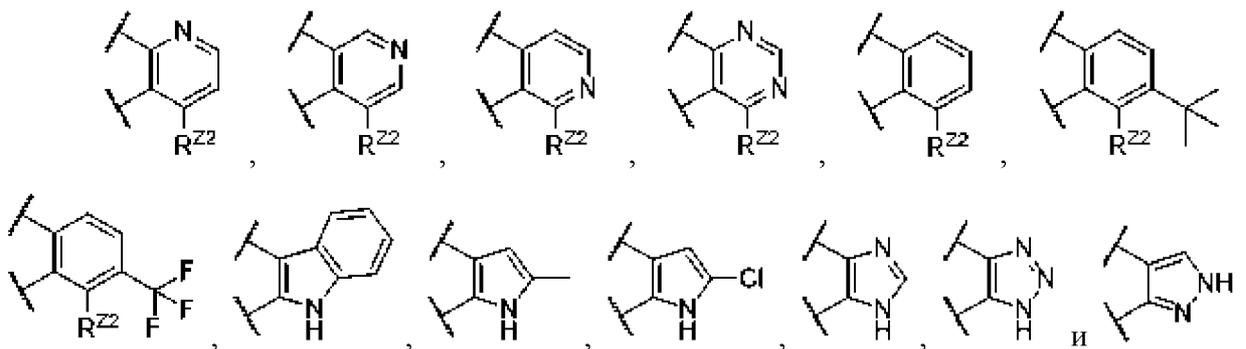


; где **Кольцо С** выбрано из  $C_6$ - $C_{10}$ арила.

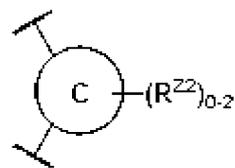
[0028] В некоторых вариантах осуществления формулы **I** группа



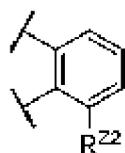
выбрана из



[0029] В некоторых вариантах осуществления формулы **I** группа



представляет собой



[0030] В некоторых вариантах осуществления формулы **I**  $R^{Z1}$  выбран из водорода,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 гидроксигруппами),  $C_1$ - $C_6$ фторалкила, 3-6-членного гетероцикла,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила,  $C_6$ - $C_{10}$ арила и 5-6-членного гетероарила.

[0031] В некоторых вариантах осуществления формулы **I**  $R^{Z2}$  выбран из водорода, галогена, гидроксигруппы и  $C_1$ - $C_6$ алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкила).

[0032] В некоторых вариантах осуществления формулы **I**:

$R^{Z1}$  выбран из водорода,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 гидроксигруппами),  $C_1$ - $C_6$ фторалкила, 3-6-членного гетероцикла,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила и  $C_6$ - $C_{10}$ арила; и

$R^{Z2}$  выбран из водорода, галогена и гидроксигруппы;

или  $R^{Z1}$  и  $R^{Z2}$ , взятые вместе, образуют группу, выбранную из оксо и =N-OH.

[0033] В некоторых вариантах осуществления формулы **I**:

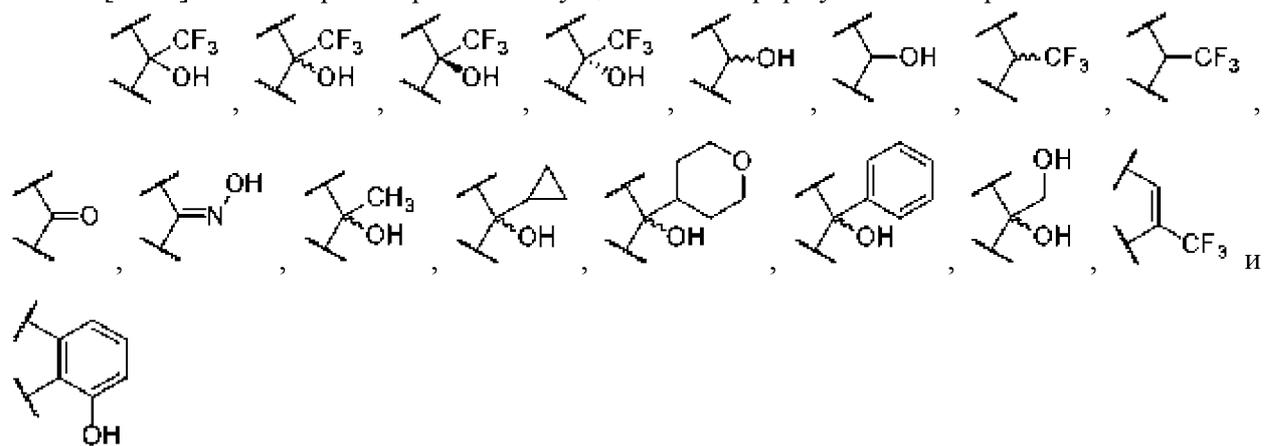
$R^{Z1}$  выбран из водорода,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2OH$ , фенила, циклопропила и тетрагидропиранила; и

$R^{Z2}$  выбран из водорода, галогена и гидроксигруппы;

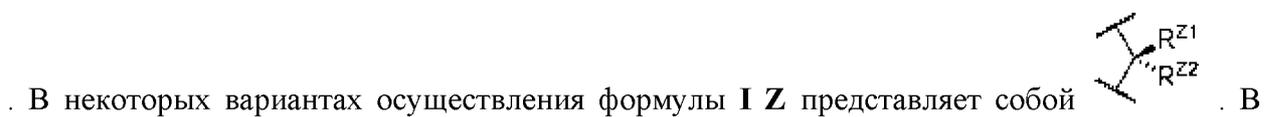
или  $R^{Z1}$  и  $R^{Z2}$ , взятые вместе, образуют группу, выбранную из оксо и =N-OH.

[0034] В некоторых вариантах осуществления формулы **I**  $R^{Z2}$  представляет собой гидроксигруппу.

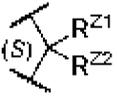
[0035] В некоторых вариантах осуществления формулы **I Z** выбран из:



[0036] В некоторых вариантах осуществления формулы **I Z** представляет собой

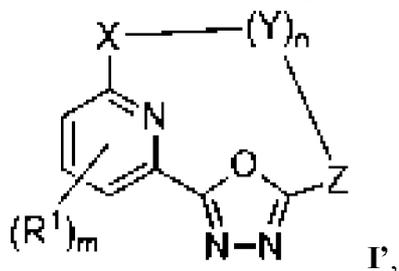


некоторых вариантах осуществления формулы **I Z** представляет собой , где (*R*) относится к обозначению стереохимии центрального атома углерода в соответствии с правилом Кана-Ингольда-Прелога. В некоторых вариантах осуществления формулы **I Z**

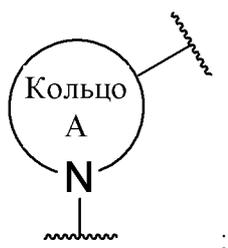
представляет собой , где (*S*) относится к обозначению стереохимии центрального атома углерода в соответствии с правилом Кана-Ингольда-Прелога.

[0037] В некоторых вариантах осуществления формулы **I m** выбран из 1 и 2.

[0038] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению охватываются формулой **I'**,



и включают их дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли данных соединений и дейтерированных производных, где:



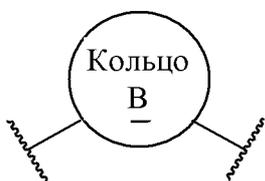
**X** выбран из  $-N(R^{X1})-$  и

**Кольцо А** представляет собой 4-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_1-C_6$ алкила и оксо;

$R^{X1}$  выбран из H,  $C_1-C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидрокси, оксо,  $-OR^{X2}$  и  $-N(R^{X2})_2$ ) и  $C_3-C_8$ циклоалкила;

каждый  $R^{X2}$  независимо выбран из H и  $C_1-C_6$ алкила;

каждый **Y** независимо выбран из  $-C(R^Y)_2-$ ,  $-O-$ ,  $-CO-$ ,  $-NR^{YN}-$  и



где каждый  $R^{YN}$  независимо выбран из H,  $C_1-C_4$ алкила и  $CO_2Me$ ;

каждый  $R^Y$  независимо выбран из водорода, гидрокси, галогена,  $C_1-C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидрокси,  $C_1-C_6$ алкокси и **Q**),  $C_3-C_8$ циклоалкила,  $C_6-C_{10}$ арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена), 5-10-членного гетероарила,  $-OR^{Y1}$ ,

$-CO_2R^{Y1}$ ,  $-COR^{Y1}$ ,  $-CON(R^{Y1})_2$  и  $-N(R^{Y1})_2$ ;

или два  $R^Y$  при одном и том же атоме взяты вместе с образованием кольца, выбранного из  $C_3-C_8$ циклоалкила и 3-7-членного гетероцикла; или два  $R^Y$ , один из которых находится при одном атоме, а второй находится при смежном атоме, взяты вместе с образованием пи-связи;

каждый  $R^{Y1}$  независимо выбран из водорода и  $C_1-C_6$ алкила, или два  $R^{Y1}$ , связанные с одним и тем же атомом азота, взятые вместе, образуют 3-6-членный гетероцикл;

**Кольцо В** выбрано из

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

$C_3-C_8$ циклоалкила,

5-10-членного гетероарила и

3-6-членного гетероцикла (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_1-C_6$ алкила);

каждый **Q** независимо выбран из

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

оксо,

$C_6$ - $C_{10}$ арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и  $-OCF_3$ ) и

$C_3$ - $C_8$ циклоалкила,

$C_3$ - $C_8$ циклоалкила, обязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из

галогена,

CN,

$C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена,  $-NH_2$  и  $-NHCOMe$ ),

$C_1$ - $C_6$ алкокси,

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

$C_3$ - $C_8$ циклоалкила,

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

CN,

$C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и гидроксид),

$C_1$ - $C_6$ алкокси, обязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из

галогена,

$C_3$ - $C_8$ циклоалкила (необязательно замещенного  $CF_3$ ),

$C_3$ - $C_8$ циклоалкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  и  $C_1$ - $C_6$ алкила) и

$C_6$ - $C_{10}$ арила,

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

галогена,

$C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена),

$C_3$ - $C_8$ циклоалкила (необязательно замещенного 1-3 группами  $CF_3$ ) и

3-10-членного гетероциклила,

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

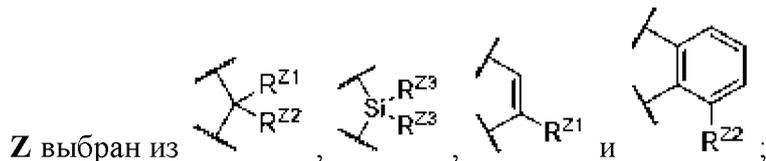
$C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила) и

оксо;

каждый  $R^1$  независимо выбран из галогена,  $C_1$ - $C_6$ фторалкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного группой, выбранной из  $C_6$ - $C_{10}$ арила и 5-6-членного гетероарила),  $-OR^2$ ,  $-N(R^2)_2$ ,  $-CO_2R^2$ ,  $-CO-N(R^2)_2$ ,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила,  $C_6$ -

C<sub>10</sub>арила, 5-6-членного гетероарила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила), 3-6-членного гетероциклила, -SO<sub>2</sub>R<sup>Z2</sup>, -SR<sup>Z2</sup>, -SOR<sup>Z2</sup>, -PO(OR<sup>Z2</sup>)<sub>2</sub> и -PO(R<sup>Z2</sup>)<sub>2</sub>;

каждый R<sup>Z2</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила (необязательно замещенного 1-6 группами, независимо выбранными из галогена), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>фторалкила и C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>фторалкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>фторалкокси);



R<sup>Z1</sup> выбран из водорода, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила (необязательно замещенного 1-3 гидроксидными группами), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>фторалкила, 3-6-членного гетероциклила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила и 5-6-членного гетероарила;

R<sup>Z2</sup> выбран из водорода, галогена, гидроксидной группы и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкила),

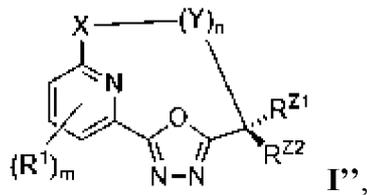
или R<sup>Z1</sup> и R<sup>Z2</sup>, взятые вместе, образуют группу, выбранную из оксо и =N-OH;

каждый R<sup>Z3</sup> независимо выбран из гидроксидной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила и C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила; или два R<sup>Z3</sup> взяты вместе с образованием 3-6-членного гетероциклила;

n выбран из 4, 5, 6 и 7; и

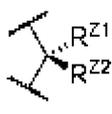
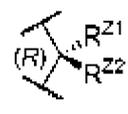
m выбран из 0, 1, 2 и 3.

[0039] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I выбрано из соединений формулы I'':

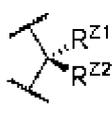


и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, где все переменные определены для формулы I.

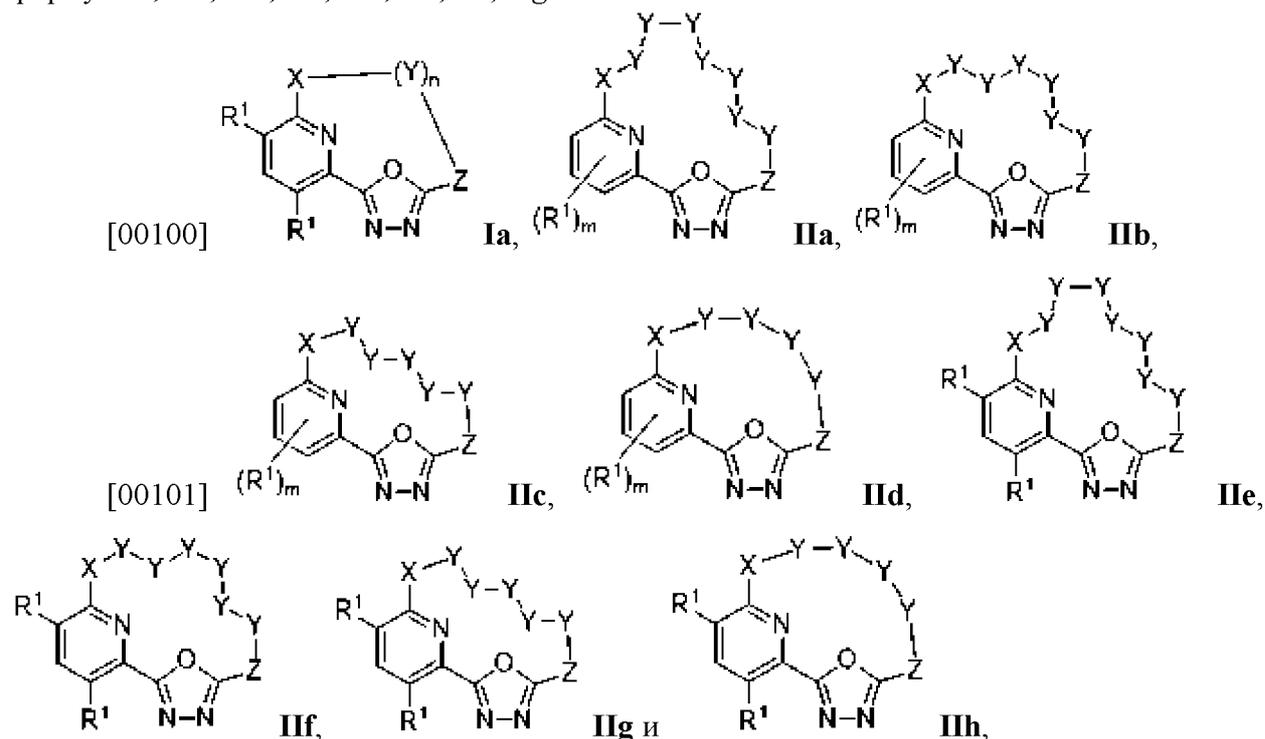
[0040] В некоторых вариантах осуществления формулы I'' часть соединения,

представленная , представляет собой , где (R) относится к обозначению стереохимии центрального атома углерода в соответствии с правилом Кана-Ингольда-Прелога.

В некоторых вариантах осуществления формулы I'' часть соединения,

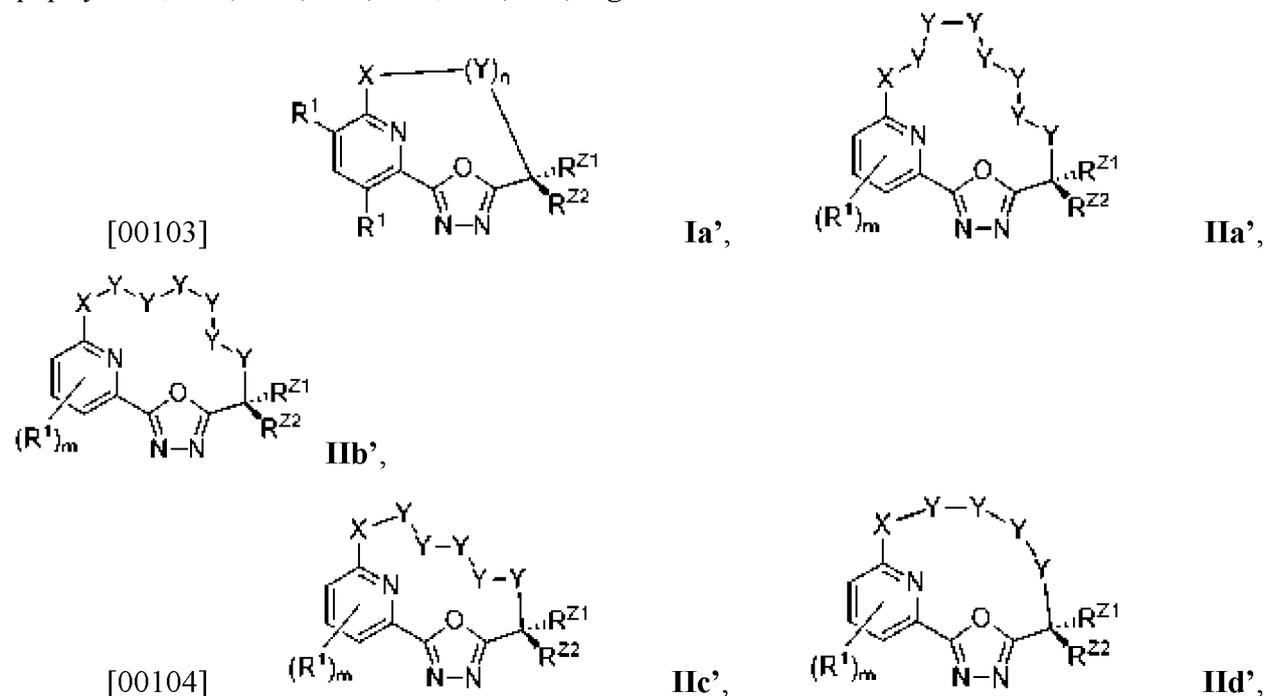
представленная , представляет собой , где (S) относится к обозначению стереохимии центрального атома углерода в соответствии с правилом Кана-Ингольда-Прелога.

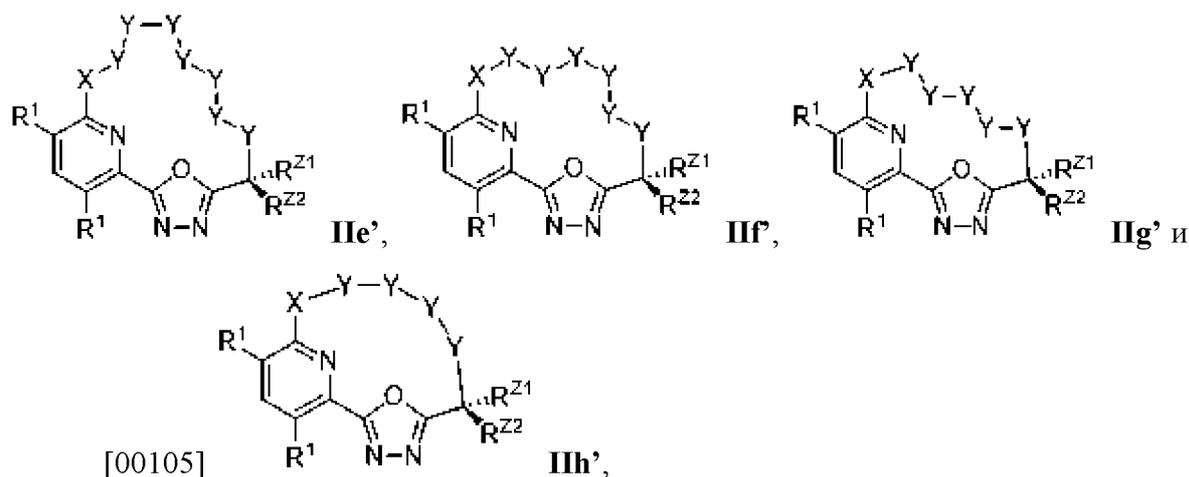
[0041] Соединения по настоящему изобретению также включают соединения формул **Ia**, **IIa**, **IIb**, **IIc**, **IId**, **IIe**, **IIf**, **IIg** и **IIh**:



[00102] и их дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли, где все переменные определены для формулы **I**.

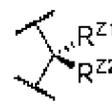
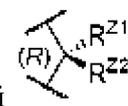
[0042] Соединения по настоящему изобретению также включают соединения формул **Ia'**, **IIa'**, **IIb'**, **IIc'**, **IId'**, **IIe'**, **IIf'**, **IIg'** и **IIh'**:

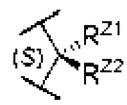




[00106] и их дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли, где все переменные определены для формулы I.

[0043] В некоторых вариантах осуществления формул **Ia'**, **IIa'**, **IIb'**, **IIc'**, **IId'**, **IIe'**,

**IIe''**, **IIg'** и **IIh'** часть соединения, представленная , представляет собой , где (R) относится к обозначению стереохимии центрального атома углерода в соответствии с правилом Кана-Ингольда-Прелога. В некоторых вариантах осуществления формулы **I''**

часть соединения, представленная , представляет собой , где (S) относится к обозначению стереохимии центрального атома углерода в соответствии с правилом Кана-Ингольда-Прелога.

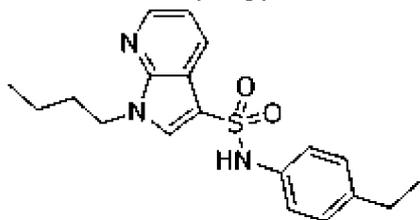
[0044] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул **I**, **I'**, **I''**, **Ia**, **Ia'**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIb'**, **IIc**, **IIc'**, **IId**, **IId'**, **IIE**, **IIE'**, **IIe**, **IIe'**, **IIe''**, **IIg**, **IIg'**, **IIh** и **IIh'**, соединений 1-213, соединений 214-222, их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, при этом композиции могут дополнительно содержать по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент. Таким образом, в другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены способы лечения заболевания, опосредованного CFTR, представляющего собой муковисцидоз, предусматривающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формул **I**, **I'**, **I''**, **Ia**, **Ia'**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIb'**, **IIc**, **IIc'**, **IId**, **IId'**, **IIE**, **IIE'**, **IIe**, **IIe'**, **IIe''**, **IIg**, **IIg'**, **IIh** и **IIh'**, соединений 1-213, соединений 214-222, их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных, и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя, необязательно в составе фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один дополнительный компонент.

[0045] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по

настоящему изобретению содержат по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул **I**, **I'**, **I''**, **Ia**, **Ia'**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIb'**, **IIc**, **IIc'**, **IId**, **IId'**, **IIe**, **IIe'**, **IIf**, **IIf'**, **IIg**, **IIg'**, **IIh** и **IIh'**, соединений 1-213, соединений 214-222, их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных. В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул **I**, **I'**, **I''**, **Ia**, **Ia'**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIb'**, **IIc**, **IIc'**, **IId**, **IId'**, **IIe**, **IIe'**, **IIf**, **IIf'**, **IIg**, **IIg'**, **IIh** и **IIh'**, соединений 1-213, соединений 214-222, их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных, могут необязательно дополнительно содержать по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **II**, соединения **IV**, соединения **V**, соединения **VI**, соединения **VII**, соединения **VIII**, соединения **IX**, соединения **X**, их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных.

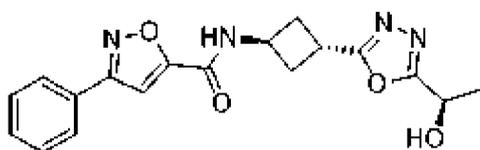
[0046] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены способы лечения опосредованного CFTR заболевания, представляющего собой муковисцидоз, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения, выбранного из новых соединений, раскрытых в данном документе, их фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных любого из вышеуказанных, и необязательно дополнительное введение одного или более дополнительных модулирующих CFTR средств, выбранных из (*R*)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-*N*-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1*H*-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамид (соединения **II**), *N*-[2,4-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамид (соединения **III**) или *N*-(2-(трет-бутил)-5-гидрокси-4-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)фенил)-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоксамид (соединения **III-d**), 3-(6-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбоксамидо)-3-метилпиридин-2-ил)бензойной кислоты (соединения **IV**), *N*-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]-2-[(4*S*)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (соединения **V**), *N*-(бензолсульфонил)-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4*S*)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (соединения **VI**), (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ<sup>6</sup>-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединения **VII**), (11*R*)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона (соединения **VIII**); *N*-(бензолсульфонил)-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)-2-[(4*S*)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (соединения **IX**) и *N*-[(6-амино-2-пиридил)сульфонил]-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)-2-[(4*S*)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (соединения **X**).

[0047] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены способы лечения заболевания, опосредованного CFTR, представляющего собой муковисцидоз, предусматривающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формул **I**, **I'**, **I''**, **Ia**, **Ia'**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIb'**, **IIc**, **IIc'**, **IId**, **IId'**, **IIe**, **IIe'**, **IIf**, **IIf'**, **IIg**, **IIg'**, **IIh** и **IIh'**, соединений 1-213, соединений 214-222, их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных, и необязательно дополнительное введение одного или более дополнительных модулирующих CFTR средств, выбранных из:



(ASP-11), раскрытого в *Journal of Cystic Fibrosis*

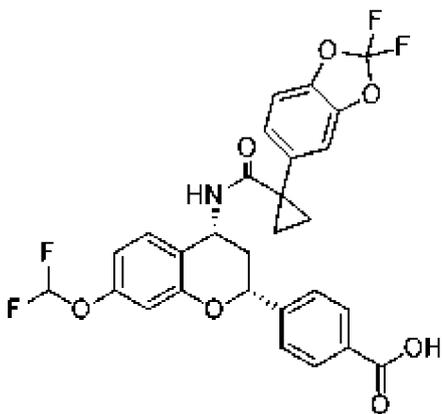
(2018), 17(5), 595-606, и



(несоликафтора или PTI-428), раскрытого в WO

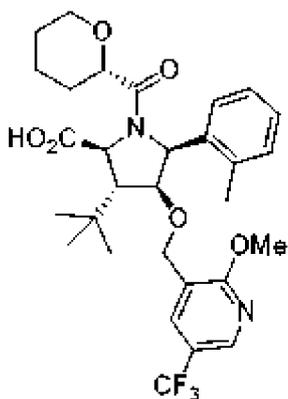
2016/105485. В одном варианте осуществления дополнительное модулирующее CFTR средство представляет собой ASP-11. В одном варианте осуществления дополнительное модулирующее CFTR средство предусматривает PTI-428.

[0048] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены способы лечения заболевания, опосредованного CFTR, представляющего собой муковисцидоз, предусматривающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формул **I**, **I'**, **I''**, **Ia**, **Ia'**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIb'**, **IIc**, **IIc'**, **IId**, **IId'**, **IIe**, **IIe'**, **IIf**, **IIf'**, **IIg**, **IIg'**, **IIh** и **IIh'**, соединений 1-213, соединений 214-222, их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных, и необязательно дополнительное введение одного или более дополнительных модулирующих CFTR средств, выбранных из:

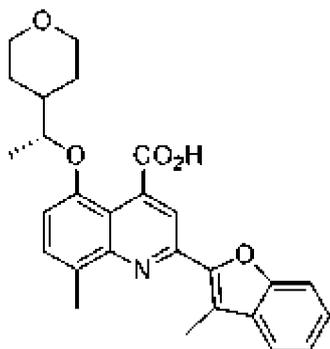


(галикафтора или ABBV-2222), раскрытого в

публикации заявки на патент США № 2016-0120841;



(ABVV-3221), раскрытого в WO 2018/065921;



(посенакафтора или РТИ-801), раскрытого в WO 2017/062581; ABVV-2851, раскрытого в WO 2017/009804; GLPG2737, раскрытого в публикации заявки на патент США № 2017-0101405; ABVV-3748; ABVV-3903 и ABVV-119.

#### Краткое описание графических материалов

[0049] На **ФИГ. 1** представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) аморфного соединения 4 (чистая форма).

[0050] На **ФИГ. 2** представлена кривая, полученная при термогравиметрическом анализе (TGA) аморфного соединения 4 (чистая форма).

[0051] На **ФИГ. 3** представлен DSC-анализ аморфного соединения 4 (чистая форма).

[0052] На **ФИГ. 4** представлена XRPD-дифрактограмма аморфного соединения 19 (чистая форма).

[0053] На **ФИГ. 5** представлена кривая, полученная при TGA аморфного соединения 19 (чистая форма).

[0054] На **ФИГ. 6** представлен DSC-анализ аморфного соединения 19 (чистая форма).

[0055] На **ФИГ. 7** представлена XRPD-дифрактограмма кристаллической формы А соединения 41.

[0056] На **ФИГ. 8** представлена кривая, полученная при TGA кристаллической формы А соединения 41.

[0057] На **ФИГ. 9** представлена XRPD-дифрактограмма кристаллической формы А соединения 52 (чистая).

[0058] На **ФИГ. 10** представлена кривая, полученная при TGA кристаллической формы А соединения 52 (чистая).

[0059] На **ФИГ. 11** представлен DSC-анализ кристаллической формы А соединения 52 (чистая).

[0060] На **ФИГ. 12** представлена XRPD-дифрактограмма аморфного соединения 60 (чистая форма).

[0061] На **ФИГ. 13** представлена кривая, полученная при TGA аморфного соединения 60 (чистая форма).

[0062] На **ФИГ. 14** представлен DSC-анализ аморфного соединения 60 (чистая форма).

[0063] На **ФИГ. 15** представлена XRPD-дифрактограмма аморфного соединения 70 (чистая форма).

[0064] На **ФИГ. 16** представлена XRPD-дифрактограмма кристаллической формы А соединения 163 (чистая).

[0065] На **ФИГ. 17** представлен DSC-анализ кристаллической формы А соединения 163 (чистая).

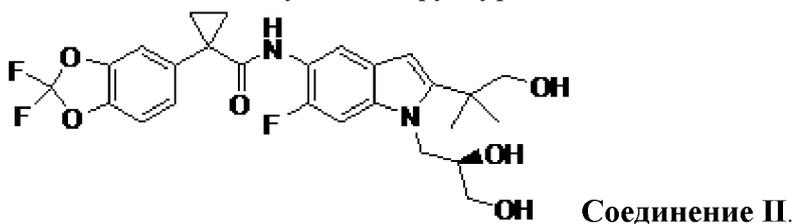
[0066] На **ФИГ. 18** представлена XRPD-дифрактограмма аморфного соединения 173 (чистая форма).

[0067] На **ФИГ. 19** представлена кривая, полученная при TGA, аморфного соединения 173 (чистая форма).

[0068] На **ФИГ. 20** представлен DSC-анализ аморфного соединения 173 (чистая форма).

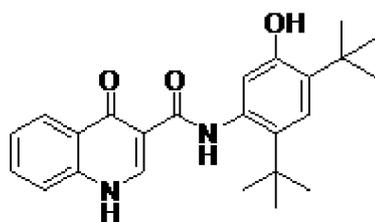
#### Определения

[0069] «Соединение II», используемое в данном документе, относится к (*R*)-1-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-*N*-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1*H*-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамиду, который может быть изображен с помощью следующей структуры:



Соединение II может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Соединение II и способы получения и применения соединения II раскрыты в WO 2010/053471, WO 2011/119984, WO 2011/133751, WO 2011/133951 и WO 2015/160787, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки.

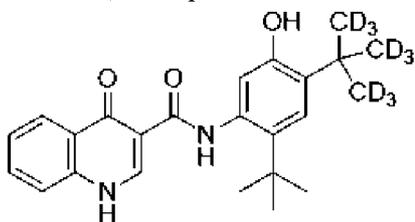
[0070] «Соединение III», используемое по всему тексту настоящего изобретения, относится к *N*-(5-гидрокси-2,4-ди-*трет*-бутилфенил)-4-оксо-1*H*-хинолин-3-карбоксамиду, который изображен с помощью структуры



Соединение III.

Соединение III также может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Соединение III и способы получения и применения соединения III раскрыты в WO 2006/002421, WO 2007/079139, WO 2010/108162 и WO 2010/019239, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки.

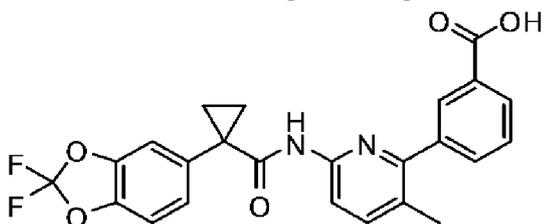
[0071] В некоторых вариантах осуществления в композициях и способах, раскрытых в данном документе, используют дейтерированное производное соединения III (соединение III-d). Химическим названием соединения III-d является *N*-(2-(*tert*-бутил)-5-гидрокси-4-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)фенил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамид, изображенный с помощью структуры



Соединение III-d.

Соединение III-d может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Соединение III-d и способы получения и применения соединения III-d раскрыты в WO 2012/158885, WO 2014/078842 и патенте США № 8865902, включенных в данный документ посредством ссылки.

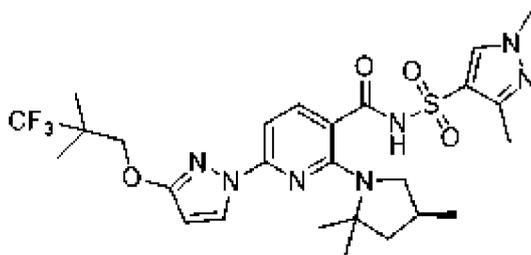
[0072] «Соединение IV», используемое в данном документе, относится к 3-(6-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбоксамидо)-3-метилпиридин-2-ил)бензойной кислоте, которая изображена с помощью химической структуры



Соединение IV.

Соединение IV может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Соединение IV и способы получения и применения соединения IV раскрыты в WO 2007/056341, WO 2009/073757 и WO 2009/076142, включенных в данный документ посредством ссылки.

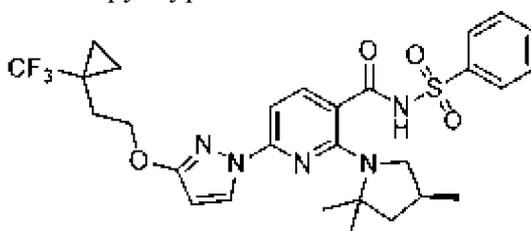
[0073] «Соединение V», используемое в данном документе, относится к *N*-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметил-пропокси)пиразол-1-ил]-2-[(4*S*)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамиду, который изображен с помощью химической структуры



Соединение V.

Соединение V может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Соединение V и способы получения и применения соединения V раскрыты в WO 2018/107100 и WO 2019/113476, включенных в данный документ посредством ссылки.

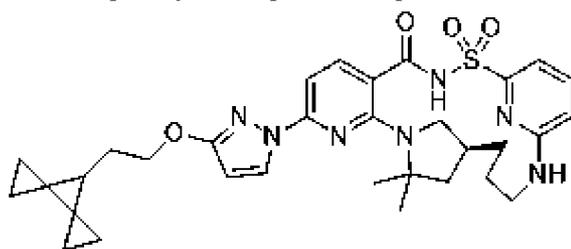
[0074] «Соединение VI», используемое в данном документе, относится к *N*-(бензолсульфонил)-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4*S*)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамиду, который изображен с помощью химической структуры



Соединение VI.

Соединение VI может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Соединение VI и способы получения и применения соединения VI раскрыты в WO 2018/064632, включенном в данный документ посредством ссылки.

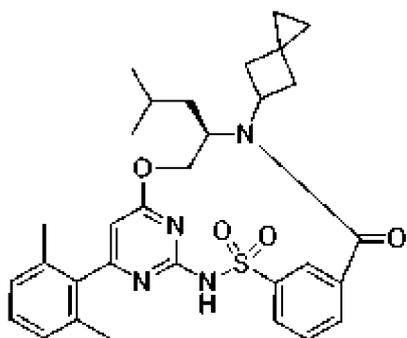
[0075] «Соединение VII», используемое в данном документе, относится к (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ<sup>6</sup>-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триону, который изображен с помощью химической структуры



Соединение VII.

Соединение VII может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Соединение VII и способы получения и применения соединения VII раскрыты в WO 2019/161078, WO 2020/102346 и заявке, поданной согласно PCT № PCT/US2020/046116, включенных в данный документ посредством ссылки.

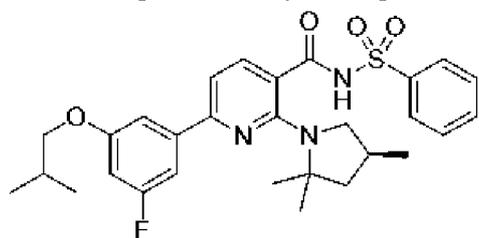
[0076] «Соединение VIII», используемое в данном документе, относится к (11*R*)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триону, который изображен с помощью химической структуры



Соединение VIII.

Соединение VIII может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Соединение VIII и способы получения и применения соединения VIII раскрыты в WO 2020/206080, включенном в данный документ посредством ссылки.

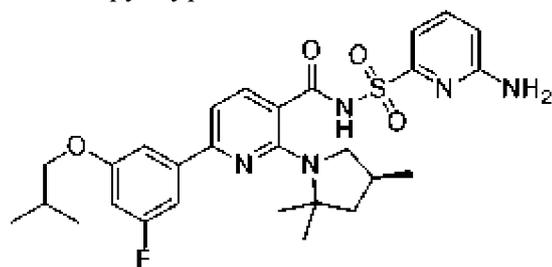
[0077] «Соединение IX», используемое в данном документе, относится к *N*-(бензолсульфонил)-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)-2-[(4*S*)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамиду, который изображен с помощью химической структуры



Соединение IX.

Соединение IX может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Соединение IX и способы получения и применения соединения IX раскрыты в WO 2016/057572, включенном в данный документ посредством ссылки.

[0078] «Соединение X», используемое в данном документе, относится к *N*-[(6-амино-2-пиридил)сульфонил]-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)-2-[(4*S*)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамиду, который изображен с помощью химической структуры



Соединение X.

Соединение X может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Соединение X и способы получения и применения соединения X раскрыты в WO 2016/057572, включенном в данный документ посредством ссылки.

[0079] Используемый в данном документе термин «алкил» означает насыщенный, разветвленный или неразветвленный алифатический углеводород, содержащий атомы углерода (как, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов углерода). Алкильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

[0080] Используемый в данном документе термин «пи-связь» означает ковалентную связь, образованную р-орбиталями смежных атомов. Пи-связи существуют там, где между двумя атомами есть кратная связь, т. е. двойная или тройная связь. Например, углерод-углеродная двойная связь состоит из одной пи-связи, а углерод-углеродная тройная связь состоит из двух пи-связей.

[0081] Используемый в данном документе термин «галогеналкильная группа» означает алкильную группу, замещенную одним или более атомами галогена.

[0082] Используемый в данном документе термин «фторалкил» означает алкильную группу, замещенную одним или более атомами фтора. В некоторых вариантах осуществления фторалкильная группа замещена 1-6 атомами фтора. В некоторых вариантах осуществления фторалкильная группа является перфторированной.

[0083] Используемый в данном документе термин «алкокси» означает алкил или циклоалкил, ковалентно связанный с атомом кислорода. Алкоксигруппы могут быть замещенными или незамещенными.

[0084] Используемый в данном документе термин «галогеналкоксильная группа» означает алкоксигруппу, замещенную одним или более атомами галогена.

[0085] Используемый в данном документе термин «фторалкокси» означает алкоксигруппу, замещенную одним или более атомами фтора. В некоторых вариантах осуществления фторалкоксигруппа замещена 1-6 атомами фтора. В некоторых вариантах осуществления фторалкоксигруппа является перфторированной.

[0086] Используемый в данном документе термин «циклоалкил» означает циклическую, бициклическую, трициклическую или полициклическую неароматическую углеводородную группу, содержащую 3-12 атомов углерода (как, например, 3-10 атомов углерода). «Циклоалкильные» группы охватывают моноциклические, бициклические, трициклические, мостиковые, конденсированные и спиро-кольца, в том числе моноспиро- и диспиро-кольца. Неограничивающие примеры циклоалкильных групп представляют собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, адамантил, норборнил и диспиро[2.0.2.1]гептан. Циклоалкильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

[0087] Используемый в данном документе термин «гетероарильное кольцо» означает ароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один атом в кольце, который представляет собой гетероатом, такой как O, N или S.

[0088] Используемые в данном документе термины «гетероциклическое кольцо» и «гетероциклический углеводород» означают неароматический углеводород, содержащий 3-12 атомов в кольце (как, например, 3-10 атомов), содержащий по меньшей мере один атом в кольце, который является гетероатомом, таким как O, N, S или Si. «Гетероциклические» кольца охватывают моноциклические, бициклические, трициклические, полициклические, мостиковые, конденсированные и спиро-кольца, в том числе моноспиро- и диспиро-кольца.

[0089] «Замещенный» указывает на то, что по меньшей мере один атом водорода в «замещенной» группе заменен заместителем. Если не указано иное, то «необязательно

замещенная» группа может иметь подходящий заместитель в каждом замещаемом положении группы, и если в любой данной структуре более одного положения может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, то заместитель в каждом положении может быть либо одинаковым, либо разным.

[0090] Примеры защитных групп для азота включают, например, *трет*-бутилкарбамат (Boc), бензил (Bn), *пара*-метоксибензил (PMB), тетрагидропиранил (THP), 9-флуоренилметилкарбамат (Fmoc), бензилкарбамат (Cbz), метилкарбамат, этилкарбамат, 2,2,2-трихлорэтилкарбамат (Troc), 2-триметилсилилэтилкарбамат (Teoc), аллилкарбамат (Alloc или Alloc), формаид, ацетаид, бензаид, аллиламин, трифторацетаид, трифенилметиламин, бензилиденамин и *p*-толуолсульфонаид. Полный список защитных групп азота может быть найден в Wuts, P. G. M. «Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition,» 2014, John Wiley and Sons.

[0091] При использовании в данном документе «дейтерированное(дейтерированные) производное(производные)» означают ту же химическую структуру, в которой один или более атомов водорода заменены атомом дейтерия.

[0092] Используемый в данном документе термин «CFTR» означает регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе.

[0093] Используемый в данном документе термин «модулятор CFTR» означает соединение, которое повышает активность CFTR. Повышение активности под действием модулятора CFTR предусматривает без ограничения соединения, которые корректируют, стимулируют, стабилизируют и/или амплифицируют функцию CFTR.

[0094] Используемый в данном документе термин «корректор CFTR» означает соединение, которое облегчает процессинг и миграцию CFTR для увеличения количества CFTR на клеточной поверхности.

[0095] Используемый в данном документе термин «стимулятор CFTR» означает соединение, которое увеличивает активность канала белка CFTR, расположенного на клеточной поверхности, что приводит в результате к усилению транспорта ионов. Новые соединения, раскрытые в данном документе, являются стимуляторами CFTR.

[0096] Используемые в данном документе термины «стимулятор-усилитель CFTR», «усилитель стимуляции CFTR» и «костимулятор CFTR» используются взаимозаменяемо и означают соединение, которое усиливает стимуляцию CFTR.

[0097] Используемый в данном документе термин «активный фармацевтический ингредиент» («API») или «терапевтическое средство» означает биологически активное соединение.

[0098] Термины «пациент» и «субъект» используются взаимозаменяемо и означают животное, в том числе людей.

[0099] Термины «эффективная доза» и «эффективное количество» используются в данном документе взаимозаменяемо и означают такое количество соединения, которое обеспечивает требуемый эффект, для которого его вводят (например, облегчение CF или

симптома CF или уменьшение тяжести CF или симптома CF). Точное количество эффективной дозы будет зависеть от цели лечения и будет устанавливаться специалистом в данной области техники с применением известных методик (см., например, Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*).

[00100] Используемые в данном документе термины «лечение», «осуществление лечения» и подобные обычно означают облегчение одного или более симптомов CF или уменьшение тяжести CF или одного или более симптомов CF у субъекта. Используемый в данном документе термин «лечение» включает без ограничения следующее: увеличение роста субъекта, увеличение набора веса, уменьшение содержания слизи в легких, улучшение функции поджелудочной железы и/или печени, уменьшение выраженности инфекций дыхательных путей и/или уменьшение выраженности кашля или одышки. Облегчение или уменьшение тяжести любого из таких симптомов можно легко оценить в соответствии со стандартными способами и методиками, известными из уровня техники.

[00101] Используемый в данном документе термин «в комбинации с», если он относится к двум или более соединениям, средствам или дополнительным активным фармацевтическим ингредиентам, означает введение пациенту двух или более соединений, средств или активных фармацевтических ингредиентов друг перед другом, одновременно или друг после друга.

[00102] Термины «приблизительно» и «примерно» при использовании в отношении доз, количеств или процентов по весу ингредиентов композиции или лекарственной формы, включают значение указанных дозы, количества или процентов по весу или диапазон дозы, количества или процентов по весу, которые понимаются специалистом средней квалификации в данной области техники для обеспечения фармакологического эффекта, эквивалентного таковому, полученному при указанных дозе, количестве или процентах по весу. Термины «приблизительно» и «примерно» могут означать допустимую ошибку для конкретного значения, определяемую специалистом в данной области, что частично зависит от того, как эти значения измеряют или определяют. В некоторых вариантах осуществления «приблизительно» и «примерно» означают в пределах 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или 0,5% от заданного значения или диапазона. Используемый в данном документе символ «~», находящийся непосредственно перед числовым значением, имеет такое же значение, что и термины «приблизительно» и «примерно».

[00103] Используемый в данном документе термин «растворитель» означает любую жидкость, в которой продукт является по меньшей мере частично растворимым (растворимость продукта составляет >1 г/л).

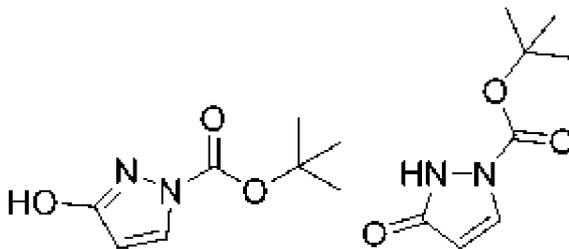
[00104] Используемый в данном документе термин «комнатная температура» или «температура окружающей среды» означает 15°C-30°C.

[00105] Следует понимать, что некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде отдельных стереоизомеров или энантиомеров и/или смесей этих стереоизомеров или энантиомеров. При использовании в химических структурах, раскрытых в данном документе, «клиновидная» () или «пунктирная клиновидная» ()

связь, идущая к стереогенному атому, указывает на хиральный центр с известной абсолютной стереохимией (т. е. один стереоизомер). При использовании в химических структурах, раскрытых в данном документе, «волнистая» связь (  ), идущая к стереогенному атому, указывает на хиральный центр с неизвестной абсолютной стереохимией (т. е. один стереоизомер). При использовании в химических структурах, раскрытых в данном документе, «волнистая» связь (  ), идущая к углероду с двойной связью, указывает на смесь *E/Z*-изомеров. При использовании в химических структурах, раскрытых в данном документе, («прямая») связь  , идущая к стереогенному атому, указывает на то, что там присутствует смесь (например, рацемическая или обогащенная). При использовании в данном документе две («прямые») связи  , идущие к углероду с двойной связью, указывают на то, что двойная связь обладает изображенной *E/Z*-стереохимией. При использовании в химических структурах, раскрытых в данном документе,  (т. е. «волнистая» линия, перпендикулярная «прямой» связи, идущей к группе «А») указывает на то, что группа «А» представляет собой заместитель, место присоединения которого находится на конце связи, которая заканчивается «волнистой» линией.

[00106] Некоторые соединения, раскрытые в данном документе, могут существовать в виде таутомеров и подразумевают обе таутомерные формы, несмотря на то, что изображена только одна таутомерная структура. Например, подразумевается, что описание соединения А включает его таутомер соединения В и наоборот, а также их смеси:

Соединение А Соединение В



[00107] Используемый в данном документе термин «мутации с минимальной функцией (MF)» означает мутации гена CFTR, ассоциированные с минимальной функцией CFTR (практически не функционирующий белок CFTR), и включает, например, мутации, ассоциированные с тяжелыми дефектами способности канала CFTR к открыванию и закрыванию, известные как дефекты воротного механизма ионных каналов или «мутации воротного механизма ионных каналов»; мутации, ассоциированные с тяжелыми дефектами клеточного процессинга CFTR и его доставки на поверхность клетки; мутации, ассоциированные с отсутствием (или минимальным уровнем) синтеза CFTR; и мутации, ассоциированные с тяжелыми дефектами проводимости канала.

[00108] Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая

соль» означает солевую форму соединения по настоящему изобретению, где соль является нетоксичной. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Форма соединения в виде «свободного основания», например, не содержит ионно-связанной соли.

[00109] Выражение «и соответствующие фармацевтически приемлемые соли и дейтерированные производные» используют взаимозаменяемо с «и соответствующие фармацевтически приемлемые соли и дейтерированные производные любого из вышеуказанного» в отношении одного или более соединений или химических формул в соответствии с настоящим изобретением. Подразумевается, что такие выражения охватывают фармацевтически приемлемые соли любого из указанных соединений, дейтерированных производных любого из указанных соединений и фармацевтически приемлемые соли этих дейтерированных производных.

[00110] Специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что если раскрыто количество «соединения или его фармацевтически приемлемой соли», то количество соединения в форме фармацевтически приемлемой соли представляет собой количество, эквивалентное концентрации соединения в форме свободного основания. Следует отметить, что раскрытые количества соединений или их фармацевтически приемлемых солей в данном документе приведены в пересчете на их форму свободного основания.

[00111] Подходящими фармацевтически приемлемыми солями являются раскрытые, например, в S. M. Berge, *et al. J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19. Например, в таблице 1 указанной статьи представлены приведенные ниже фармацевтически приемлемые соли.

**Таблица 1**

|                 |              |                  |
|-----------------|--------------|------------------|
| Ацетат          | Йодид        | Бензатиновая     |
| Бензолсульфонат | Изетионат    | Хлорпрокаиновая  |
| Бензоат         | Лактат       | Холиновая        |
| Бикарбонат      | Лактобионат  | Диэтаноламиновая |
| Битартрат       | Малат        | Этилендиаминовая |
| Бромид          | Малеат       | Меглюминовая     |
| Эдетат кальция  | Манделат     | Прокаиновая      |
| Камзилат        | Мезилат      | Алюминиевая      |
| Карбонат        | Метилбромид  | С кальцием       |
| Хлорид          | Метилнитрат  | С литием         |
| Цитрат          | Метилсульфат | С магнием        |
| Дигидрохлорид   | Муцинат      | С калием         |
| Эдетат          | Напсилат     | С натрием        |

|                   |                  |          |
|-------------------|------------------|----------|
| Эдизилат          | Нитрат           | С цинком |
| Эстолат           | Памоат (эмбонат) |          |
| Эзилат            | Пантотенат       |          |
| Фумарат           | Фосфат/дифосфат  |          |
| Глюцептат         | Полигалактуронат |          |
| Глюконат          | Салицилат        |          |
| Глутамат          | Стеарат          |          |
| Гликолиларсанилат | Основной ацетат  |          |
| Гексилрезорцинат  | Сукцинат         |          |
| Гидрабаминовая    | Сульфат          |          |
| Гидробромид       | Таннат           |          |
| Гидрохлорид       | Тартрат          |          |
| Гидроксинафтоат   | Теоклат          |          |
|                   | Триэтиодид       |          |

[00112] Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты включают соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота или перхлорная кислота; соли, образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота; и соли, образованные с применением других способов, применяемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли, представляющие собой адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат и валерат. Фармацевтически приемлемые соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и  $N^+(C_1\text{-}4\text{алкил})_4$ . В настоящем изобретении также рассматривается кватернизация любых групп, содержащих основной азот, в соединениях, раскрытых в данном документе. Подходящие неограничивающие примеры солей щелочных и щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция и магния. Дополнительные неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли с катионами аммония, четвертичного

аммония и амина, образованные с применением противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Другие подходящие неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают безилатные и глюкозаминовые соли.

[00113] Используемый в данном документе термин «аморфный» означает твердый материал, характеризующийся отсутствием дальнего порядка в положении своих молекул. Аморфные твердые вещества представляют собой в целом переохлажденные жидкости, в которых молекулы расположены случайным образом, так что отсутствует четко определенная схема расположения, например молекулярная упаковка, и отсутствует дальний порядок. Аморфные твердые вещества в целом изотропны, т. е. проявляют одинаковые свойства во всех направлениях и не характеризуются определенными точками плавления. Например, аморфный материал представляет собой твердый материал, характеризующийся отсутствием четкого(четких) характеристического(характеристических) пика(пиков) кристаллического вещества на рентгеновской порошковой дифрактограмме (XRPD) (т. е. не является кристаллическим, как определено с помощью XRPD). Вместо этого на XRPD-дифрактограмме появляются один или несколько широких пиков (например, атомы галогена). Широкие пики являются характерными для аморфного твердого вещества. См. US 2004/0006237 для сравнения XRPD аморфного материала и кристаллического материала. В некоторых вариантах осуществления твердый материал может содержать аморфное соединение, и материал может, например, характеризоваться отсутствием четкого(четких) характеристического(характеристических) пика(пиков) кристаллического вещества на своем спектре XRPD (т. е. материал не является кристаллическим, но является аморфным, как определено посредством XRPD). Вместо этого на XRPD-дифрактограмме материала могут появиться один или несколько широких пиков (например, гало). См. US 2004/0006237 для сравнения XRPD аморфного материала и кристаллического материала. Твердый материал, содержащий аморфное соединение, может характеризоваться, например, температурой стеклования, которая более низкая, чем точка плавления чистого кристаллического твердого вещества. Другие методики, такие как, например, твердофазный ЯМР, также можно использовать для характеристики кристаллических или аморфных форм.

[00114] Используемые в данном документе термины «форма кристалла», «кристаллическая форма» и «форма» взаимозаменяемо означают кристаллическую структуру (или полиморф) с определенной группировкой молекулярной упаковки в кристаллической решетке. Кристаллические формы могут быть идентифицированы и разграничены друг от друга с помощью одной или более методик определения характеристик, в том числе, например, порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), рентгеновской дифракции монокристалла и  $^{13}\text{C}$  твердофазного ядерного магнитного резонанса ( $^{13}\text{C}$  SSNMR). Соответственно, используемый в данном документе термин «кристаллическая форма [X] соединения I» означает уникальную кристаллическую форму,

которая может быть идентифицирована и разграничена от других кристаллических форм с помощью одной или более методик определения характеристик, в том числе, например, XRPD, рентгеновской дифракции монокристаллов и  $^{13}\text{C}$  SSNMR. В некоторых вариантах осуществления новые кристаллические формы характеризуются рентгеновской порошковой дифрактограммой с одним или более сигналами при одном или более указанных значениях угла два-тета ( $^{\circ}2\theta$ ).

[00115] Используемый в данном документе термин «свободная форма» означает неионизированную версию соединения в твердом состоянии. Примеры свободных форм включают свободные основания и свободные кислоты.

[00116] Используемый в данном документе термин «сольват» означает кристаллическую форму, содержащую одну или более молекул соединения по настоящему изобретению и включенные в кристаллическую решетку одну или более молекул растворителя или растворителей в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Если растворитель представляет собой воду, то сольват называют «гидратом».

[00117] В некоторых вариантах осуществления твердый материал может содержать смесь кристаллических твердых веществ и аморфных твердых веществ. Твердый материал, включающий аморфное соединение, может также, например, содержать до 30% кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах осуществления твердый материал, полученный с включением аморфного соединения, может также, например, содержать до 25%, 20%, 15%, 10%, 5% или 2% кристаллического твердого вещества. В вариантах осуществления, в которых твердый материал содержит смесь кристаллических твердых веществ и аморфных твердых веществ, характеристические данные, такие как XRPD, могут содержать индикаторы как кристаллических, так и аморфных твердых веществ. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма по настоящему изобретению может содержать не более 30% аморфного соединения. В некоторых вариантах осуществления кристаллический препарат на основе соединения формулы I может содержать не более 25%, 20%, 15%, 10%, 5% или 2% аморфного твердого вещества.

[00118] Используемый в данном документе термин «по сути аморфный» относится к твердому материалу, характеризующемуся слабым дальним порядком в положении своих молекул или характеризующемуся его отсутствием. Например, по существу аморфные материалы характеризуются кристаллическостью менее 15% (например, кристаллическостью менее 10%, кристаллическостью менее 5% или кристаллическостью менее 2%). Также следует отметить, что термин «по сути аморфный» включает дескриптор «аморфный», который относится к материалам с отсутствующей кристаллическостью (0%).

[00119] Используемый в данном документе термин «по сути кристаллический» относится к твердому материалу, содержащему немного аморфных молекул или характеризующемуся их отсутствием. Например, по сути кристаллические материалы содержат менее 15% аморфных молекул (например, менее 10% аморфных молекул, менее 5% аморфных молекул или менее 2% аморфных молекул). Также следует отметить, что

термин «по сути кристаллический» включает дескриптор «кристаллический», который относится к материалам, которые на 100% находятся в кристаллической форме.

[00120] При использовании в данном документе кристаллическая форма является «по сути чистой», если она составляет количество по весу, равное 90% или больше от суммы всех твердых форм в образце, что определено с помощью способа в соответствии с уровнем техники, такого как количественная XRPD. В некоторых вариантах осуществления твердая форма является «по сути чистой», если она составляет количество по весу, равное 95% или больше от суммы всех твердых форм в образце. В некоторых вариантах осуществления твердая форма является «по сути чистой», если она составляет количество по весу, равное 99% или больше от суммы всех твердых форм в образце. Также следует отметить, что термин «по сути чистый» включает дескриптор «чистый».

[00121] Используемый в данном документе термин «XRPD» означает аналитический способ определения характеристик с помощью рентгеновской порошковой дифракции. XRPD-дифрактограммы, раскрытые в данном документе, записывали при условиях окружающей среды с использованием геометрии пропускания или отражения с применением дифрактометра.

[00122] Используемый в данном документе термин «условия окружающей среды» означает комнатную температуру, условия на открытом воздухе и неконтролируемые условия влажности. Термины «комнатная температура» и «температура окружающей среды» означают от 15°C до 30°C.

[00123] Используемые в данном документе термины «рентгеновская порошковая дифрактограмма», «порошковая рентгеновская дифрактограмма», «XRPD-дифрактограмма», «спектр XRPD» взаимозаменяемо означают экспериментально полученные дифрактограммы, на которых показаны кривые положений сигнала (на оси абсцисс) в зависимости от интенсивностей сигнала (на оси ординат). Что касается аморфного материала, рентгеновская порошковая дифрактограмма может включать один или более широких сигналов; и что касается кристаллического материала, рентгеновская порошковая дифрактограмма может включать один или более сигналов, каждый из которых идентифицирован по его угловому значению, которое измерено в градусах угла  $2\theta$  ( $^{\circ}2\theta$ ), показанному на оси абсцисс рентгеновской порошковой дифрактограммы, которое может быть выражено как «сигнал при ... градусах угла два-тета», «сигнал при значении(значениях) ... угла два-тета» и/или «сигнал при по меньшей мере ... значении(значениях) угла два-тета, выбранном(выбранных) из ...».

[00124] «Сигнал» или «пик», используемые в данном документе, означают точку на XRPD-дифрактограмме, где интенсивность, измеренная в импульсах, установлена при локальном максимуме. Специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что один или более сигналов (или пиков) на XRPD-дифрактограмме могут перекрываться и могут быть, например, не видны невооруженным глазом. И действительно, специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что некоторые принятые в данной области техники способы позволяют определить и являются

подходящими для определения того, встречается ли сигнал на дифрактограмме, как, например, уточнение по Ритвельду.

[00125] При использовании в данном документе «сигнал при ... градусах два-тета» означает положения отражения рентгеновского излучения, измеренные и наблюдаемые при экспериментах с использованием порошковой рентгеновской дифракции ( $^{\circ}2\theta$ ).

[00126] Сходимость угловых значений находится в диапазоне  $\pm 0,2^{\circ} 2\theta$ , т. е. угловое значение может быть на уровне приведенного углового значения  $+0,2$  градуса угла два-тета, углового значения  $-0,2$  градуса угла два-тета или любого значения между этими двумя конечными точками (угловое значение  $+0,2$  градуса угла два-тета и угловое значение  $-0,2$  градуса угла два-тета).

[00127] Термины «интенсивности сигналов» и «интенсивности пиков» взаимозаменяемо означают относительные интенсивности сигналов в пределах данной рентгеновской порошковой дифрактограммы. Факторы, которые могут влиять на относительные интенсивности сигналов или пиков, включают толщину образца и предпочтительную ориентацию (например, кристаллические частицы не распределены произвольным образом).

[00128] При использовании в данном документе рентгеновская порошковая дифрактограмма является «по сути подобной таковой, показанной на [конкретной] фигуре», если по меньшей мере 90%, как, например, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%, сигналов на двух дифрактограммах перекрываются. Под определением «значительное сходство» специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что может иметь место вариация интенсивностей и/или положений сигнала на XRPD-дифрактограммах, даже для одной и той же кристаллической формы. Таким образом, специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что максимальные значения сигнала на XRPD-дифрактограммах (в градусах угла два-тета) в общем обозначают, что идентифицированное значение  $\pm 0,2$  градуса угла два-тета от заявленного значения является принятой в данной области техники вариацией.

[00129] При использовании в данном документе спектр твердофазного ядерного магнитного резонанса (SSNMR) является «по сути подобным таковому, показанному на [конкретной] фигуре», если по меньшей мере 90%, как, например, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%, сигналов на двух спектрах перекрываются. Под определением «значительное сходство» специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что может иметь место вариация интенсивностей и/или положений сигнала на SSNMR-спектрах, даже для одной и той же кристаллической формы. Таким образом, специалисты средней квалификации в данной области техники поймут, что химические сдвиги на SSNMR-спектрах (в данном документе обозначенные в частях на миллион (ppm)) в общем обозначают, что идентифицированное значение  $\pm 0,2$  ppm от заявленного значения является принятой в данной области техники вариацией.

[00130] Термин «рентгеновская порошковая дифрактограмма с сигналом при ...

значениях угла два-тета», используемый в данном документе, означает XRPD-дифрактограмму, которая предусматривает положения отражения рентгеновского излучения, измеренные и наблюдаемые при экспериментах с использованием порошковой рентгеновской дифракции (°два-тета).

[00131] Используемый в данном документе термин «DSC» означает способ анализа с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

[00132] Используемый в данном документе термин «начало разложения» означает точку пересечения исходной прямой перед переходом и касательной к кривой в точке перегиба.

[00133] Используемый в данном документе термин «температура стеклования» или «T<sub>g</sub>» означает температуру, выше которой твердое и ломкое «стеклообразное» аморфное твердое вещество становится вязким или эластичным.

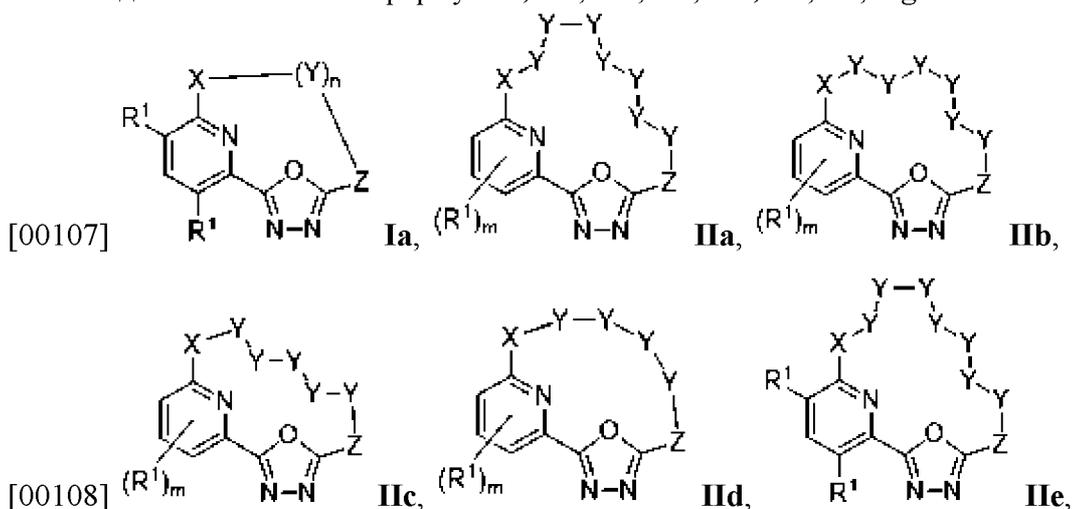
[00134] Используемый в данном документе термин «температура плавления», «точка плавления» или «T<sub>m</sub>» относится к температуре, при которой материал переходит из твердой в жидкую фазу.

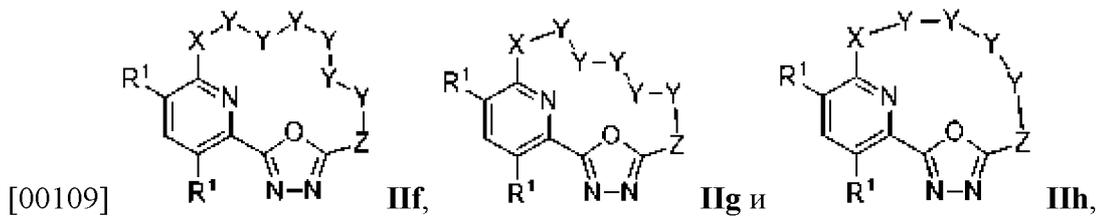
[00135] Используемый в данном документе термин «TGA» означает способ анализа с помощью термического гравиметрического (или термогравиметрического) анализа.

### Подробное описание вариантов осуществления

[00136] В дополнение к соединениям формулы I, их фармацевтически приемлемым солям и дейтерированным производным данных соединений и солей в настоящем изобретении предусмотрены соединения формул I', I'', Ia, Ia', Ia, Ia', Ib, Ib', Ib, Ib', Ic, Ic', Id, Id', Id, Id', Id, Id', If, If', If, If', Ig, Ig', Ig, Ig', Ih и Ih', соединения 1-213, соединения 214-222, их дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли любого из вышеуказанных.

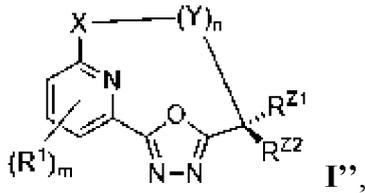
[00137] Например, в некоторых вариантах осуществления соединение формулы I выбрано из соединений любой из формул Ia, Ia, Ib, Ib, Ic, Id, Id, If, If и If:





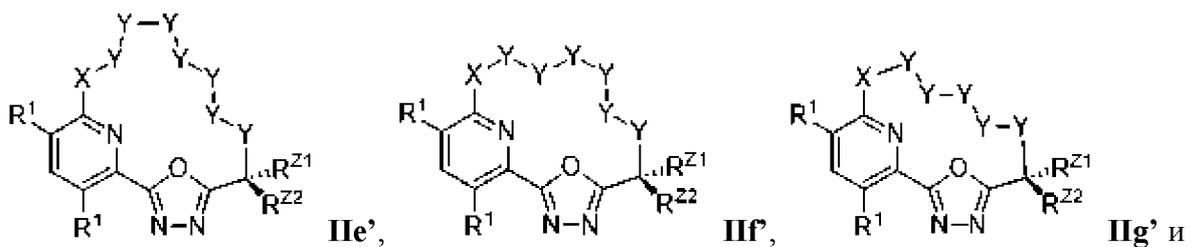
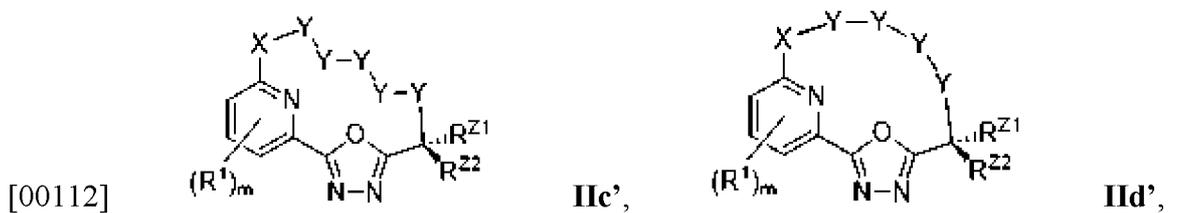
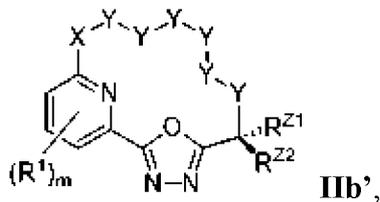
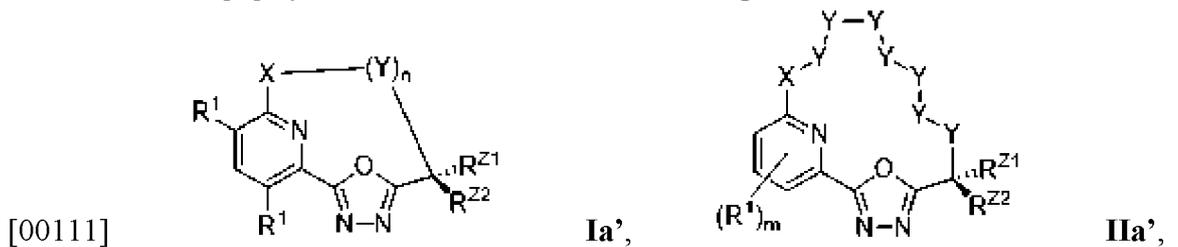
[00110] и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, где все переменные определены для формулы I'.

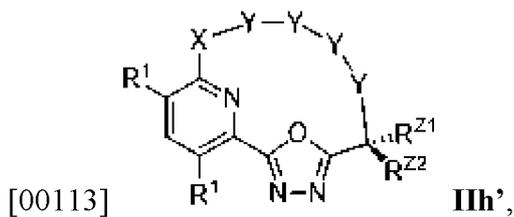
[00138] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I выбрано из соединений формулы I'':



и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, где все переменные определены для формулы I.

[00139] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I выбрано из соединений любой из формул Ia, Ia', IIa, IIa', IIb, IIb', IIc, IIc', IId, IIe, IIe', IIg и IIg' и IIh:





[00114] и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, где все переменные определены для формулы I.

[00140] Также в данном документе раскрыты соединения, характеризующиеся формулой, выбранной из любой из формул, изображенных в таблице 10, их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из данных соединений и дейтерированных производных.

### **Твердые формы**

[00141] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены твердые формы соединений формулы I (например, соединений формул I', I'', Ia, Ia', Ia, Ia', Ib, Ib', Ic, Ic', Id, Id', Ie, Ie', If, If', Ig, Ig', Ih и Ih', соединений 1-213, соединений 214-222, их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных), которые можно применять в способах лечения и фармацевтических композициях, описанных в данном документе.

### **Аморфное соединение 4 (чистая форма)**

[00142] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены чистые твердые формы соединения 4. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена чистая аморфная форма соединения 4. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрено аморфное соединение 4 (чистая форма). На **ФИГ. 1** представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма аморфного соединения 4 (чистая форма) при комнатной температуре.

[00143] В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение 4 (чистая форма) является по сути чистым. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение 4 (чистая форма) является по сути аморфным. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение 4 (чистая форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu Ka.

[00144] В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение 4 (чистая форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на **ФИГ. 1**.

### **Кристаллическая форма A соединения 5 (чистая)**

[00145] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены чистые твердые формы соединения 5. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены чистые кристаллические формы

соединения 5. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма А соединения 5 (чистая).

[00146] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 5 (чистая) является по сути чистой. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 5 (чистая) является по сути кристаллической.

[00147] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 5 (чистая) характеризуется тетрагональной кристаллической системой, пространственной группой  $I4_1$  и следующими параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оснащенный источником излучения  $Cu K_\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ):

|                            |            |
|----------------------------|------------|
| $18,1 \pm 0,1 \text{ \AA}$ | $90^\circ$ |
| $18,1 \pm 0,1 \text{ \AA}$ | $90^\circ$ |
| $13,1 \pm 0,1 \text{ \AA}$ | $90^\circ$ |

#### Аморфное соединение 19 (чистая форма)

[00148] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены чистые твердые формы соединения 19. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена чистая аморфная форма соединения 19. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрено аморфное соединение 19 (чистая форма). На **ФИГ. 4** представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма аморфного соединения 19 (чистая форма) при комнатной температуре.

[00149] В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение 19 (чистая форма) является по сути чистым. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение 19 (чистая форма) является по сути аморфным. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение 19 (чистая форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения  $Cu K_\alpha$ .

[00150] В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение 19 (чистая форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на **ФИГ. 4**.

#### Кристаллическая форма А соединения 41

[00151] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены твердые формы соединения 41. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены кристаллические формы соединения 41. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма А соединения 41. На **ФИГ. 7** представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы А соединения 41.

[00152] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 41 является по сути чистой. В некоторых вариантах осуществления

кристаллическая форма А соединения 41 является по сути кристаллической. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 41 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения  $\text{Cu K}\alpha$ .

[00153] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 41 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном или более значениях из  $14,2 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $19,5 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $21,2 \pm 0,2$  градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 41 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при двух или более значениях из  $14,2 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $19,5 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $21,2 \pm 0,2$  градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 41 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при  $14,2 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $19,5 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $21,2 \pm 0,2$  градуса угла два-тета.

[00154] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 41 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при трех или более значениях из  $14,2 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $19,5 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $21,2 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $18,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $16,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $20,7 \pm 0,2$  градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 41 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при четырех или более значениях из  $14,2 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $19,5 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $21,2 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $18,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $16,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $20,7 \pm 0,2$  градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 41 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при пяти или более значениях из  $14,2 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $19,5 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $21,2 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $18,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $16,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $20,7 \pm 0,2$  градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 41 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при  $14,2 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $19,5 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $21,2 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $18,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $16,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $20,7 \pm 0,2$  градуса угла два-тета.

[00155] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 41 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми или более значениях из  $14,2 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $16,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $18,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $19,5 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $20,3 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $20,7 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $21,2 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $22,2 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $25,1 \pm 0,2$  градуса угла два-тета.

[00156] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 41 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на **ФИГ. 7**.

Кристаллическая форма А соединения 52 (чистая)

[00157] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены чистые твердые формы соединения 52. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены чистые кристаллические формы соединения 52. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма А соединения 52 (чистая). На **ФИГ. 9** представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы А соединения 52 (чистой).

[00158] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 52 (чистая) является по сути чистой. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 52 (чистая) является по сути кристаллической. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 52 (чистая) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения  $\text{Cu K}\alpha$ .

[00159] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 52 (чистая) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном или более значениях из  $6,8 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $17,3 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $18,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 52 (чистая) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при двух или более значениях из  $6,8 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $17,3 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $18,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 52 (чистая) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при  $6,8 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $17,3 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $18,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета.

[00160] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 52 (чистая) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при трех или более значениях из  $6,8 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $12,7 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $17,3 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $18,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $20,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $21,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 52 (чистая) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при четырех или более значениях из  $6,8 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $12,7 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $17,3 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $18,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $20,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $21,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 52 (чистая) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при

пяти или более значениях из  $6,8 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $12,7 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $17,3 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $18,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $20,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $21,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 52 (чистая) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при  $12,7 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $17,3 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $18,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $20,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $21,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета.

[00161] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 52 (чистая) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати или более значениях из  $6,8 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $12,7 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $15,1 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $15,5 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $17,3 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $18,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $19,2 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $19,7 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $20,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $20,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $21,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $27,2 \pm 0,2$  градуса угла два-тета.

[00162] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 52 (чистая) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на **ФИГ. 9**.

#### Аморфное соединение 60 (чистая форма)

[00163] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены чистые твердые формы соединения 60. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена чистая аморфная форма соединения 60. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрено аморфное соединение 60 (чистая форма). На **ФИГ. 12** представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма аморфного соединения 60 (чистая форма) при комнатной температуре.

[00164] В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение 60 (чистая форма) является по сути чистым. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение 60 (чистая форма) является по сути аморфным. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение 60 (чистая форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K $\alpha$ .

[00165] В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение 60 (чистая форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на **ФИГ. 12**.

#### Аморфное соединение 70 (чистая форма)

[00166] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены чистые твердые формы соединения 70. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена чистая аморфная форма соединения 70. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении

предусмотрено аморфное соединение 70 (чистая форма). На **ФИГ. 15** представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма аморфного соединения 70 (чистая форма) при комнатной температуре.

[00167] В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение 70 (чистая форма) является по сути чистым. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение 70 (чистая форма) является по сути аморфным. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение 70 (чистая форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения  $\text{Cu K}\alpha$ .

[00168] В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение 70 (чистая форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на **ФИГ. 15**.

#### Кристаллическая форма А соединения 163 (чистая)

[00169] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены чистые твердые формы соединения 163. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены чистые кристаллические формы соединения 163. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма А соединения 163 (чистая). На **ФИГ. 16** представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы А соединения 163 (чистой).

[00170] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 163 (чистая) является по сути чистой. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 163 (чистая) является по сути кристаллической. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 163 (чистая) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения  $\text{Cu K}\alpha$ .

[00171] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 163 (чистая) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при  $7,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета.

[00172] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 163 (чистая) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном или более значениях из  $7,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $15,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 163 (чистая) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при двух или более значениях из  $7,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $15,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 163 (чистая) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при  $7,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $15,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета.

[00173] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 163 (чистая) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при трех или более значениях из  $7,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $14,1 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $15,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $19,1 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $25,8 \pm 0,2$  градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 163 (чистая) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при четырех или более значениях из  $7,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $14,1 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $15,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $19,1 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $25,8 \pm 0,2$  градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 163 (чистая) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при пяти или более значениях из  $7,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $14,1 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $15,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $19,1 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $25,8 \pm 0,2$  градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 163 (чистая) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при  $7,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $14,1 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $15,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $19,1 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $25,8 \pm 0,2$  градуса угла два-тета.

[00174] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 163 (чистая) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти или более значениях из  $7,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $14,1 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $15,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $16,9 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $19,1 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $20,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $22,5 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $25,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $25,8 \pm 0,2$  градуса угла два-тета.

[00175] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 163 (чистая) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на **ФИГ. 16**.

Аморфное соединение 173 (чистая форма) и кристаллическая форма А соединения 173 (чистая)

[00176] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены чистые твердые формы соединения 173. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена чистая аморфная форма соединения 173. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрено аморфное соединение 173 (чистая форма). На **ФИГ. 18** представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма аморфного соединения 173 (чистая форма) при комнатной температуре.

[00177] В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение 173 (чистая форма) является по сути чистым. В некоторых вариантах осуществления аморфное

соединение 173 (чистая форма) является по сути аморфным. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение 173 (чистая форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения  $\text{Cu K}\alpha$ .

[00178] В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение 173 (чистая форма) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на **ФИГ. 18**.

[00179] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены чистые кристаллические формы соединения 173. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма А соединения 173 (чистая).

[00180] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 173 (чистая) является по сути чистой. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 173 (чистая) является по сути кристаллической.

[00181] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 173 (чистая) характеризуется триклинной кристаллической системой, пространственной группой  $P1$  и следующими параметрами элементарной ячейки, измеренными при 150 К на дифрактометре Bruker, оснащенный источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ):

|                            |                      |
|----------------------------|----------------------|
| $6,7 \pm 0,1 \text{ \AA}$  | $76,0 \pm 0,1^\circ$ |
| $11,9 \pm 0,1 \text{ \AA}$ | $82,2 \pm 0,1^\circ$ |
| $13,1 \pm 0,1 \text{ \AA}$ | $85,4 \pm 0,1^\circ$ |

#### Кристаллическая форма А соединения 175 (чистая)

[00182] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены чистые твердые формы соединения 175. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены чистые кристаллические формы соединения 175. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма А соединения 175 (чистая).

[00183] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 175 (чистая) является по сути чистой. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 175 (чистая) является по сути кристаллической.

[00184] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения 175 (чистая) характеризуется орторомбической кристаллической системой, пространственной группой  $P2_12_12_1$  и следующими параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оснащенный источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ):

|                            |            |
|----------------------------|------------|
| $9,8 \pm 0,1 \text{ \AA}$  | $90^\circ$ |
| $10,1 \pm 0,1 \text{ \AA}$ | $90^\circ$ |
| $20,5 \pm 0,1 \text{ \AA}$ | $90^\circ$ |

Сольватированная дихлорметаном форма А кристаллического соединения 188

[00185] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены сольватированные кристаллические формы соединения 188. В некоторых вариантах осуществления сольватированная кристаллическая форма представляет собой сольват с дихлорметаном. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена сольватированная дихлорметаном форма А кристаллического соединения 188.

[00186] В некоторых вариантах осуществления сольватированная дихлорметаном форма А кристаллического соединения 188 является по сути чистой. В некоторых вариантах осуществления сольватированная дихлорметаном форма А кристаллического соединения 188 является по сути кристаллической.

[00187] В некоторых вариантах осуществления сольватированная дихлорметаном форма А кристаллического соединения 188 характеризуется моноклинной кристаллической системой, пространственной группой  $P2_1$  и следующими параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оснащенный источником излучения  $\text{Cu K}_\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ):

|                            |                      |
|----------------------------|----------------------|
| $16,2 \pm 0,1 \text{ \AA}$ | $90^\circ$           |
| $13,3 \pm 0,1 \text{ \AA}$ | $99,7 \pm 0,1^\circ$ |
| $23,2 \pm 0,1 \text{ \AA}$ | $90^\circ$           |

**Способы лечения**

[00188] Любое из новых соединений и твердых форм, раскрытых в данном документе, таких как, например, соединения формул **I, I', I'', Ia, Ia', IIa, IIa', IIb, IIb', IIc, IIc', IId, IId', IIf, IIf', IIg, IIg', IIh, IIh'**, соединения 1-213, соединения 214-222, их дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли любого из вышеуказанных, может действовать в качестве модулятора CFTR, т. е. оно модулирует активность CFTR в организме. Индивидуумам, страдающим от мутации в гене, кодирующем CFTR, может быть полезно получать модулятор CFTR. Мутация CFTR может повлиять на количество CFTR, т. е. число каналов CFTR на поверхности клетки, или она может повлиять на функцию CFTR, т. е. функциональную способность каждого канала открываться и транспортировать ионы. Мутации, влияющие на количество CFTR, включают мутации, вызывающие дефекты синтеза (дефект класса I), мутации, вызывающие дефекты процессинга и миграции веществ (дефект класса II), мутации, вызывающие снижение синтеза CFTR (дефект класса V), и мутации, которые снижают поверхностную стабильность CFTR (дефект класса VI). Мутации, которые влияют на функцию CFTR, включают мутации, которые вызывают дефекты воротного механизма ионных каналов (дефект класса III), и мутации, вызывающие дефекты проводимости (дефект класса IV). Некоторые мутации CFTR обладают характеристиками нескольких классов. Некоторые мутации в гене CFTR приводят к муковисцидозу.

[00189] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациента, включающие введение пациенту эффективного количества любого из новых соединений и твердых форм, раскрытых в данном документе, таких как, например, соединения формул I, I', I'', Ia, Ia', IIa, IIa', IIb, IIb', IIc, IIc', IId, IId', IIf, IIf', IIg, IIg', IIh, IIh', соединения 1-213, соединения 214-222, их дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли любого из вышеуказанных, отдельно или в комбинации с другим активным ингредиентом, таким как другое модулирующее CFTR средство. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет генотип F508del/минимальная функция (MF), генотип F508del/F508del (гомозиготный по мутации F508del), генотип F508del/воротный механизм ионных каналов или генотип F508del/остаточная функция (RF). В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным и имеет одну мутацию F508del. В некоторых вариантах осуществления пациент является гомозиготным по мутации N1303K.

[00190] В некоторых вариантах осуществления от 1 мг до 1000 мг соединения, раскрытого в данном документе, его дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли соединения или дейтерированного производного вводят ежедневно.

[00191] В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным и имеет мутацию F508del на одном аллеле и мутацию на другом аллеле, выбранную из таблицы 2.

**Таблица 2. Мутации CFTR**

| <b>Мутация</b> |          |           |           |           |
|----------------|----------|-----------|-----------|-----------|
| Q2X            | L218X    | Q525X     | R792X     | E1104X    |
| S4X            | Q220X    | G542X     | E822X     | W1145X    |
| W19X           | Y275X    | G550X     | W882X     | R1158X    |
| G27X           | C276X    | Q552X     | W846X     | R1162X    |
| Q39X           | Q290X    | R553X     | Y849X     | S1196X    |
| W57X           | G330X    | E585X     | R851X     | W1204X    |
| E60X           | W401X    | G673X     | Q890X     | L1254X    |
| R75X           | Q414X    | Q685X     | S912X     | S1255X    |
| L88X           | S434X    | R709X     | Y913X     | W1282X    |
| E92X           | S466X    | K710X     | Q1042X    | Q1313X    |
| Q98X           | S489X    | Q715X     | W1089X    | Q1330X    |
| Y122X          | Q493X    | L732X     | Y1092X    | E1371X    |
| E193X          | W496X    | R764X     | W1098X    | Q1382X    |
| W216X          | C524X    | R785X     | R1102X    | Q1411X    |
| 185+1G→T       | 711+5G→A | 1717-8G→A | 2622+1G→A | 3121-1G→A |

| <b>Мутация</b>      |            |                 |                        |            |
|---------------------|------------|-----------------|------------------------|------------|
| 296+1G→A            | 712-1G→T   | 1717-1G→A       | 2790-1G→C              | 3500-2A→G  |
| 296+1G→T            | 1248+1G→A  | 1811+1G→C       | 3040G→C                | 3600+2insT |
| 405+1G→A            | 1249-1G→A  | 1811+1.6kbA→G   | (G970R)                | 3850-1G→A  |
| 405+3A→C            | 1341+1G→A  | 1811+1643G→T    | 3120G→A                | 4005+1G→A  |
| 406-1G→A            | 1525-2A→G  | 1812-1G→A       | 3120+1G→A              | 4374+1G→T  |
| 621+1G→T            | 1525-1G→A  | 1898+1G→A       | 3121-2A→G              |            |
| 711+1G→T            |            | 1898+1G→C       |                        |            |
| 182delT             | 1078delT   | 1677delTA       | 2711delT               | 3737delA   |
| 306insA             | 1119delA   | 1782delA        | 2732insA               | 3791delC   |
| 306delTAGA          | 1138insG   | 1824delA        | 2869insG               | 3821delT   |
| 365-366insT         | 1154insTC  | 1833delT        | 2896insAG              | 3876delA   |
| 394delTT            | 1161delC   | 2043delG        | 2942insT               | 3878delG   |
| 442delA             | 1213delT   | 2143delT        | 2957delT               | 3905insT   |
| 444delA             | 1259insA   | 2183AA→G        | 3007delG               | 4016insT   |
| 457TAT→G            | 1288insTA  | 2184delA        | 3028delA               | 4021dupT   |
| 541delC             | 1343delG   | 2184insA        | 3171delC               | 4022insT   |
| 574delA             | 1471delA   | 2307insA        | 3171insC               | 4040delA   |
| 663delT             | 1497delGG  | 2347delG        | 3271delGG              | 4279insA   |
| 849delG             | 1548delG   | 2585delT        | 3349insT               | 4326delTC  |
| 935delA             | 1609del CA | 2594delGT       | 3659delC               |            |
| CFTRdele1           |            | CFTRdele16-17b  | 1461ins4               |            |
| CFTRdele2           |            | CFTRdele17a,17b | 1924del7               |            |
| CFTRdele2,3         |            | CFTRdele17a-18  | 2055del9→A             |            |
| CFTRdele2-4         |            | CFTRdele19      | 2105-2117del13insAGAAA |            |
| CFTRdele3-10,14b-16 |            | CFTRdele19-21   | 2372del8               |            |
| CFTRdele4-7         |            | CFTRdele21      | 2721del11              |            |
| CFTRdele4-11        |            | CFTRdele22-24   | 2991del32              |            |
| CFTR50kdel          |            | CFTRdele22,23   | 3667ins4               |            |
| CFTRdup6b-10        |            | 124del23bp      | 4010del4               |            |
| CFTRdele11          |            | 602del14        | 4209TGTT→AA            |            |
| CFTRdele13,14a      |            | 852del22        |                        |            |
| CFTRdele14b-17b     |            | 991del5         |                        |            |
| A46D                | V520F      | Y569D           | N1303K                 |            |
| G85E                | A559T      | L1065P          |                        |            |

---

**Мутация**


---

|         |       |        |
|---------|-------|--------|
| R347P   | R560T | R1066C |
| L467P   | R560S | L1077P |
| I507del | A561E | M1101K |

---

[00192] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение также направлено на способы лечения с применением меченных изотопами соединений, полученных из вышеуказанных соединений или их фармацевтически приемлемых солей, где каждое из формулы и переменных для таких соединений и солей является независимо таким, как описано выше или в любых других вариантах осуществления, описанных выше, при условии, что один или более атомов в них заменены атомом или атомами, характеризующимися атомной массой или массовым числом, которые отличаются от атомной массы или массового числа атома, который традиционно встречается в природе (меченные изотопом). Примеры изотопов, которые являются коммерчески доступными и подходящими для настоящего изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, например,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  и  $^{36}\text{Cl}$  соответственно.

[00193] Меченные изотопами соединения и соли можно применять множеством полезных способов. Они могут быть подходящими для лекарственных препаратов и/или различных типов анализов, таких как анализы распределения субстрата в тканях. Например, соединения, меченные тритием ( $^3\text{H}$ ) и/или углеродом-14 ( $^{14}\text{C}$ ), являются особенно полезными для различных типов анализов, таких как анализы распределения субстрата в тканях, вследствие относительно простого приготовления и превосходной возможности выявления. Например, соединения, меченные дейтерием ( $^2\text{H}$ ), являются терапевтически полезными с потенциальными терапевтическими преимуществами по сравнению с соединениями, не меченными  $^2\text{H}$ . В целом, соединения и соли, меченные дейтерием ( $^2\text{H}$ ), могут характеризоваться более высокой метаболической стабильностью по сравнению с соединениями, не меченными изотопами, вследствие описанного ниже кинетического изотопного эффекта. Более высокая метаболическая стабильность непосредственно выражается в увеличении периода полувыведения *in vivo* или в более низких дозировках, что может быть желательно. Меченные изотопами соединения и соли обычно можно получать путем выполнения процедур, раскрытых в схемах синтеза и в соответствующем описании, в части примеров и в части получения в данном тексте, с заменой реагента, не меченного изотопами, на легкодоступный реагент, меченный изотопами.

[00194] В некоторых вариантах осуществления соединения и соли, меченные изотопами, представляют собой соединения, меченные дейтерием ( $^2\text{H}$ ). В некоторых конкретных вариантах осуществления меченные изотопами соединения и соли помечены дейтерием ( $^2\text{H}$ ), где один или более атомов водорода в них заменены дейтерием. В химических структурах дейтерий обозначен как « $^2\text{H}$ » или «D».

[00195] При открытии и разработке терапевтических средств специалист в данной области техники пытается оптимизировать фармакокинетические параметры при сохранении желаемых свойств *in vitro*. Разумно предположить, что многие соединения с неудовлетворительными фармакокинетическими профилями являются восприимчивыми к окислительному метаболизму.

[00196] Соединения и соли, меченные дейтерием ( $^2\text{H}$ ), могут модулировать окислительный метаболизм соединения посредством первичного кинетического изотопного эффекта. Первичный кинетический изотопный эффект представляет собой изменение скорости химической реакции, которое возникает в результате обмена ядрами изотопов, что, в свою очередь, вызвано изменением энергии основного состояния, необходимой для образования ковалентной связи после этого изотопного обмена. Обмен более тяжелого изотопа обычно приводит в результате к снижению энергии основного состояния химической связи и, таким образом, вызывает уменьшение лимитирующей скорости разрыва связи. Если разрыв связи происходит в седлообразной точке вдоль координаты реакции со множеством продуктов или вблизи нее, то коэффициенты распределения продуктов могут существенно изменяться. Для объяснения: если дейтерий связан с атомом углерода в незаменяемом положении, то различия в скорости  $k_M/k_D=2-7$  являются типичными. Для дальнейшего обсуждения см. S. L. Harbeson and R. D. Tung, *Deuterium In Drug Discovery and Development*, Ann. Rep. Med. Chem. **2011**, 46, 403-417, который включен в данный документ посредством ссылки.

[00197] Концентрацию изотопа(изотопов) (например, дейтерия), включенного(включенных) в меченные изотопами соединения и соль по настоящему изобретению, можно определить с помощью коэффициента изотопного обогащения. Термин «коэффициент изотопного обогащения», используемый в данном документе, означает соотношение между изотопным избытком и природной распространенностью указанного изотопа. В некоторых вариантах осуществления, если заместителем в соединении по настоящему изобретению указан дейтерий, такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (включение атомов дейтерия составляет 52,5% в каждом положении обозначенного атома дейтерия), по меньшей мере 4000 (включение атомов дейтерия составляет 60%), по меньшей мере 4500 (включение атомов дейтерия составляет 67,5%), по меньшей мере 5000 (включение атомов дейтерия составляет 75%), по меньшей мере 5500 (включение атомов дейтерия составляет 82,5%), по меньшей мере 6000 (включение атомов дейтерия составляет 90%), по меньшей мере 6333,3 (включение атомов дейтерия составляет 95%), по меньшей мере 6466,7 (включение атомов дейтерия составляет 97%), по меньшей мере 6600 (включение атомов дейтерия составляет 99%) или по меньшей мере 6633,3 (включение атомов дейтерия составляет 99,5%).

#### **Виды комбинированной терапии**

[00198] В одном аспекте, раскрытом в данном документе, предусмотрены способы лечения муковисцидоза и других опосредованных CFTR заболеваний с применением

любого из новых соединений и твердых форм, раскрытых в данном документе, таких как, например, соединения формул **I, I', I'', Ia, Ia', IIa, IIa', IIb, IIb', IIc, IIc', IId, IId', IIE, IIE', IIe, IIe', IIg, IIg', IIh, IIh'**, соединения 1-213, соединения 214-222, их дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли любого из вышеуказанных, в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным фармацевтическим ингредиентом.

[00199] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациента, включающие введение пациенту эффективного количества любого из новых соединений и твердых форм, раскрытых в данном документе, таких как, например, соединения формул **I, I', I'', Ia, Ia', IIa, IIa', IIb, IIb', IIc, IIc', IId, IId', IIE, IIE', IIe, IIE', IIg, IIg', IIh, IIh'**, соединения 1-213, соединения 214-222, их дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли любого из данных соединений и дейтерированных производных, отдельно или в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным фармацевтическим ингредиентом, таким как, например, модулирующее CFTR средство.

[00200] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из муколитических средств, бронхолитических средств, антибиотиков, противоинфекционных средств и противовоспалительных средств.

[00201] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой антибиотик. Иллюстративные антибиотики, пригодные в данном документе, включают тобрамицин, в том числе порошок тобрамицина для ингаляций (ТИР), азитромицин, азтреонам, в том числе азтреонам в форме аэрозоля, амикацин, в том числе его липосомальные составы, цiproфлоксацин, в том числе его составы, подходящие для введения путем ингаляции, левофлоксацин, в том числе его составы в форме аэрозоля, и комбинации двух антибиотиков, например, фосфомицина и тобрамицина.

[00202] В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой муколит. Иллюстративные муколиты, пригодные в данном документе, включают Pulmozyme®.

[00203] В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой бронхолитическое средство. Иллюстративные бронхолитические средства включают альбутерол, сульфат метапротенерола, ацетат пирбутерола, салметерол или сульфат тетрабулина.

[00204] В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой противовоспалительное средство, т. е. средство, которое может снижать воспаление в легких. Такие иллюстративные средства, пригодные в данном документе, включают ибупрофен, докозагексановую кислоту (ДНА), силденафил, глутатион для ингаляций, пиоглитазон, гидроксихлорохин или симвастатин.

[00205] В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой питательное средство. Иллюстративные питательные вещества включают панкрелипазу (заменитель фермента поджелудочной железы), в том числе Pancrease®, Pancreacarb®, Ultrase® или Creon®, Liprotomase® (ранее Trizyteк®), Aquadeks® или глутатион для ингаляции. В одном варианте осуществления дополнительное питательное средство представляет собой панкрелипазу.

[00206] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из средств, модулирующих CFTR. В некоторых вариантах осуществления средство, модулирующее CFTR, представляет собой корректор CFTR. В некоторых вариантах осуществления средство, модулирующее CFTR, представляет собой стимулятор-усилитель/костимулятор CFTR (например, ASP-11). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой амплификатор CFTR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой средство, обеспечивающее сквозное прочитывание CFTR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой средство терапии на основе нуклеиновой кислоты CFTR.

[00207] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой ингибитор ENaC. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой модулятор TMEM16A. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой агонист GPR39.

[00208] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из (a) соединения II и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей; (b) соединения IV и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей; (c) соединения V и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей; (d) соединения VI и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей; (e) соединения VII и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей и (f) соединения VIII и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, виды комбинированной терапии, предусмотренные в данном документе, предусматривают соединения, выбранные из соединений и твердых форм формул I, I', I'', Ia, Ia', IIa, IIa', IIb, IIb', IIc, IIc', IId, IId', IIf, IIf', IIg, IIg', IIh, IIh', соединений 1-213, соединений 214-222, дейтерированных производных данных соединений и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений и дейтерированных производных; и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения II, соединения IV, соединения V, соединения VI, соединения VII, соединения

**VIII**, соединения **IX**, соединения **X** и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления виды комбинированной терапии, предусмотренные в данном документе, предусматривают (а) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул **I**, **I'**, **I''**, **Ia**, **Ia'**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIb'**, **IIc**, **IIc'**, **IId**, **IId'**, **IIe**, **IIe'**, **IIf**, **IIf'**, **IIg**, **IIg'**, **IIh**, **IIh'**, соединений 1-213, соединений 214-222, дейтерированных производных данных соединений и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений и дейтерированных производных; (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **II**, соединения **IV** и их фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных; и (c) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **V**, соединения **VI**, соединения **VII**, соединения **VIII**, соединения **IX**, соединения **X** и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления виды комбинированной терапии, предусмотренные в данном документе, предусматривают (а) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул **I**, **I'**, **I''**, **Ia**, **Ia'**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIb'**, **IIc**, **IIc'**, **IId**, **IId'**, **IIe**, **IIe'**, **IIf**, **IIf'**, **IIg**, **IIg'**, **IIh**, **IIh'**, соединений 1-213, соединений 214-222, дейтерированных производных данных соединений и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений и дейтерированных производных; (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **II** и его фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных; и (c) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **VII** и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей.

[00209] В некоторых вариантах осуществления виды комбинированной терапии, предусмотренные в данном документе, предусматривают (а) соединения, выбранные из соединений и твердых форм формул **I**, **I'**, **I''**, **Ia**, **Ia'**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIb'**, **IIc**, **IIc'**, **IId**, **IId'**, **IIe**, **IIe'**, **IIf**, **IIf'**, **IIg**, **IIg'**, **IIh**, **IIh'**, соединений 1-213, соединений 214-222, дейтерированных производных данных соединений и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений и дейтерированных производных; (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **II**, соединения **IV**, соединения **V**, соединения **VI**, соединения **VII**, соединения **VIII**, соединения **IX**, соединения **X** и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей; и (c) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений, раскрытых в WO 2016/105485, публикации заявки на патент США № 2016-0120841, публикации заявки на патент США № 2017-0101405, WO 2017/009804, WO 2018/065921, WO 2017/062581; Phuan, P.-W. et al. *J. Cyst. Fibros.* **2018**, 17 (5), 595-606; Pedemonte, N. et al. *Sci. Adv.* **2020**, 6 (8), eaay9669; Phuan, P.-W. et al. *Sci. Rep.* **2019**, 9 (1), 17640; Bose, S. et al. *J. Cyst. Fibros.* **2020**, 19 Suppl 1, S25-S32; Crawford, D.K. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2020**, 374 (2), 264-272; Brasell, E.J. et al. *PLoS One* **2019**, 14 (12), e0223954; Smith, N.J, Solovay, C.F., *Pharm. Pat. Anal.* **2017**, 6 (4), 179-188; Kunzelmann, K. et al., *Front. Pharmacol.* **2019**, 10, 3 или Son, J.-H. et al., *Eur. J. of Med. Chem.* **2020**, 112888.

[00210] В некоторых вариантах осуществления виды комбинированной терапии, предусмотренные в данном документе, предусматривают (а) соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул **I**, **I'**, **I''**, **Ia**, **Ia'**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIb'**, **IIc**, **IIc'**, **IId**, **IId'**, **IIe**, **IIe'**, **IIf**, **IIf'**, **IIg**, **IIg'**, **IIh**, **IIh'**, соединений 1-213, соединений 214-222, дейтерированных производных данных соединений и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений и дейтерированных производных; (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **II**, соединения **IV**, соединения **V**, соединения **VI**, соединения **VII**, соединения **VIII**, соединения **IX**, соединения **X** и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей; и (c) по меньшей мере одно соединение, выбранное из PTI-428, ASP-11, ABBV-2222, ABBV-2851, GLPG2737, ABBV-3221, ABBV-3748, ABBV-3903, ABBV-119, FDL-169, ARN5562, ARN21586, ARN22081, ARN22652, ARN23765, ARN23766, PTI-801, FDL-176, PTI-808, GLPG1837, GLPG2451/ABBV-2451 (ицентикафтора), GLPG3067/ABBV-3067 (навокафтора), ABBV-191, ELX-02, MRT5005, Lunar-CF, RCT223, амилорида, ETD001, CF552, GS-9411, GS-5737, P-1037 (VX-371), P-1055 (VX-551), AZD5634, SPX-101, Ionis-ENaC-2.5 Rx, BI 1265162, AZ5634, ARO-ENaC1001, ETD002 и DS-1039.

[00211] В некоторых вариантах осуществления виды комбинированной терапии, предусмотренные в данном документе, предусматривают (а) соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул **I**, **I'**, **I''**, **Ia**, **Ia'**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIb'**, **IIc**, **IIc'**, **IId**, **IId'**, **IIe**, **IIe'**, **IIf**, **IIf'**, **IIg**, **IIg'**, **IIh**, **IIh'**, соединений 1-213, соединений 214-222, дейтерированных производных данных соединений и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений и дейтерированных производных; и (b) по меньшей мере два соединения, выбранные из соединений, раскрытых в WO 2019/195739, WO 2019/200246, WO 2021/030555, WO 2021/030556, WO 2010/053471, WO 2011/119984, WO 2011/133751, WO 2011/133951, WO 2015/160787, WO 2007/056341, WO 2009/073757, WO 2009/076142, WO 2018/107100, WO 2019/113476, WO 2018/064632, WO 2019/152940, WO 2016/057572, WO 2021/030554, WO 2020/206080, WO 2016/105485, публикации заявки на патент США № 2016-0120841, публикации заявки на патент США № 2017-0101405, WO 2017/009804, WO 2018/065921, WO 2017/062581; Phuan, P.-W. et al. *J. Cyst. Fibros.* **2018**, *17* (5), 595-606; Pedemonte, N. et al. *Sci. Adv.* **2020**, *6* (8), eaay9669; Phuan, P.-W. et al. *Sci. Rep.* **2019**, *9* (1), 17640; Bose, S. et al. *J. Cyst. Fibros.* **2020**, *19 Suppl 1*, S25-S32; Crawford, D.K. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2020**, *374* (2), 264-272; Brasell, E.J. et al. *PLoS One* **2019**, *14* (12), e0223954; Smith, N.J., Solovay, C.F., *Pharm. Pat. Anal.* **2017**, *6* (4), 179-188; Kunzelmann, K. et al., *Front. Pharmacol.* **2019**, *10*, 3 или Son, J.-H. et al., *Eur. J. of Med. Chem.* **2020**, 112888.

[00212] В некоторых вариантах осуществления виды комбинированной терапии, предусмотренные в данном документе, предусматривают (а) соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул **I**, **I'**, **I''**, **Ia**, **Ia'**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIb'**, **IIc**, **IIc'**, **IId**, **IId'**, **IIe**, **IIe'**, **IIf**, **IIf'**, **IIg**, **IIg'**, **IIh**, **IIh'**, соединений 1-213, соединений 214-222, дейтерированных производных данных соединений и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений и дейтерированных производных; и (b) по меньшей

мере два соединения, выбранные из соединения **II**, соединения **IV**, соединения **V**, соединения **VI**, соединения **VII**, соединения **VIII**, соединения **IX**, соединения **X**, PTI-428, ASP-11, ABBV-2222, ABBV-2851, GLPG2737, ABBV-3221, ABBV-3748, ABBV-3903, ABBV-119, FDL-169, ARN5562, ARN21586, ARN22081, ARN22652, ARN23765, ARN23766, PTI-801, FDL-176, PTI-808, GLPG1837, GLPG2451/ABBV-2451 (ицентикафтора), GLPG3067/ABBV-3067 (навокафтора), ABBV-191, ELX-02, MRT5005, Lunar-CF, RCT223, амилорида, ETD001, CF552, GS-9411, GS-5737, P-1037 (VX-371), P-1055 (VX-551), AZD5634, SPX-101, Ionis-ENaC-2.5 Rx, BI 1265162, AZ5634, ARO-ENaC1001, ETD002 и DS-1039 и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей.

[00213] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул **I**, **I'**, **I''**, **Ia**, **Ia'**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIb'**, **IIc**, **IIc'**, **IId**, **IId'**, **IIe**, **IIe'**, **IIf**, **IIf'**, **IIg**, **IIg'**, **IIh**, **IIh'**, соединений 1-213, соединений 214-222, дейтерированных производных данных соединений и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений и дейтерированных производных, вводят в комбинации с по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения **II** и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул **I**, **I'**, **I''**, **Ia**, **Ia'**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIb'**, **IIc**, **IIc'**, **IId**, **IId'**, **IIe**, **IIe'**, **IIf**, **IIf'**, **IIg**, **IIg'**, **IIh**, **IIh'**, соединений 1-213, соединений 214-222, дейтерированных производных данных соединений и фармацевтически приемлемых солей данных соединений и дейтерированных производных, вводят в комбинации с по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения **IV** и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул **I**, **I'**, **I''**, **Ia**, **Ia'**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIb'**, **IIc**, **IIc'**, **IId**, **IId'**, **IIe**, **IIe'**, **IIf**, **IIf'**, **IIg**, **IIg'**, **IIh**, **IIh'**, соединений 1-213, соединений 214-222, дейтерированных производных данных соединений и фармацевтически приемлемых солей данных соединений и дейтерированных производных, вводят в комбинации с по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения **V** и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул **I**, **I'**, **I''**, **Ia**, **Ia'**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIb'**, **IIc**, **IIc'**, **IId**, **IId'**, **IIe**, **IIe'**, **IIf**, **IIf'**, **IIg**, **IIg'**, **IIh**, **IIh'**, соединений 1-213, соединений 214-222, дейтерированных производных данных соединений и фармацевтически приемлемых солей любого из данных соединений и дейтерированных производных, вводят в комбинации с по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения **VI** и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул **I**, **I'**, **I''**, **Ia**, **Ia'**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIb'**, **IIc**, **IIc'**, **IId**, **IId'**, **IIe**, **IIe'**, **IIf**, **IIf'**, **IIg**, **IIg'**, **IIh**, **IIh'**, соединений 1-213, соединений 214-222, дейтерированных производных данных соединений и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений и

дейтерированных производных, вводят в комбинации с по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения VII и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул I, I', I'', Ia, Ia', Ia, Ia', Pa, Pa', Pb, Pb', Pc, Pc', Pd, Pd', Pe, Pe', Pf, Pf', Pg, Pg', Ph, Ph', соединений 1-213, соединений 214-222, дейтерированных производных данных соединений и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений и дейтерированных производных, вводят в комбинации с по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения VIII и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей.

[00214] Каждое из соединений и твердых форм формул I, I', I'', Ia, Ia', Pa, Pa', Pb, Pb', Pc, Pc', Pd, Pd', Pe, Pe', Pf, Pf', Pg, Pg', Ph, Ph', соединений 1-213, соединений 214-222, соединения II, соединения IV, соединения V, соединения VI, соединения VII, соединения VIII, соединения IX, соединения X и их дейтерированных производных и их фармацевтически приемлемых солей можно независимо вводить один раз в день, два раза в день или три раза в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул I, I', I'', Ia, Ia', Pa, Pa', Pb, Pb', Pc, Pc', Pd, Pd', Pe, Pe', Pf, Pf', Pg, Pg', Ph, Ph', соединений 1-213, соединений 214-222 и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул I, I', I'', Ia, Ia', Pa, Pa', Pb, Pb', Pc, Pc', Pd, Pd', Pe, Pe', Pf, Pf', Pg, Pg', Ph, Ph', соединений 1-213, соединений 214-222 и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул I, I', I'', Ia, Ia', Pa, Pa', Pb, Pb', Pc, Pc', Pd, Pd', Pe, Pe', Pf, Pf', Pg, Pg', Ph, Ph', соединений 1-213, соединений 214-222 и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул I, I', I'', Ia, Ia', Pa, Pa', Pb, Pb', Pc, Pc', Pd, Pd', Pe, Pe', Pf, Pf', Pg, Pg', Ph, Ph', соединений 1-213, соединений 214-222 и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул I, I', I'', Ia, Ia', Pa, Pa', Pb, Pb', Pc, Pc', Pd, Pd', Pe, Pe', Pf, Pf', Pg, Pg', Ph, Ph', соединений 1-213, соединений 214-222 и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из



соединения VIII и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул I, I', I'', Ia, Ia', Ia, Ia', Ib, Ib', Ic, Ic', Id, Id', Ie, Ie', If, If', Ig, Ig', Ih, Ih', соединений 1-213, соединений 214-222 и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения VIII и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день.

[00215] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул I, I', I'', Ia, Ia', Ia, Ia', Ib, Ib', Ic, Ic', Id, Id', Ie, Ie', If, If', Ig, Ig', Ih, Ih', соединений 1-213, соединений 214-222 и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей; по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения II, соединения IV и их фармацевтически приемлемых солей; и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения V, соединения VI, соединения VII, соединения VIII, соединения IX, соединения X и их фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул I, I', I'', Ia, Ia', Ia, Ia', Ib, Ib', Ic, Ic', Id, Id', Ie, Ie', If, If', Ig, Ig', Ih, Ih', соединений 1-213, соединений 214-222 и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей; по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения II, соединения IV и их фармацевтически приемлемых солей; и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения V, соединения VI, соединения VII, соединения VIII, соединения IX, соединения X и их фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул I, I', I'', Ia, Ia', Ia, Ia', Ib, Ib', Ic, Ic', Id, Id', Ie, Ie', If, If', Ig, Ig', Ih, Ih', соединений 1-213, соединений 214-222 и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей; по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения II и его фармацевтически приемлемых солей; и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения VII и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул I, I', I'', Ia, Ia', Ia, Ia', Ib, Ib', Ic, Ic', Id, Id', Ie, Ie', If, If', Ig, Ig', Ih, Ih', соединений 1-213, соединений 214-222 и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей; по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения II и его фармацевтически приемлемых солей; и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения VII и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день.

[00216] Соединения и твердые формы формул I, I', I'', Ia, Ia', Ia, Ia', Ib, Ib', Ic, Ic', Id, Id', Ie, Ie', If, If', Ig, Ig', Ih, Ih', соединения 1-213, соединения 214-222, соединение II, соединение IV, соединение V, соединение VI, соединение VII, соединение VIII, соединение IX, соединение X и их дейтерированные производные и их фармацевтически приемлемые соли можно вводить в одной фармацевтической композиции

или отдельных фармацевтических композициях. Такие фармацевтические композиции можно вводить один раз в день или несколько раз в день, например, два раза в день. Используемая в данном документе фраза о том, что данное количество АРІ (например, соединения **II**, соединения **VII** или их фармацевтически приемлемых солей) вводят один раз или два раза ежедневно или в сутки означает, что указанное данное количество вводят посредством введения доз, которое может происходить один раз или два раза ежедневно.

[00217] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул **I**, **I'**, **I''**, **Ia**, **Ia'**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIb'**, **IIc**, **IIc'**, **IId**, **IId'**, **IIe**, **IIe'**, **IIf**, **IIf'**, **IIg**, **IIg'**, **IIh**, **IIh'**, соединений 1-213, соединений 214-222 и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в первой фармацевтической композиции и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **VII** и его фармацевтически приемлемых солей, вводят во второй фармацевтической композиции.

[00218] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул **I**, **I'**, **I''**, **Ia**, **Ia'**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIb'**, **IIc**, **IIc'**, **IId**, **IId'**, **IIe**, **IIe'**, **IIf**, **IIf'**, **IIg**, **IIg'**, **IIh**, **IIh'**, соединений 1-213, соединений 214-222 и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в первой фармацевтической композиции; по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **II** и его фармацевтически приемлемых солей, вводят во второй фармацевтической композиции и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **VII** и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в третьей фармацевтической композиции.

[00219] Любые подходящие фармацевтические композиции, известные в уровне техники, могут применяться в случае соединений и твердых форм формул **I**, **I'**, **I''**, **Ia**, **Ia'**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIb'**, **IIc**, **IIc'**, **IId**, **IId'**, **IIe**, **IIe'**, **IIf**, **IIf'**, **IIg**, **IIg'**, **IIh**, **IIh'**, соединений 1-213, соединений 214-222, соединения **II**, соединения **IV**, соединения **V**, соединения **VI**, соединения **VII**, соединения **VIII**, соединения **IX**, соединения **X** и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей. Некоторые иллюстративные фармацевтические композиции для соединения **II** и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в WO 2011/119984 и WO 2014/014841, включенных в данный документ посредством ссылки. Некоторые иллюстративные фармацевтические композиции для соединения **III** и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в WO 2007/134279, WO 2010/019239, WO 2011/019413, WO 2012/027731 и WO 2013/130669, и некоторые иллюстративные фармацевтические композиции для соединения **III-d** и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в патенте США № 8865902, патенте США № 9181192, патенте США № 9512079, WO 2017/053455, и WO 2018/080591, все из которых включены в данный документ посредством ссылки. Некоторые иллюстративные фармацевтические композиции для соединения **IV** и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в WO 2010/037066, WO 2011/127421 и WO 2014/071122, включенных в данный документ посредством ссылки. Некоторые иллюстративные фармацевтические

композиции для соединения V и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в WO 2019/152940, включенном в данный документ посредством ссылки. Некоторые иллюстративные фармацевтические композиции для соединения VI и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в WO 2019/079760, включенном в данный документ посредством ссылки.

#### **Фармацевтические композиции**

[00220] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул I, I', I'', Ia, Ia', Ia, Ia', Ib, Ib', Ic, Ic', Id, Id', Ie, Ie', If, If', Ig, Ig', Ih, Ih', соединений 1-213, соединений 214-222 и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00221] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул I, I', I'', Ia, Ia', Ia, Ia', Ib, Ib', Ic, Ic', Id, Id', Ie, Ie', If, If', Ig, Ig', Ih, Ih', соединений 1-213, соединений 214-222 и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным фармацевтическим ингредиентом. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой модулятор CFTR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой корректор CFTR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой стимулятор CFTR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой соединение, которое усиливает стимуляцию CFTR, т. е. стимулятор-усилитель/костимулятор CFTR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой амплификатор CFTR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой средство, обеспечивающее сквозное прочитывание CFTR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой средство терапии на основе нуклеиновой кислоты CFTR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой ингибитор ENaC. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой модулятор TMEM16A. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой агонист GPR39. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по

меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул **I, I', I'', Ia, Ia', Ia, Ia', Pa, Pa', Pb, Pb', Pc, Pc', Pd, Pd', Pe, Pe', Pf, Pf', Pg, Pg', Ph, Ph'**, соединений 1-213, соединений 214-222 и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере два дополнительных активных фармацевтических ингредиента, каждый из которых представляет собой корректор CFTR. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул **I, I', I'', Ia, Ia', Pa, Pa', Pb, Pb', Pc, Pc', Pd, Pd', Pe, Pe', Pf, Pf', Pg, Pg', Ph, Ph'**, соединений 1-213, соединений 214-222 и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере два дополнительных активных фармацевтических ингредиента, один из которых представляет собой корректор CFTR, и один из которых представляет собой стимулятор-усилитель CFTR.

[00222] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая (а) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул **I, I', I'', Ia, Ia', Pa, Pa', Pb, Pb', Pc, Pc', Pd, Pd', Pe, Pe', Pf, Pf', Pg, Pg', Ph, Ph'**, соединений 1-213, соединений 214-222 и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **II**, соединения **IV**, соединения **V**, соединения **VI**, соединения **VII**, соединения **VIII**, соединения **IX**, соединения **X** и их фармацевтически приемлемых солей, и (с) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00223] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая (а) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул **I, I', I'', Ia, Ia', Pa, Pa', Pb, Pb', Pc, Pc', Pd, Pd', Pe, Pe', Pf, Pf', Pg, Pg', Ph, Ph'**, соединений 1-213, соединений 214-222 и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **II** и его фармацевтически приемлемых солей, и (с) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00224] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая (а) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул **I, I', I'', Ia, Ia', Pa, Pa', Pb, Pb', Pc, Pc', Pd, Pd', Pe, Pe', Pf, Pf', Pg, Pg', Ph, Ph'**, соединений 1-213, соединений 214-222 и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **VII** и его фармацевтически приемлемых солей, и (с) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00225] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая (а) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул **I, I', I'', Ia, Ia', Pa, Pa', Pb, Pb', Pc, Pc', Pd, Pd', Pe, Pe', Pf, Pf', Pg, Pg', Ph, Ph'**, соединений 1-213, соединений 214-222 и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, (b) по

меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **II**, соединения **IV** и их фармацевтически приемлемых солей, (с) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **V**, соединения **VI**, соединения **VII**, соединения **VIII**, соединения **IX**, соединения **X** и их фармацевтически приемлемых солей, и (d) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00226] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая (a) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул **I**, **I'**, **I''**, **Ia**, **Ia'**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIb'**, **IIc**, **IIc'**, **IId**, **IId'**, **IIe**, **IIe'**, **IIf**, **IIf'**, **IIg**, **IIg'**, **IIh**, **IIh'**, соединений 1-213, соединений 214-222 и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **II** и его фармацевтически приемлемых солей, (с) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **VII** и его фармацевтически приемлемых солей, и (d) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00227] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, предусмотренные в данном документе, содержат (a) соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул **I**, **I'**, **I''**, **Ia**, **Ia'**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIb'**, **IIc**, **IIc'**, **IId**, **IId'**, **IIe**, **IIe'**, **IIf**, **IIf'**, **IIg**, **IIg'**, **IIh**, **IIh'**, соединений 1-213, соединений 214-222 и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей; (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **II**, соединения **IV**, соединения **V**, соединения **VI**, соединения **VII**, соединения **VIII**, соединения **IX**, соединения **X** и их фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных; (с) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений, раскрытых в WO 2016/105485, публикации заявки на патент США № 2016-0120841, публикации заявки на патент США № 2017-0101405, WO 2017/009804, WO 2018/065921, WO 2017/062581; Phuan, P.-W. et al. *J. Cyst. Fibros.* **2018**, *17* (5), 595-606; Pedemonte, N. et al. *Sci. Adv.* **2020**, *6* (8), eaay9669; Phuan, P.-W. et al. *Sci. Rep.* **2019**, *9* (1), 17640; Bose, S. et al. *J. Cyst. Fibros.* **2020**, *19 Suppl 1*, S25-S32; Crawford, D.K. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2020**, *374* (2), 264-272; Brasell, E.J. et al. *PLoS One* **2019**, *14* (12), e0223954; Smith, N.J., Solovay, C.F., *Pharm. Pat. Anal.* **2017**, *6* (4), 179-188; Kunzelmann, K. et al., *Front. Pharmacol.* **2019**, *10*, 3 или Son, J.-H. et al., *Eur. J. of Med. Chem.* **2020**, 112888; и (d) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00228] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, предусмотренные в данном документе, содержат (a) соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул **I**, **I'**, **I''**, **Ia**, **Ia'**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIb'**, **IIc**, **IIc'**, **IId**, **IId'**, **IIe**, **IIe'**, **IIf**, **IIf'**, **IIg**, **IIg'**, **IIh**, **IIh'**, соединений 1-213, соединений 214-222 и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей; (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **II**, соединения **IV**, соединения **V**, соединения **VI**, соединения **VII**, соединения **VIII**, соединения **IX**, соединения **X** и их фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных; (с) по меньшей мере одно соединение, выбранное из РТИ-428, ASP-11, ABBV-2222, ABBV-2851, GLPG2737, ABBV-3221, ABBV-3748, ABBV-3903,

ABBV-119, FDL-169, ARN5562, ARN21586, ARN22081, ARN22652, ARN23765, ARN23766, PTI-801, FDL-176, PTI-808, GLPG1837, GLPG2451/ABBV-2451 (ицентикафтора), GLPG3067/ABBV-3067 (навокафтора), ABBV-191, ELX-02, MRT5005, Lunar-CF, RCT223, амилорида, ETD001, CF552, GS-9411, GS-5737, P-1037 (VX-371), P-1055 (VX-551), AZD5634, SPX-101, Ionis-ENaC-2.5 Rx, BI 1265162, AZ5634, ARO-ENaC1001, ETD002 и DS-1039; и (d) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00229] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, предусмотренные в данном документе, содержат (a) соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул **I, I', I'', Ia, Ia', IIa, IIa', IIb, IIb', IIc, IIc', IID, IID', IIE, IIE', IIf, IIf', IIg, IIg', IIh, IIh'**, соединений 1-213, соединений 214-222 и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей; (b) по меньшей мере два соединения, выбранных из соединений, раскрытых в WO 2019/195739, WO 2019/200246, WO 2021/030555, WO 2021/030556, WO 2010/053471, WO 2011/119984, WO 2011/133751, WO 2011/133951, WO 2015/160787, WO 2007/056341, WO 2009/073757, WO 2009/076142, WO 2018/107100, WO 2019/113476, WO 2018/064632, WO 2019/152940, WO 2016/057572, WO 2021/030554, WO 2020/206080, WO 2016/105485, публикации заявки на патент Соединенных штатов № 2016-0120841, публикации заявки на патент Соединенных штатов № 2017-0101405, WO 2017/009804, WO 2018/065921, WO 2017/062581; Phuan, P.-W. et al. *J. Cyst. Fibros.* **2018**, *17* (5), 595-606; Pedemonte, N. et al. *Sci. Adv.* **2020**, *6* (8), eaay9669; Phuan, P.-W. et al. *Sci. Rep.* **2019**, *9* (1), 17640; Bose, S. et al. *J. Cyst. Fibros.* **2020**, *19 Suppl 1*, S25-S32; Crawford, D.K. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2020**, *374* (2), 264-272; Brasell, E.J. et al. *PLoS One* **2019**, *14* (12), e0223954; Smith, N.J, Solovay, C.F., *Pharm. Pat. Anal.* **2017**, *6* (4), 179-188; Kunzelmann, K. et al., *Front. Pharmacol.* **2019**, *10*, 3 или Son, J.-H. et al., *Eur. J. of Med. Chem.* **2020**, 112888; и (c) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00230] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, предусмотренные в данном документе, содержат (a) соединение, выбранное из соединений и твердых форм формул **I, I', I'', Ia, Ia', IIa, IIa', IIb, IIb', IIc, IIc', IID, IID', IIE, IIE', IIf, IIf', IIg, IIg', IIh, IIh'**, соединений 1-213, соединений 214-222 и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей; (b) по меньшей мере два соединения, выбранных из соединения **II**, соединения **IV**, соединения **V**, соединения **VI**, соединения **VII**, соединения **VIII**, соединения **IX**, соединения **X**, PTI-428, ASP-11, ABBV-2222, ABBV-2851, GLPG2737, ABBV-3221, ABBV-3748, ABBV-3903, ABBV-119, FDL-169, ARN5562, ARN21586, ARN22081, ARN22652, ARN23765, ARN23766, PTI-801, FDL-176, PTI-808, GLPG1837, GLPG2451/ABBV-2451 (ицентикафтора), GLPG3067/ABBV-3067 (навокафтора), ABBV-191, ELX-02, MRT5005, Lunar-CF, RCT223, амилорида, ETD001, CF552, GS-9411, GS-5737, P-1037 (VX-371), P-1055 (VX-551), AZD5634, SPX-101, Ionis-ENaC-2.5 Rx, BI 1265162, AZ5634, ARO-ENaC1001, ETD002 и DS-1039 и их фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных; и (c) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00231] Любая фармацевтическая композиция, раскрытая в данном документе, может содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель выбран из фармацевтически приемлемых сред-носителей и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вещество выбрано из фармацевтически приемлемых наполнителей, разрыхлителей, поверхностно-активных веществ, связующих, смазывающих средств.

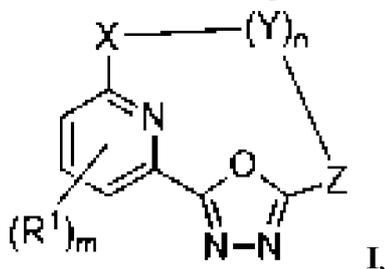
[00232] Описанные в данном документе фармацевтические композиции применимы для лечения муковисцидоза и других заболеваний, опосредованных CFTR.

[00233] Как описано выше, фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, необязательно могут дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель может быть выбран из вспомогательных средств и сред-носителей. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, используемый в данном документе, включает все возможные растворители, разбавители, другие жидкие среды-носители, добавки для образования дисперсии, добавки для образования суспензии, поверхностно-активные средства, изотонические средства, загустители, эмульгирующие средства, консерванты, твердые связующие и смазывающие средства, которые подходят для конкретной желаемой лекарственной формы. В Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, и *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York раскрыты различные носители, применяемые при составлении фармацевтических композиций, и известные методики для их получения. За исключением случаев, когда любой традиционный носитель является несовместимым с соединениями по настоящему изобретению, как, например, вследствие обеспечения любого нежелательного биологического эффекта или иного взаимодействия пагубным образом с любым(любыми) другим(другими) компонентом(компонентами) фармацевтической композиции, его применение предусмотрено в пределах объема настоящего изобретения. Неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых носителей включают без ограничения ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки (такие как сывороточный альбумин человека), буферные вещества (такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота и сорбат калия), смеси неполных глицеридов из насыщенных жирных кислот растительного происхождения, воду, соли и электролиты (такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия и соли цинка), коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, ланолин, сахара (такие как лактоза, глюкоза и сахароза), виды крахмала (такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал), целлюлозу и ее производные (такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и

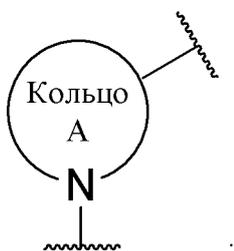
ацетилцеллюлоза), порошкообразный трагакант, солод, желатин, тальк, вспомогательные вещества (такие как масло какао и воски для суппозитория), масла (такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), гликоли (такие как пропиленгликоль и полиэтиленгликоль), сложные эфиры (такие как этилолеат и этиллаурат), агар, буферные средства (такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия), альгиновую кислоту, апирогенную воду, изотонический солевой раствор, раствор Рингера, этиловый спирт, фосфатные буферные растворы, нетоксичные совместимые смазывающие средства (такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния), красящие средства, разделительные средства, средства для нанесения покрытия, подсластители, вкусовые средства, ароматизирующие средства, консерванты и антиоксиданты.

### Неограничивающие иллюстративные варианты осуществления

1. Соединение, выбранное из соединений формулы I,



и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, где



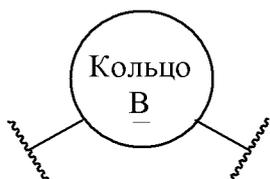
X выбран из  $-N(R^{X1})-$  и

**Кольцо А** представляет собой 4-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_1-C_6$ алкила и оксо;

$R^{X1}$  выбран из H,  $C_1-C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидрокси, оксо,  $-OR^{X2}$  и  $-N(R^{X2})_2$ ) и  $C_3-C_8$ циклоалкила;

каждый  $R^{X2}$  независимо выбран из H и  $C_1-C_6$ алкила;

каждый Y независимо выбран из  $-C(R^Y)_2-$ ,  $-O-$ ,  $-CO-$ ,  $-NR^{YN}-$  и



где каждый  $R^{YN}$  независимо выбран из H,  $C_1-C_4$ алкила и  $CO_2R^{YN1}$ , где каждый  $R^{YN1}$  независимо выбран из  $C_1-C_4$ алкила и  $C_3-C_6$ циклоалкила;

каждый  $R^Y$  независимо выбран из водорода, гидрокси, галогена,  $C_1-C_6$ алкила

(необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксидной, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксидной и Q), C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена), 5-10-членного гетероарила, -OR<sup>Y1</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>Y1</sup>, -COR<sup>Y1</sup>, -CON(R<sup>Y1</sup>)<sub>2</sub> и -N(R<sup>Y1</sup>)<sub>2</sub>;

или два R<sup>Y</sup> при одном и том же атоме взяты вместе с образованием кольца, выбранного из C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила и 3-7-членного гетероциклила; или два R<sup>Y</sup>, один из которых находится при одном атоме, а второй находится при смежном атоме, взяты вместе с образованием π-связи;

каждый R<sup>Y1</sup> независимо выбран из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, или два R<sup>Y1</sup>, связанные с одним и тем же атомом азота, взятые вместе, образуют 3-6-членный гетероциклил;

**Кольцо В** выбрано из

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксидной),

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила,

5-10-членного гетероарила и

3-6-членного гетероциклила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила);

каждый Q независимо выбран из

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена,

оксо,

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -OCF<sub>3</sub>) и

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила,

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из

галогена,

CN,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, -NH<sub>2</sub> и -NHCOMe),

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксидной,

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила) и

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила,

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена,

CN,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и гидроксидной),

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксидной, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными

из

галогена,

$C_3$ - $C_8$ циклоалкила (необязательно замещенного  $CF_3$ ),

$C_3$ - $C_8$ циклоалкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  и  $C_1$ - $C_6$ алкила) и

$C_6$ - $C_{10}$ арила,

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

галогена,

$C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена),

$C_3$ - $C_8$ циклоалкила (необязательно замещенного 1-3 группами  $CF_3$ ) и

3-10-членного гетероциклила,

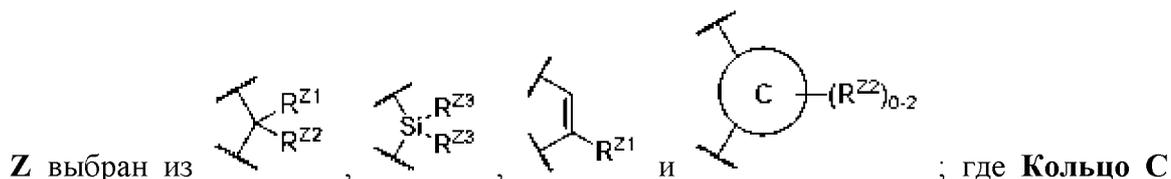
3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из

$C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила) и

оксо;

каждый  $R^1$  независимо выбран из галогена,  $C_1$ - $C_6$ фторалкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного группой, выбранной из гидроксид,  $C_6$ - $C_{10}$ арила и 5-6-членного гетероарила),  $-OR^2$ ,  $-N(R^2)_2$ ,  $-CO_2R^2$ ,  $-CO-N(R^2)_2$ ,  $-CN$ ,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила,  $C_6$ - $C_{10}$ арила, 5-6-членного гетероарила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_6$ алкила), 3-6-членного гетероциклила,  $-B(OR^2)_2$ ,  $-SO_2R^2$ ,  $-SR^2$ ,  $-SOR^2$ ,  $-PO(OR^2)_2$  и  $-PO(R^2)_2$ ;

каждый  $R^2$  независимо выбран из водорода,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-6 группами, независимо выбранными из галогена),  $C_1$ - $C_6$ фторалкила и  $C_6$ - $C_{10}$ арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_6$ фторалкила и  $C_1$ - $C_6$ фторалкокси);



выбрано из  $C_6$ - $C_{10}$ арила и 5-10-членного гетероарила;

$R^{Z1}$  выбран из водорода,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 гидроксид),  $C_1$ - $C_6$ фторалкила, 3-6-членного гетероциклила,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила,  $C_6$ - $C_{10}$ арила и 5-6-членного гетероарила;

$R^{Z2}$  выбран из водорода, галогена, гидроксид,  $NH_2$ ,  $NH(CO)(C_1-C_6$ алкил) и  $C_1$ - $C_6$ алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкила),

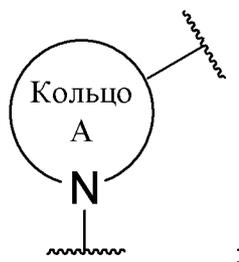
или  $R^{Z1}$  и  $R^{Z2}$ , взятые вместе, образуют группу, выбранную из оксо и  $=N-OH$ ;

каждый  $R^{Z3}$  независимо выбран из гидрокси,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкила и  $C_6$ - $C_{10}$ арила; или два  $R^{Z3}$  взяты вместе с образованием 3-6-членного гетероциклила;

$n$  выбран из 4, 5, 6, 7 и 8; и

$m$  выбран из 0, 1, 2 и 3.

2. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантом осуществления 1, где



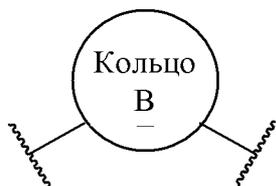
$X$  выбран из  $-N(R^{X1})-$  и

**Кольцо А** представляет собой 4-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_6$ алкила и оксо;

$R^{X1}$  выбран из  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидрокси, оксо,  $-OR^{X2}$  и  $-N(R^{X2})_2$ ) и  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила;

каждый  $R^{X2}$  независимо выбран из  $H$  и  $C_1$ - $C_6$ алкила;

каждый  $Y$  независимо выбран из  $-C(R^Y)_2-$ ,  $-O-$ ,  $-CO-$ ,  $-NR^{YN}-$  и



где каждый  $R^{YN}$  независимо выбран из  $H$ ,  $C_1$ - $C_4$ алкила и  $CO_2Me$ ;

каждый  $R^Y$  независимо выбран из водорода, гидрокси, галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидрокси,  $C_1$ - $C_6$ алкокси и  $Q$ ),  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила,  $C_6$ - $C_{10}$ арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена), 5-10-членного гетероарила,  $-OR^{Y1}$ ,

$-CO_2R^{Y1}$ ,  $-COR^{Y1}$ ,  $-CON(R^{Y1})_2$  и  $-N(R^{Y1})_2$ ;

или два  $R^Y$  при одном и том же атоме взяты вместе с образованием кольца, выбранного из  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила и 3-7-членного гетероциклила; или два  $R^Y$ , один из которых находится при одном атоме, а второй находится при смежном атоме, взяты вместе с образованием  $\pi$ -связи;

каждый  $R^{Y1}$  независимо выбран из водорода и  $C_1$ - $C_6$ алкила, или два  $R^{Y1}$ , связанные с одним и тем же атомом азота, взятые вместе, образуют 3-6-членный гетероциклил;

**Кольцо В** выбрано из

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

$C_3$ - $C_8$ циклоалкила,

5-10-членного гетероарила и

3-6-членного гетероциклила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила);

каждый Q независимо выбран из

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, независимо замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена,

оксо,

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -OCF<sub>3</sub>) и

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила,

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила, независимо замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из

галогена,

CN,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, -NH<sub>2</sub> и -NHCOMe),

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси,

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила) и

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила,

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила, независимо замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена,

CN,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и гидроксид),

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, независимо замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из

галогена,

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила (необязательно замещенного CF<sub>3</sub>),

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила) и

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила,

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

галогена,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена),

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила (необязательно замещенного 1-3 группами CF<sub>3</sub>) и

3-10-членного гетероциклила,

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

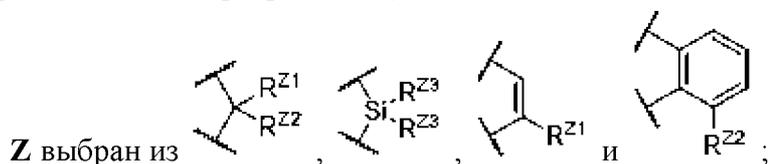
$C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила) и

оксо;

каждый  $R^1$  независимо выбран из галогена,  $C_1$ - $C_6$ фторалкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного группой, выбранной из  $C_6$ - $C_{10}$ арила и 5-6-членного гетероарила),  $-OR^2$ ,  $-N(R^2)_2$ ,  $-CO_2R^2$ ,  $-CO-N(R^2)_2$ ,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила,  $C_6$ - $C_{10}$ арила, 5-6-членного гетероарила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_6$ алкила), 3-6-членного гетероциклила,

$-SO_2R^2$ ,  $-SR^2$ ,  $-SOR^2$ ,  $-PO(OR^2)_2$  и  $-PO(R^2)_2$ ;

каждый  $R^2$  независимо выбран из водорода,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-6 группами, независимо выбранными из галогена),  $C_1$ - $C_6$ фторалкила и  $C_6$ - $C_{10}$ арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_6$ фторалкила и  $C_1$ - $C_6$ фторалкокси);



$R^{Z1}$  выбран из водорода,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 гидроксид),  $C_1$ - $C_6$ фторалкила, 3-6-членного гетероциклила,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила,  $C_6$ - $C_{10}$ арила и 5-6-членного гетероарила;

$R^{Z2}$  выбран из водорода, галогена, гидроксид и  $C_1$ - $C_6$ алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкила),

или  $R^{Z1}$  и  $R^{Z2}$ , взятые вместе, образуют группу, выбранную из оксо и  $=N-OH$ ;

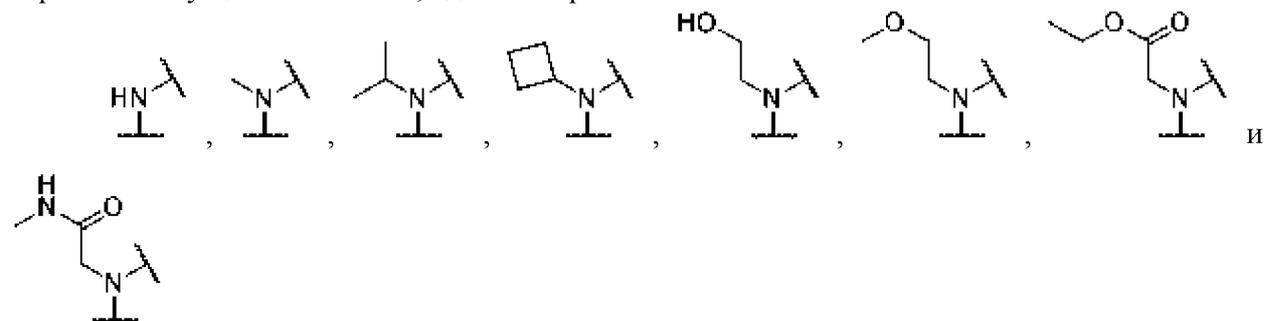
каждый  $R^{Z3}$  независимо выбран из гидроксид,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкила и  $C_6$ - $C_{10}$ арила; или два  $R^{Z3}$  взяты вместе с образованием 3-6-членного гетероциклила;

$n$  выбран из 4, 5, 6 и 7; и

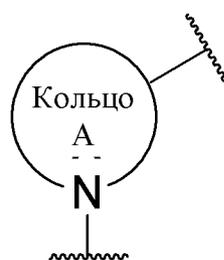
$m$  выбран из 0, 1, 2 и 3.

3. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с вариантом осуществления 1 или 2, где  $X$  представляет собой  $-NR^{X1}$ .

4. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-3, где  $X$  выбран из:



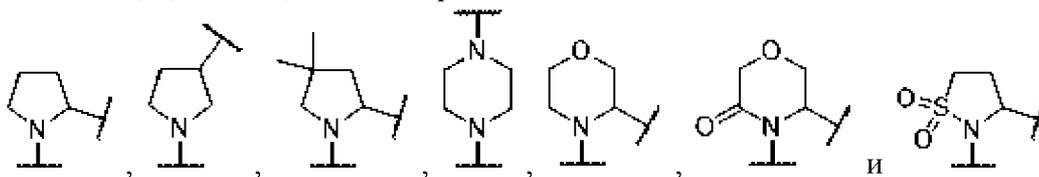
5. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с вариантом



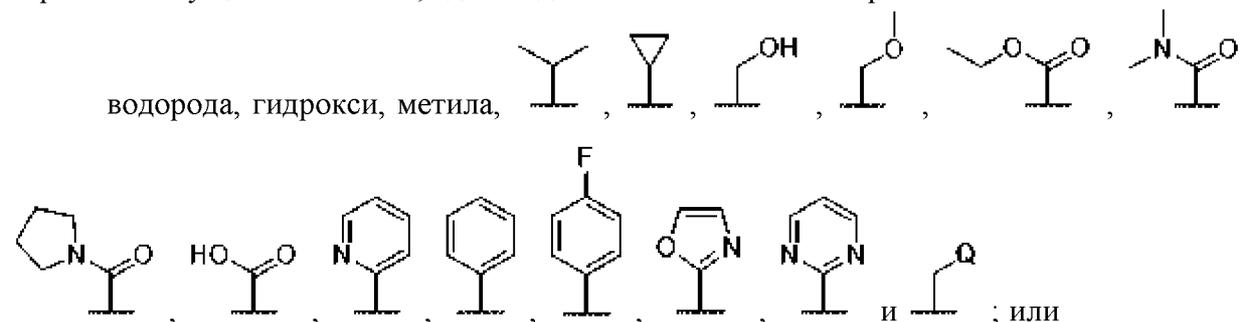
осуществления 1 или 2, где **X** представляет собой

6. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с вариантом осуществления 1, 2 или 5, где **Кольцо А** выбрано из пирролидина, пиперазина, морфолина и изотиазолидина.

7. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с вариантом осуществления 1, 2, 5 или 6, где **X** выбран из:



8. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-7, где каждый **R<sup>Y</sup>** независимо выбран из:



где два **R<sup>Y</sup>** при одном и том же атоме взяты вместе с образованием кольца, выбранного из циклобутила, циклопентила, циклогексила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила; или

где два **R<sup>Y</sup>**, один из которых находится при одном атоме, а второй находится при смежном атоме, взяты вместе с образованием пи-связи.

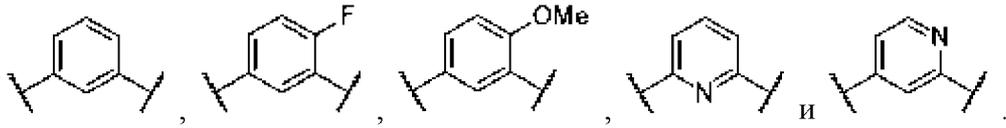
9. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-8, где каждый **Q** независимо выбран из C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила.

10. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-9, где каждый **Q** представляет собой фенил.

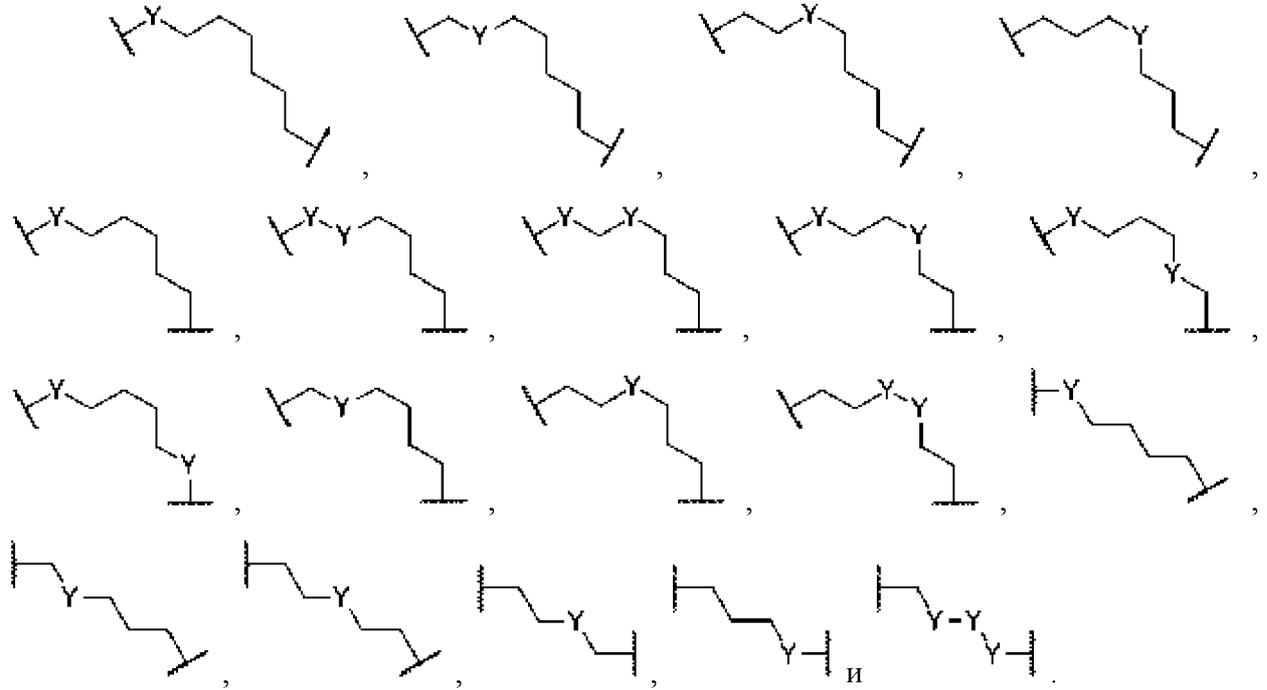
11. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-10, где каждое **Кольцо В** независимо выбрано из C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси) и 5-10-членного гетероарила.

12. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из

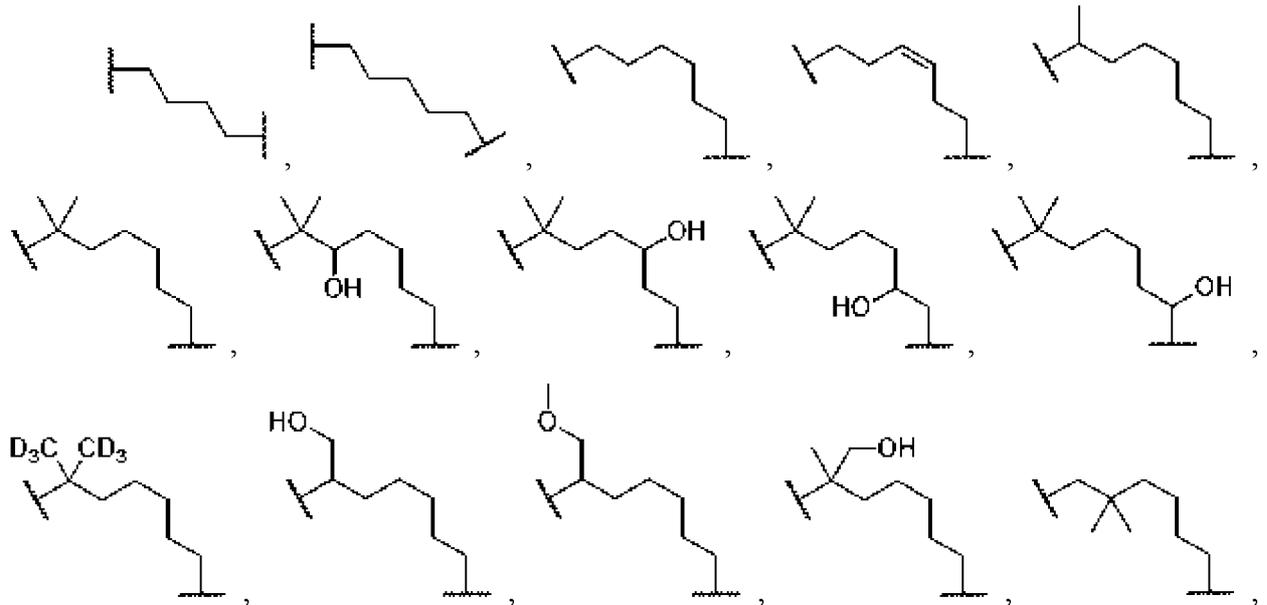
вариантов осуществления 1-11, где каждое **Кольцо В** независимо выбрано из:

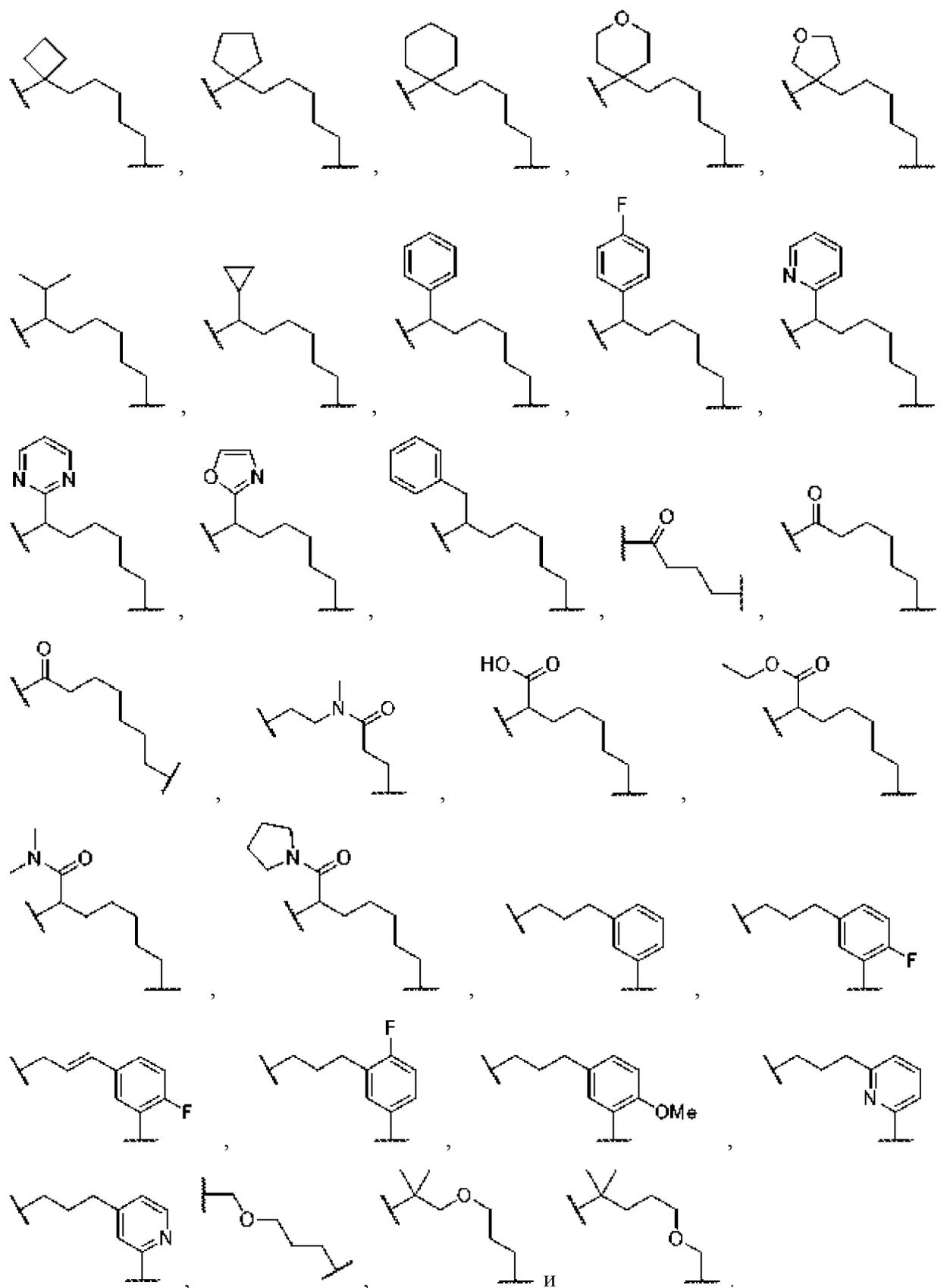


13. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-12, где  $-(Y)_n$ - представляет собой группу, выбранную из:



14. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-13, где  $-(Y)_n$ - представляет собой группу, выбранную из:



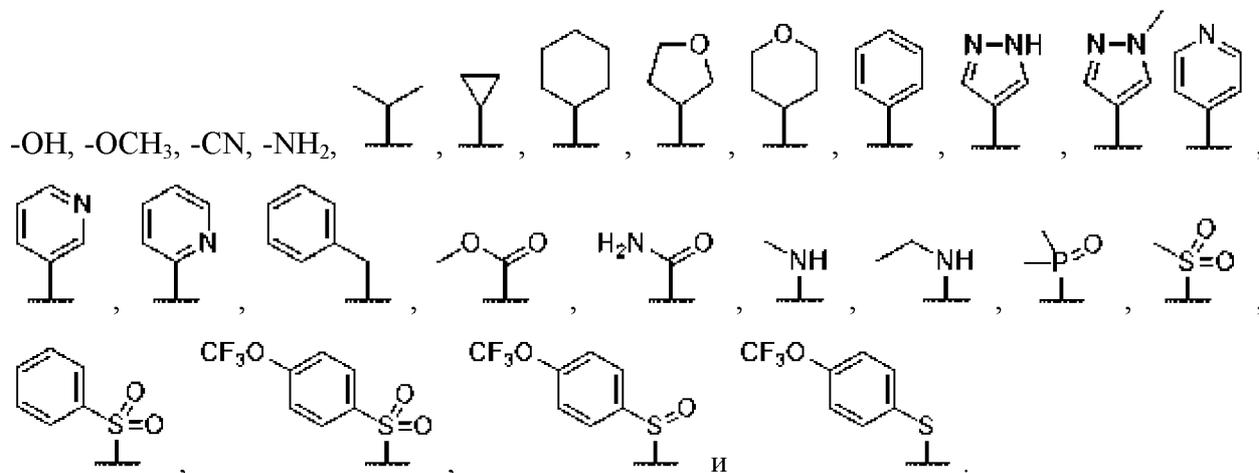


15. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14, где каждый  $Y$  представляет собой  $-C(R^Y)_2-$ .

16. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с вариантом осуществления 15, где каждый  $Y$  независимо выбран из  $-CH_2-$  и  $-C(Me)_2-$ .

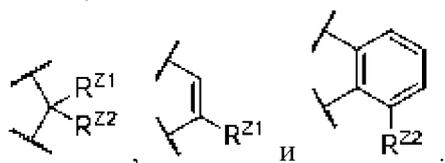
17. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-16, где каждый  $R^1$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ фторалкила и  $N(R^2)_2$ .

18. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-16, где каждый  $R^1$  независимо выбран из Br,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,



19. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-18, где каждый  $R^1$  независимо выбран из  $-CF_3$  и  $-NH_2$ .

20. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-19, где  $Z$  выбран из:



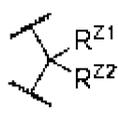
21. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-20, где:

$R^{Z1}$  выбран из водорода,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 гидрокси),  $C_1$ - $C_6$ фторалкила, 3-6-членного гетероциклила,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила и  $C_6$ - $C_{10}$ арила,

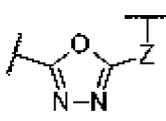
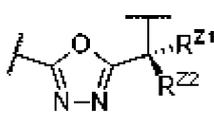
$R^{Z2}$  выбран из водорода, гидрокси и  $C_1$ - $C_6$ алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкила),

или  $R^{Z1}$  и  $R^{Z2}$ , взятые вместе, образуют группу, выбранную из оксо и  $=N-OH$ .

22. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из

вариантов осуществления 1-21, где  $Z$  представляет собой .

23. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из

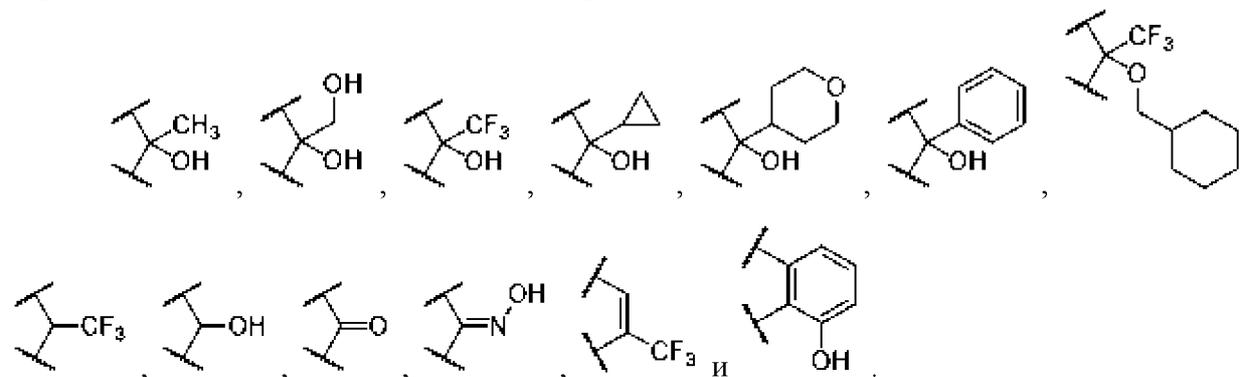
вариантов осуществления 1-22, где  представляет собой .

24. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-23, где  $R^{Z1}$  выбран из  $C_1$ - $C_6$ фторалкила.

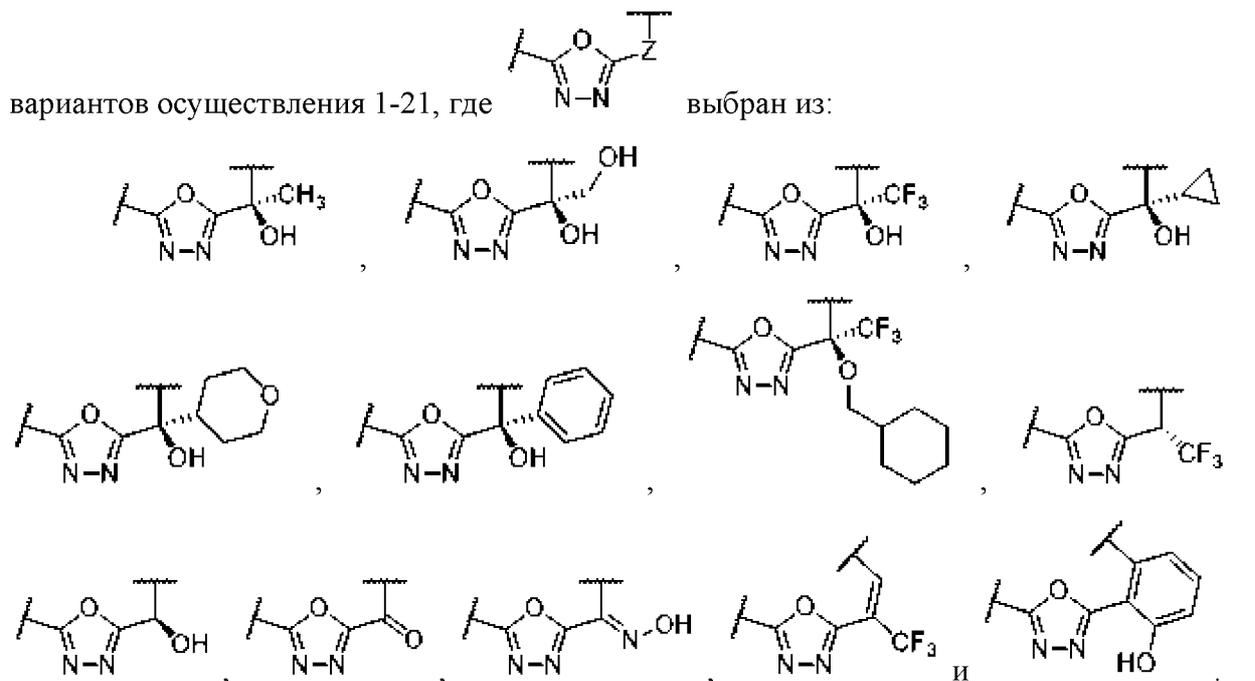
25. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-24, где  $R^{Z1}$  представляет собой  $-CF_3$ .

26. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-25, где  $R^{Z2}$  представляет собой гидроксигруппу.

27. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-21, где  $Z$  выбран из:



28. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-21, где  $Z$  выбран из:



29. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-28, где  $n$  выбран из 4, 5 и 6.

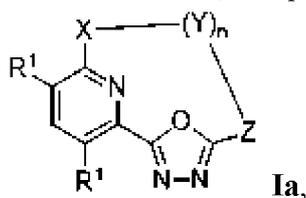
30. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-29, где  $n$  равняется 5.

31. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-29, где  $n$  равняется 6.

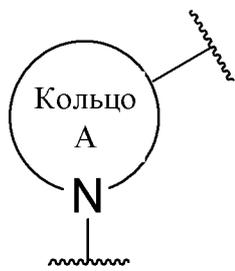
32. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-31, где  $m$  выбран из 1 и 2.

33. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-32, где  $m$  равняется 2.

34. Соединение, выбранное из соединений формулы **Ia**,



и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, где

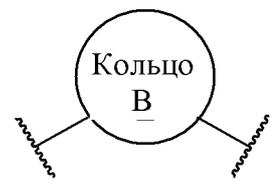


**X** выбран из  $-NR^{X1}$ - и

**Кольцо А** представляет собой 4-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_6$ алкила и оксо;

$R^{X1}$  выбран из H,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидрокси, оксо,  $-OR^{X2}$  и  $-N(R^{X2})_2$ ) и  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила;

каждый  $R^{X2}$  независимо выбран из H и  $C_1$ - $C_6$ алкила;



каждый **Y** независимо выбран из  $-C(R^Y)_2$ -,  $-O$ -,  $-CO$ -,  $-NR^{YN}$ - и где каждый  $R^{YN}$  независимо выбран из H,  $C_1$ - $C_4$ алкила и  $CO_2Me$ ;

каждый  $R^Y$  независимо выбран из водорода, гидрокси, галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидрокси,  $C_1$ - $C_6$ алкокси и **Q**),  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила,  $C_6$ - $C_{10}$ арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена), 5-10-членного гетероарила,  $-OR^{Y1}$ -,  $-CO_2R^{Y1}$ -,  $-COR^{Y1}$ -,  $-CON(R^{Y1})_2$  и  $-N(R^{Y1})_2$ ;

или два  $R^Y$  при одном и том же атоме взяты вместе с образованием кольца, выбранного из  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила и 3-7-членного гетероцикла; или два  $R^Y$ , один из которых находится при одном атоме, а второй находится при смежном атоме, взяты вместе с образованием пи-связи;

каждый  $R^{Y1}$  независимо выбран из водорода и  $C_1$ - $C_6$ алкила, или два  $R^{Y1}$ , связанные с одним и тем же атомом азота, взятые вместе, образуют 3-6-членный гетероцикл;

**Кольцо В** выбрано из

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

$C_3$ - $C_8$ циклоалкила,

5-10-членного гетероарила и  
 3-6-членного гетероциклила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо  
 выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила);  
 каждый Q независимо выбран из  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  
 галогена,  
 оксо,  
 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  
 галогена и -OCF<sub>3</sub>) и  
 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила,  
 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо  
 выбранными из  
 галогена,  
 CN,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  
 галогена, -NH<sub>2</sub> и -NHCOMe),  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси,  
 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила) и  
 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила,  
 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  
 галогена,  
 CN,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  
 галогена и гидрокси),  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными  
 из  
 галогена,  
 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила (необязательно замещенного CF<sub>3</sub>),  
 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо  
 выбранными из галогена, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила) и  
 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила,  
 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо  
 выбранными из  
 галогена,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  
 галогена),  
 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила (необязательно замещенного 1-3 группами CF<sub>3</sub>) и  
 3-10-членного гетероциклила,  
 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами,

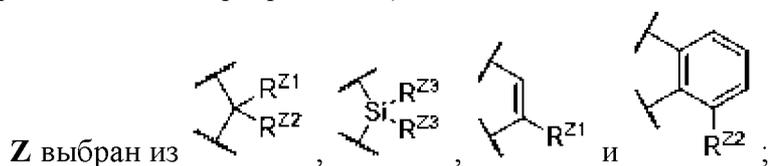
независимо выбранными из

$C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила) и

оксо;

каждый  $R^1$  независимо выбран из галогена,  $C_1$ - $C_6$ фторалкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного группой, выбранной из  $C_6$ - $C_{10}$ арила и 5-6-членного гетероарила),  $-OR^2$ ,  $-N(R^2)_2$ ,  $-CO_2R^2$ ,  $-CO-N(R^2)_2$ ,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила,  $C_6$ - $C_{10}$ арила, 5-6-членного гетероарила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_6$ алкила), 3-6-членного гетероциклила,  $-SO_2R^2$ ,  $-SR^2$ ,  $-SOR^2$ ,  $-PO(OR^2)_2$  и  $-PO(R^2)_2$ ;

каждый  $R^2$  независимо выбран из водорода,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-6 группами, независимо выбранными из галогена),  $C_1$ - $C_6$ фторалкила и  $C_6$ - $C_{10}$ арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_6$ фторалкила и  $C_1$ - $C_6$ фторалкокси);



$R^{Z1}$  выбран из водорода,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 гидроксидными),  $C_1$ - $C_6$ фторалкила, 3-6-членного гетероциклила,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила,  $C_6$ - $C_{10}$ арила и 5-6-членного гетероарила;

$R^{Z2}$  выбран из водорода, галогена, гидроксидной и  $C_1$ - $C_6$ алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкила),

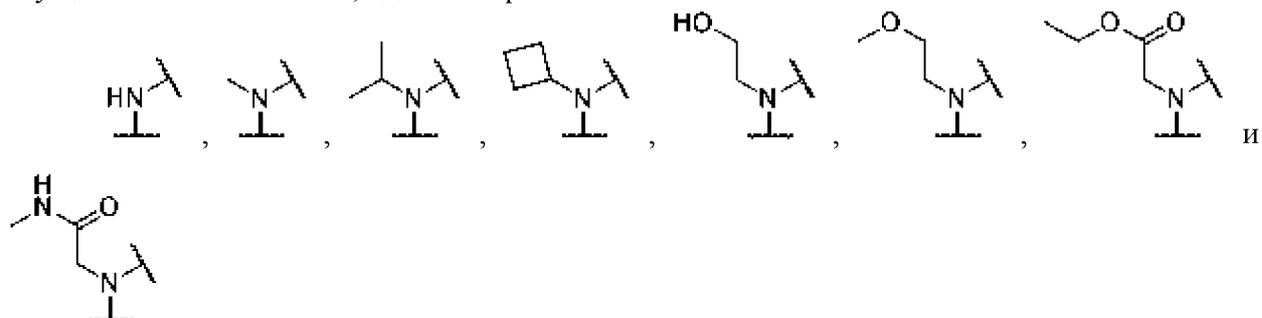
или  $R^{Z1}$  и  $R^{Z2}$ , взятые вместе, образуют группу, выбранную из оксо и  $=N-OH$ ;

каждый  $R^{Z3}$  независимо выбран из гидроксидной,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкила и  $C_6$ - $C_{10}$ арила; или два  $R^{Z3}$  взяты вместе с образованием 3-6-членного гетероциклила; и

$n$  выбран из 4, 5, 6 и 7.

35. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с вариантом осуществления 34, где  $X$  представляет собой  $-NR^{X1}$ .

36. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с вариантом осуществления 34 или 35, где  $X$  выбран из:



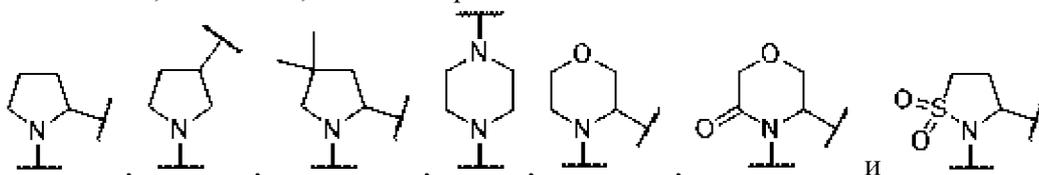
37. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с вариантом



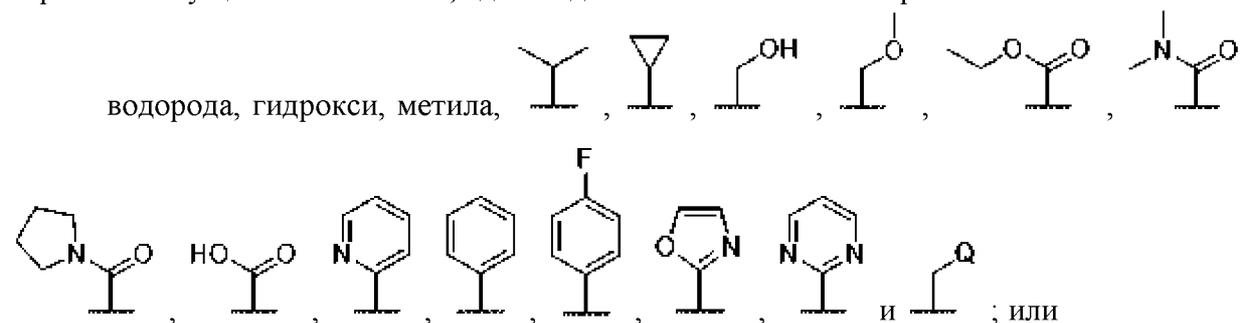
осуществления 34, где **X** представляет собой

38. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с вариантом осуществления 34 или 37, где **Кольцо А** выбрано из пирролидина, пиперазина, морфолина и изотиазолидина.

39. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с вариантом осуществления 34, 37 или 38, где **X** выбран из:



40. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 34-39, где каждый **R<sup>Y</sup>** независимо выбран из:



где два **R<sup>Y</sup>** при одном и том же атоме взяты вместе с образованием кольца, выбранного из циклобутила, циклопентила, циклогексила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила; или

где два **R<sup>Y</sup>**, один из которых находится при одном атоме, а второй находится при смежном атоме, взяты вместе с образованием пи-связи.

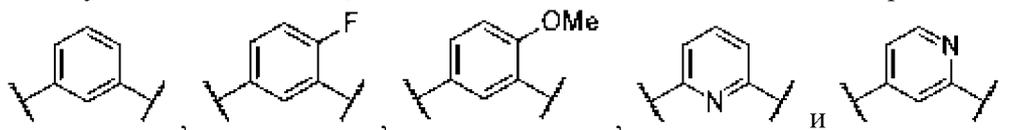
41. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 34-40, где каждый **Q** независимо выбран из C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила.

42. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 34-41, где каждый **Q** представляет собой фенил.

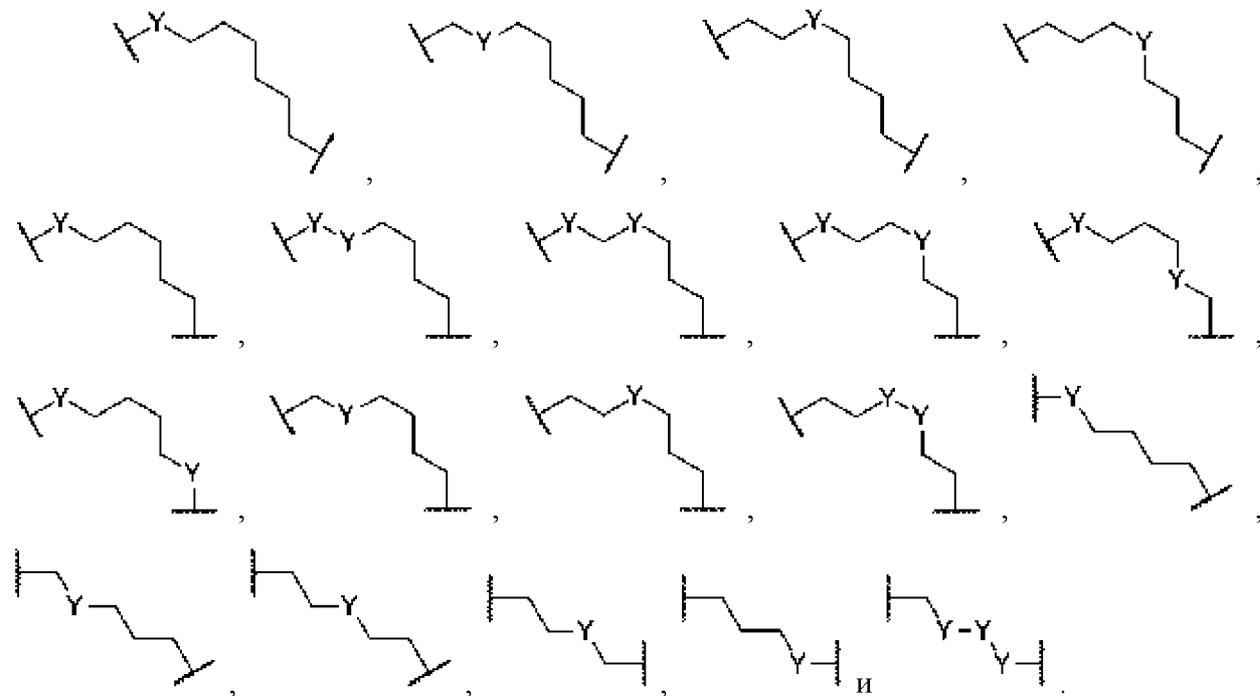
43. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 34-42, где каждое **Кольцо В** независимо выбрано из C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси) и 5-10-членного гетероарила.

44. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из

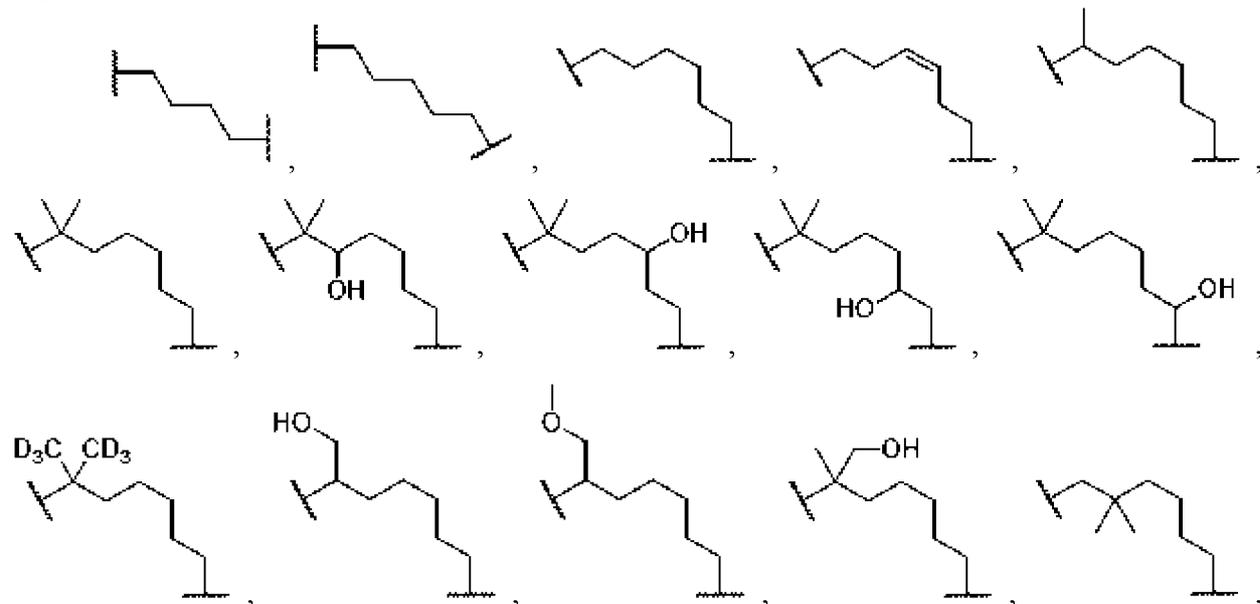
вариантов осуществления 34-43, где каждое **Кольцо В** независимо выбрано из:

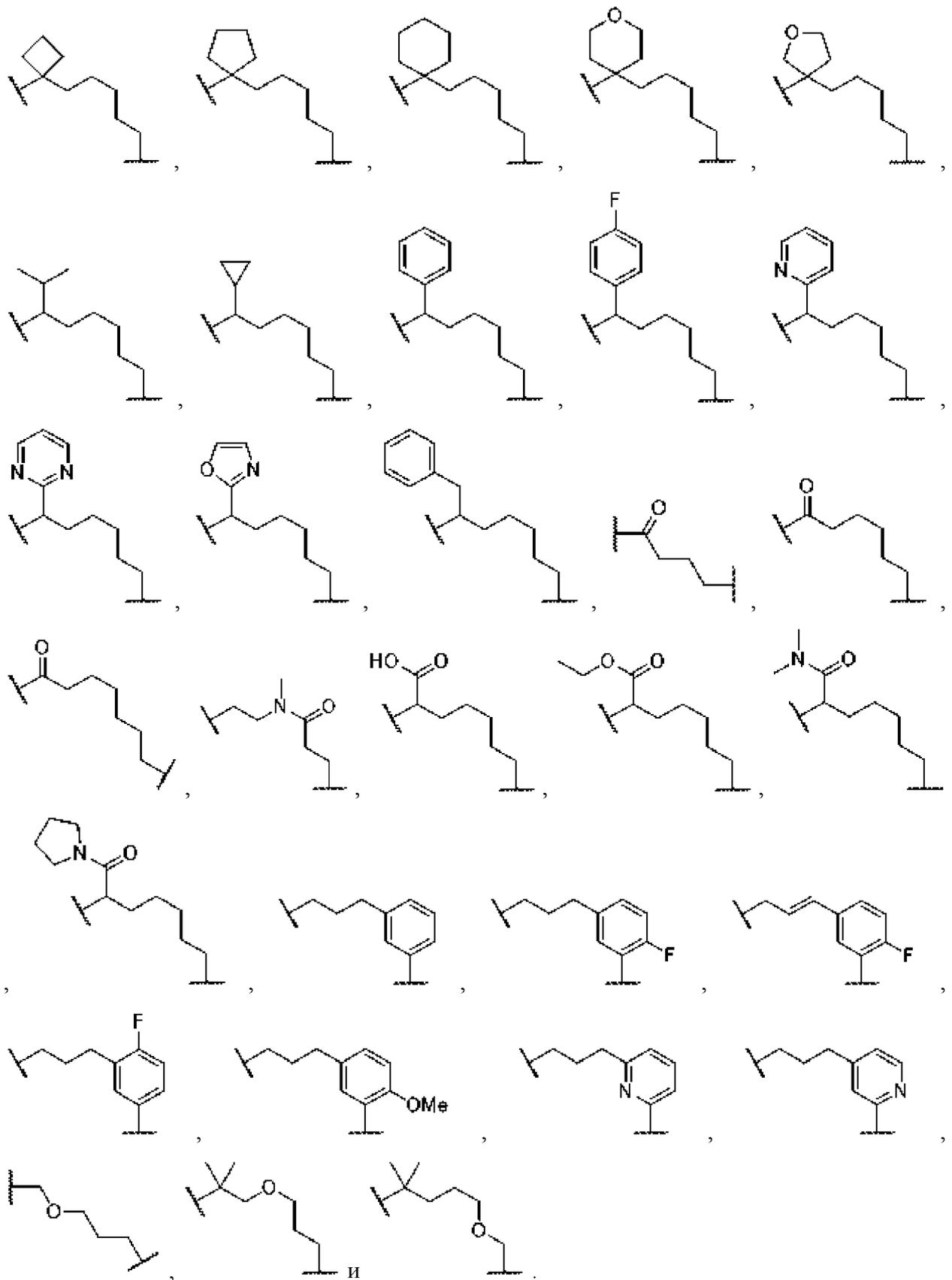


45. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 34-44, где  $-(Y)_n-$  представляет собой группу, выбранную из:



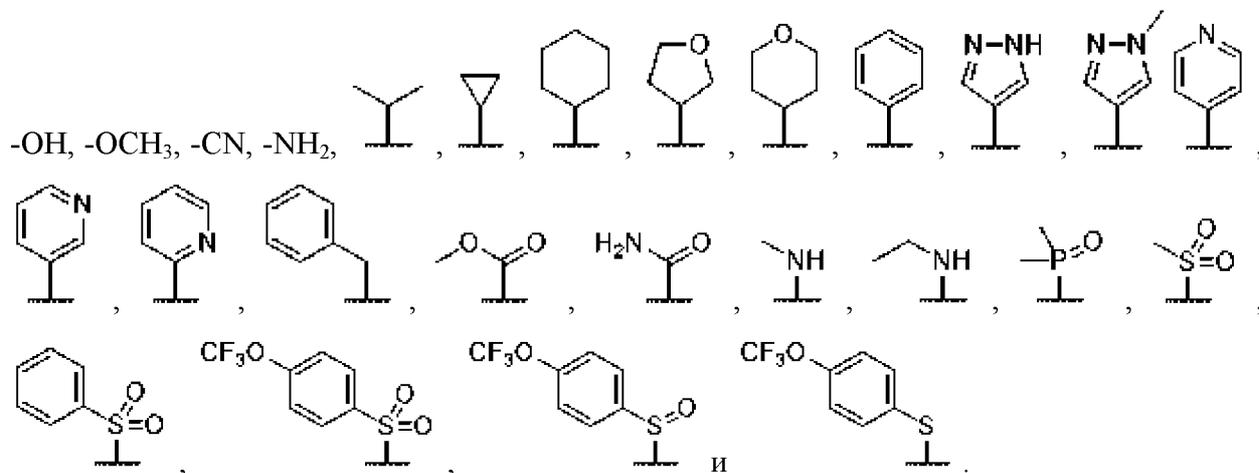
46. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 34-45, где  $-(Y)_n-$  представляет собой группу, выбранную из:





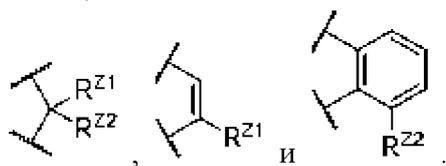
49. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 34-48, где каждый  $R^1$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ фторалкила и  $N(R^2)_2$ .

50. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 34-48, где каждый  $R^1$  независимо выбран из Br,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,



51. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 34-50, где каждый  $R^1$  независимо выбран из  $-CF_3$  и  $-NH_2$ .

52. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 34-51, где  $Z$  выбран из:



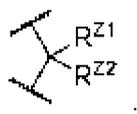
53. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 34-52, где:

$R^{Z1}$  выбран из водорода,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 гидрокси),  $C_1$ - $C_6$ фторалкила, 3-6-членного гетероциклила,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила и  $C_6$ - $C_{10}$ арила,

$R^{Z2}$  выбран из водорода, гидрокси и  $C_1$ - $C_6$ алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкила),

или  $R^{Z1}$  и  $R^{Z2}$ , взятые вместе, образуют группу, выбранную из оксо и  $=N-OH$ ;

54. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из

вариантов осуществления 34-53, где  $Z$  представляет собой .

55. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из

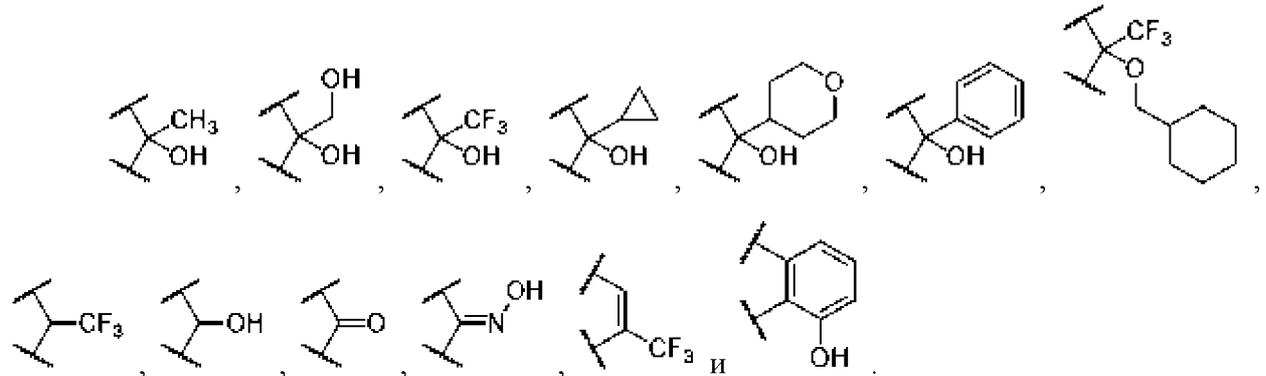
вариантов осуществления 34-54, где  представляет собой

56. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 34-55, где  $R^{Z1}$  выбран из  $C_1$ - $C_6$ фторалкила.

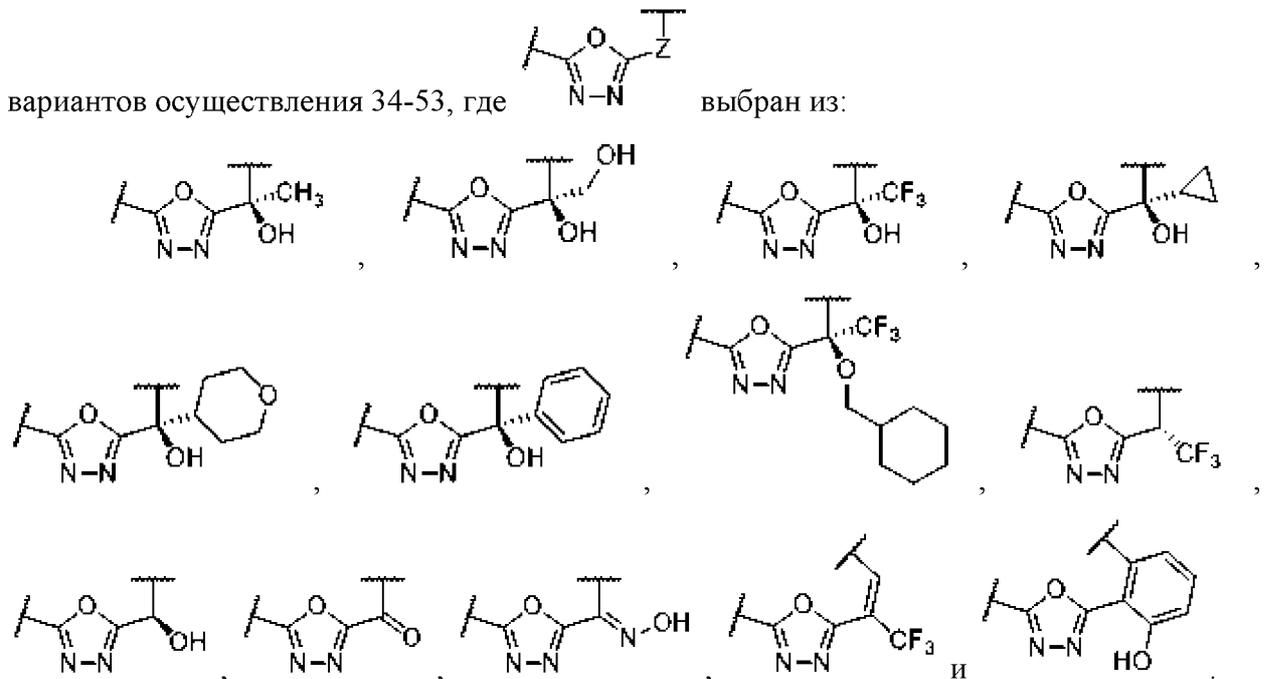
57. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 34-56, где  $R^{Z1}$  представляет собой  $-CF_3$ .

58. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 34-57, где  $R^{Z2}$  представляет собой гидроксигруппу.

59. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 34-53, где  $Z$  выбран из:



60. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 34-53, где  $Z$  выбран из:

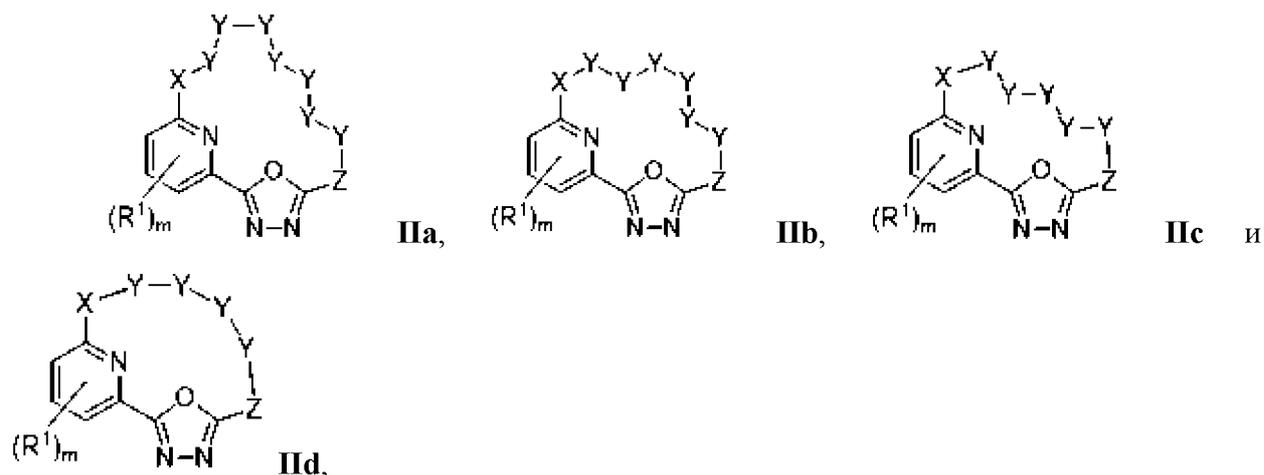


61. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 34-60, где  $n$  выбран из 4, 5 и 6.

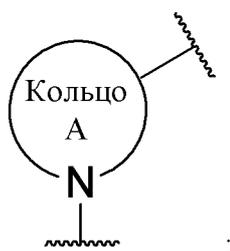
62. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 34-61, где  $n$  равняется 5.

63. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 34-62, где  $n$  равняется 6.

64. Соединение, выбранное из соединений формул **IIa**, **IIb**, **IIc** и **IId**:



и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, где



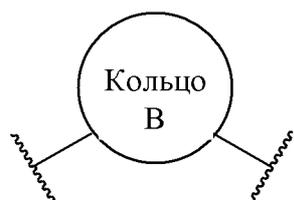
**X** выбран из  $-NR^{X1}$ - и

**Кольцо А** представляет собой 4-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_6$ алкила и оксо;

$R^{X1}$  выбран из H,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидрокси, оксо,  $-OR^{X2}$  и  $-N(R^{X2})_2$ ) и  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила;

каждый  $R^{X2}$  независимо выбран из H и  $C_1$ - $C_6$ алкила;

каждый **Y** независимо выбран из  $-C(R^Y)_2$ -,  $-O$ -,  $-CO$ -,  $-NR^{YN}$ - и



где каждый  $R^{YN}$  независимо выбран из H,  $C_1$ - $C_4$ алкила и  $CO_2Me$ ;

каждый  $R^Y$  независимо выбран из водорода, гидрокси, галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидрокси,  $C_1$ - $C_6$ алкокси и **Q**),  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила,  $C_6$ - $C_{10}$ арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена), 5-10-членного гетероарила,  $-OR^{Y1}$ -,  $-CO_2R^{Y1}$ -,  $-COR^{Y1}$ -,  $-CON(R^{Y1})_2$  и  $-N(R^{Y1})_2$ -;

или два  $R^Y$  при одном и том же атоме взяты вместе с образованием кольца, выбранного из  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила и 3-7-членного гетероцикла; или два  $R^Y$ , один из которых находится при одном атоме, а второй находится при смежном атоме, взяты вместе с образованием пи-связи;

каждый  $R^{Y1}$  независимо выбран из водорода и  $C_1$ - $C_6$ алкила, или два  $R^{Y1}$ , связанные с одним и тем же атомом азота, взятые вместе, образуют 3-6-членный гетероцикл;

**Кольцо В** выбрано из

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

$C_3$ - $C_8$ циклоалкила,

5-10-членного гетероарила и

3-6-членного гетероциклила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_6$ алкила);

каждый **Q** независимо выбран из

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

оксо,

$C_6$ - $C_{10}$ арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и  $-OCF_3$ ) и

$C_3$ - $C_8$ циклоалкила,

$C_3$ - $C_8$ циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из

галогена,

CN,

$C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена,  $-NH_2$  и  $-NHCOMe$ ),

$C_1$ - $C_6$ алкокси,

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

$C_3$ - $C_8$ циклоалкила,

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

CN,

$C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и гидрокси),

$C_1$ - $C_6$ алкокси, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из

галогена,

$C_3$ - $C_8$ циклоалкила (необязательно замещенного  $CF_3$ ),

$C_3$ - $C_8$ циклоалкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  и  $C_1$ - $C_6$ алкила) и

$C_6$ - $C_{10}$ арила,

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

галогена,

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

галогена),

$C_3$ - $C_8$ циклоалкила (необязательно замещенного 1-3 группами  $CF_3$ ) и

3-10-членного гетероциклила,

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

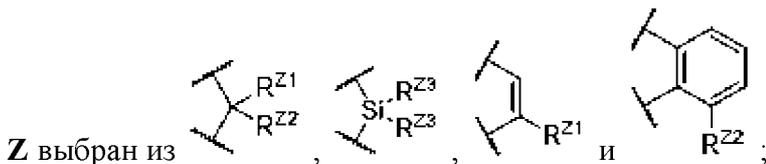
$C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила) и

оксо;

каждый  $R^1$  независимо выбран из галогена,  $C_1$ - $C_6$ фторалкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного группой, выбранной из  $C_6$ - $C_{10}$ арила и 5-6-членного гетероарила),  $-OR^2$ ,  $-N(R^2)_2$ ,  $-CO_2R^2$ ,  $-CO-N(R^2)_2$ ,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила,  $C_6$ - $C_{10}$ арила, 5-6-членного гетероарила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_6$ алкила), 3-6-членного гетероциклила,

$-SO_2R^2$ ,  $-SR^2$ ,  $-SOR^2$ ,  $-PO(OR^2)_2$  и  $-PO(R^2)_2$ ;

каждый  $R^2$  независимо выбран из водорода,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-6 группами, независимо выбранными из галогена),  $C_1$ - $C_6$ фторалкила и  $C_6$ - $C_{10}$ арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_6$ фторалкила и  $C_1$ - $C_6$ фторалкокси);



$R^{Z1}$  выбран из водорода,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 гидроксидом),  $C_1$ - $C_6$ фторалкила, 3-6-членного гетероциклила,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила,  $C_6$ - $C_{10}$ арила и 5-6-членного гетероарила;

$R^{Z2}$  выбран из водорода, галогена, гидроксидом и  $C_1$ - $C_6$ алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкила),

или  $R^{Z1}$  и  $R^{Z2}$ , взятые вместе, образуют группу, выбранную из оксо и  $=N-OH$ ;

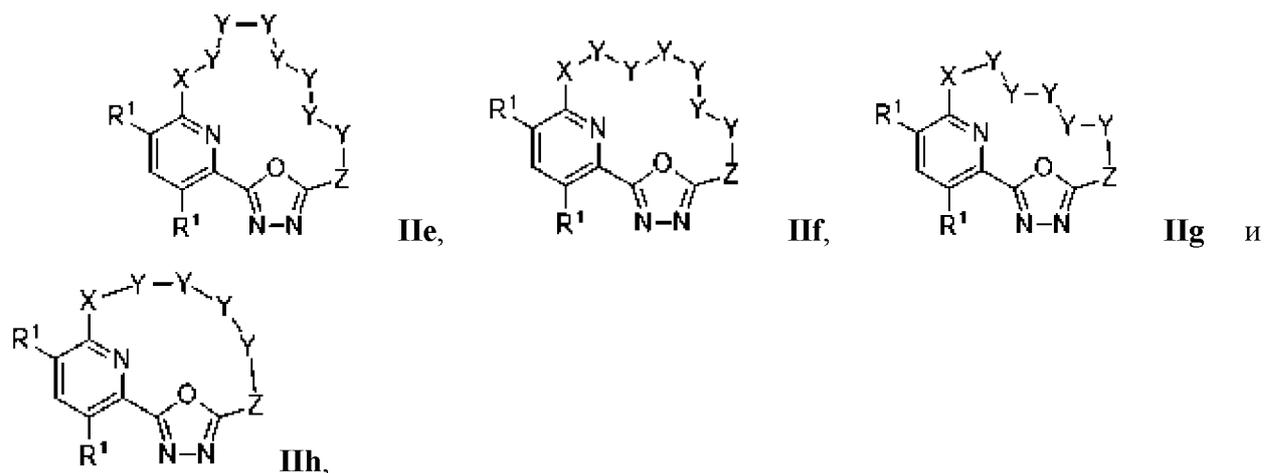
каждый  $R^{Z3}$  независимо выбран из гидроксидом,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкила и  $C_6$ - $C_{10}$ арила; или два  $R^{Z3}$  взяты вместе с образованием 3-6-членного гетероциклила; и

$m$  выбран из 0, 1, 2 и 3.

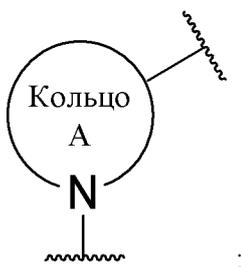
65. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 64, где  $m$  выбран из 1 и 2.

66. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 64 или 65, где  $m$  равняется 2.

67. Соединение, выбранное из соединений формул **Pe**, **Pf**, **Pg** и **Ph**,



и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, где



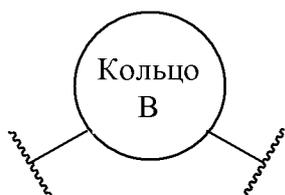
**X** выбран из  $-\text{NR}^{\text{X}1}$ - и

**Кольцо А** представляет собой 4-6-членный гетероцикл, обязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкила и оксо;

$\text{R}^{\text{X}1}$  выбран из H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидрокси, оксо,  $-\text{OR}^{\text{X}2}$  и  $-\text{N}(\text{R}^{\text{X}2})_2$ ) и  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкила;

каждый  $\text{R}^{\text{X}2}$  независимо выбран из H и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкила;

каждый **Y** независимо выбран из  $-\text{C}(\text{R}^{\text{Y}})_2-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{NR}^{\text{Y}^{\text{N}}}-$  и ,



, где каждый  $\text{R}^{\text{Y}^{\text{N}}}$  независимо выбран из H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкила и  $\text{CO}_2\text{Me}$ ;

каждый  $\text{R}^{\text{Y}}$  независимо выбран из водорода, гидрокси, галогена,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидрокси,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкокси и **Q**),  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкила,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена), 5-10-членного гетероарила,  $-\text{OR}^{\text{Y}1}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{Y}1}$ ,  $-\text{COR}^{\text{Y}1}$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^{\text{Y}1})_2$  и  $-\text{N}(\text{R}^{\text{Y}1})_2-$ ;

или два  $\text{R}^{\text{Y}}$  при одном и том же атоме взяты вместе с образованием кольца, выбранного из  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкила и 3-7-членного гетероцикла; или два  $\text{R}^{\text{Y}}$ , один из которых находится при одном атоме, а второй находится при смежном атоме, взяты вместе с образованием пи-связи;

каждый  $\text{R}^{\text{Y}1}$  независимо выбран из водорода и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкила, или два  $\text{R}^{\text{Y}1}$ , связанные

с одним и тем же атомом азота, взятые вместе, образуют 3-6-членный гетероциклил;

**Кольцо В** выбрано из

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси),

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила,

5-10-членного гетероарила и

3-6-членного гетероциклила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила);

каждый **Q** независимо выбран из

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена,

оксо,

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -OCF<sub>3</sub>) и

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила,

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из

галогена,

CN,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, -NH<sub>2</sub> и -NHCOMe),

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси,

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила) и

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила,

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена,

CN,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и гидрокси),

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из

галогена,

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила (необязательно замещенного CF<sub>3</sub>),

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила) и

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила,

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

галогена,

$C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена),

$C_3$ - $C_8$ циклоалкила (необязательно замещенного 1-3 группами  $CF_3$ ) и

3-10-членного гетероциклила,

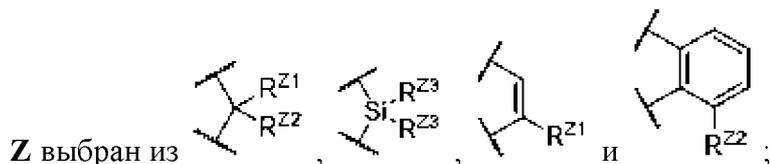
3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из

$C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила) и

оксо;

каждый  $R^1$  независимо выбран из галогена,  $C_1$ - $C_6$ фторалкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного группой, выбранной из  $C_6$ - $C_{10}$ арила и 5-6-членного гетероарила),  $-OR^2$ ,  $-N(R^2)_2$ ,  $-CO_2R^2$ ,  $-CO-N(R^2)_2$ ,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила,  $C_6$ - $C_{10}$ арила, 5-6-членного гетероарила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_6$ алкила), 3-6-членного гетероциклила,  $-SO_2R^2$ ,  $-SR^2$ ,  $-SOR^2$ ,  $-PO(OR^2)_2$  и  $-PO(R^2)_2$ ;

каждый  $R^2$  независимо выбран из водорода,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-6 группами, независимо выбранными из галогена),  $C_1$ - $C_6$ фторалкила и  $C_6$ - $C_{10}$ арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_6$ фторалкила и  $C_1$ - $C_6$ фторалкокси);



$R^{Z1}$  выбран из водорода,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 гидроксидом),  $C_1$ - $C_6$ фторалкила, 3-6-членного гетероциклила,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила,  $C_6$ - $C_{10}$ арила и 5-6-членного гетероарила;

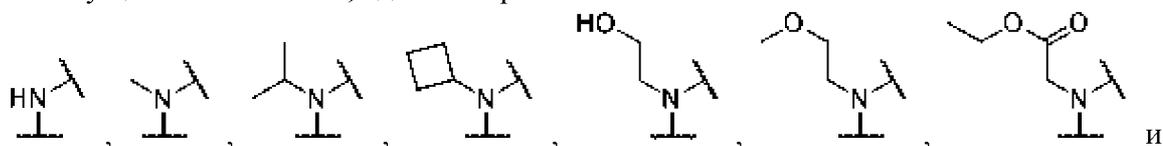
$R^{Z2}$  выбран из водорода, галогена, гидроксидом и  $C_1$ - $C_6$ алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкила),

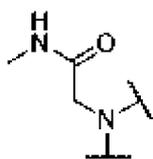
или  $R^{Z1}$  и  $R^{Z2}$ , взятые вместе, образуют группу, выбранную из оксо и  $=N-OH$ ; и

каждый  $R^{Z3}$  независимо выбран из гидроксидом,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкила и  $C_6$ - $C_{10}$ арила; или два  $R^{Z3}$  взяты вместе с образованием 3-6-членного гетероциклила.

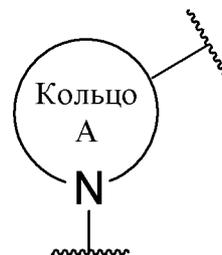
68. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 64-67, где  $X$  представляет собой  $-NR^{X1}$ .

69. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 64-68, где  $X$  выбран из:





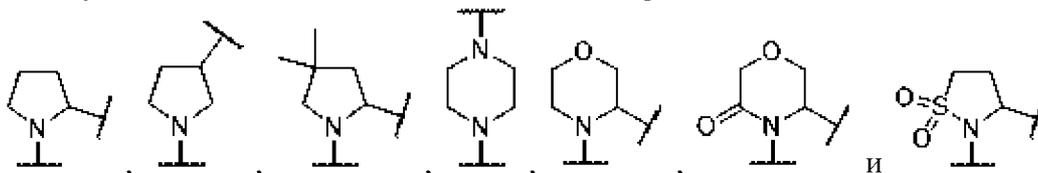
70. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из



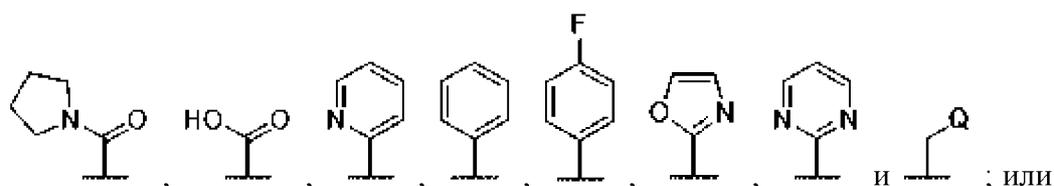
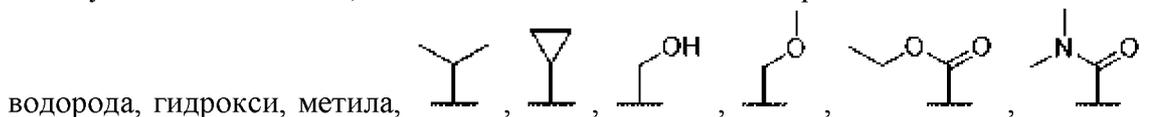
вариантов осуществления 64-67, где **X** представляет собой

71. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 64-67 или 70, где **Кольцо А** выбрано из пирролидина, пиперазина, морфолина и изотиазолидина.

72. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 64-67, 70 или 71, где **X** выбран из:



73. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 64-72, где каждый **R<sup>Y</sup>** независимо выбран из:



где два **R<sup>Y</sup>** при одном и том же атоме взяты вместе с образованием кольца, выбранного из циклобутила, циклопентила, циклогексила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила; или

где два **R<sup>Y</sup>**, один из которых находится при одном атоме, а второй находится при смежном атоме, взяты вместе с образованием пи-связи.

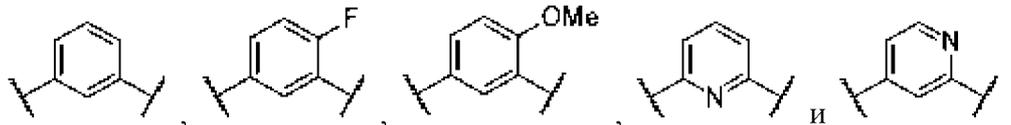
74. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 64-73, где каждый **Q** независимо выбран из C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила.

75. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из

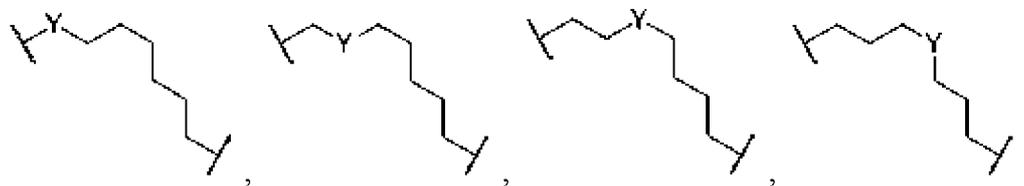
вариантов осуществления 64-74, где каждый **Q** представляет собой фенил.

76. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 64-75, где каждое **Кольцо В** независимо выбрано из  $C_6$ - $C_{10}$ арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и  $C_1$ - $C_6$ алкокси) и 5-10-членного гетероарила.

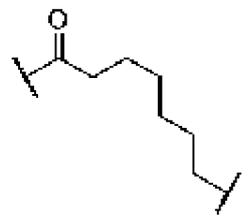
77. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 64-76, где каждое **Кольцо В** независимо выбрано из:



78. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 64-77, где (-Y-Y-Y-Y-Y-Y-Y-) представляет собой группу, выбранную из:

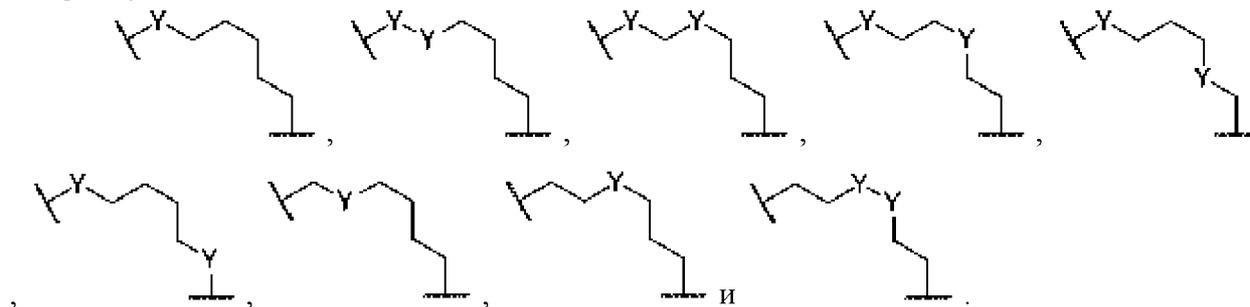


79. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с вариантом

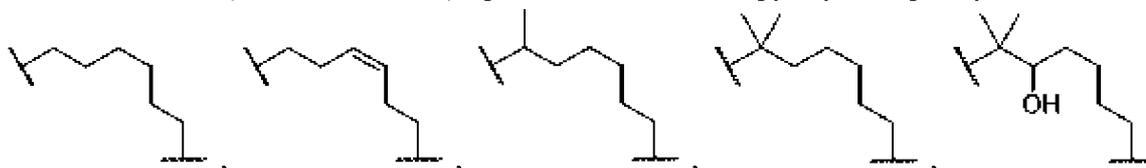


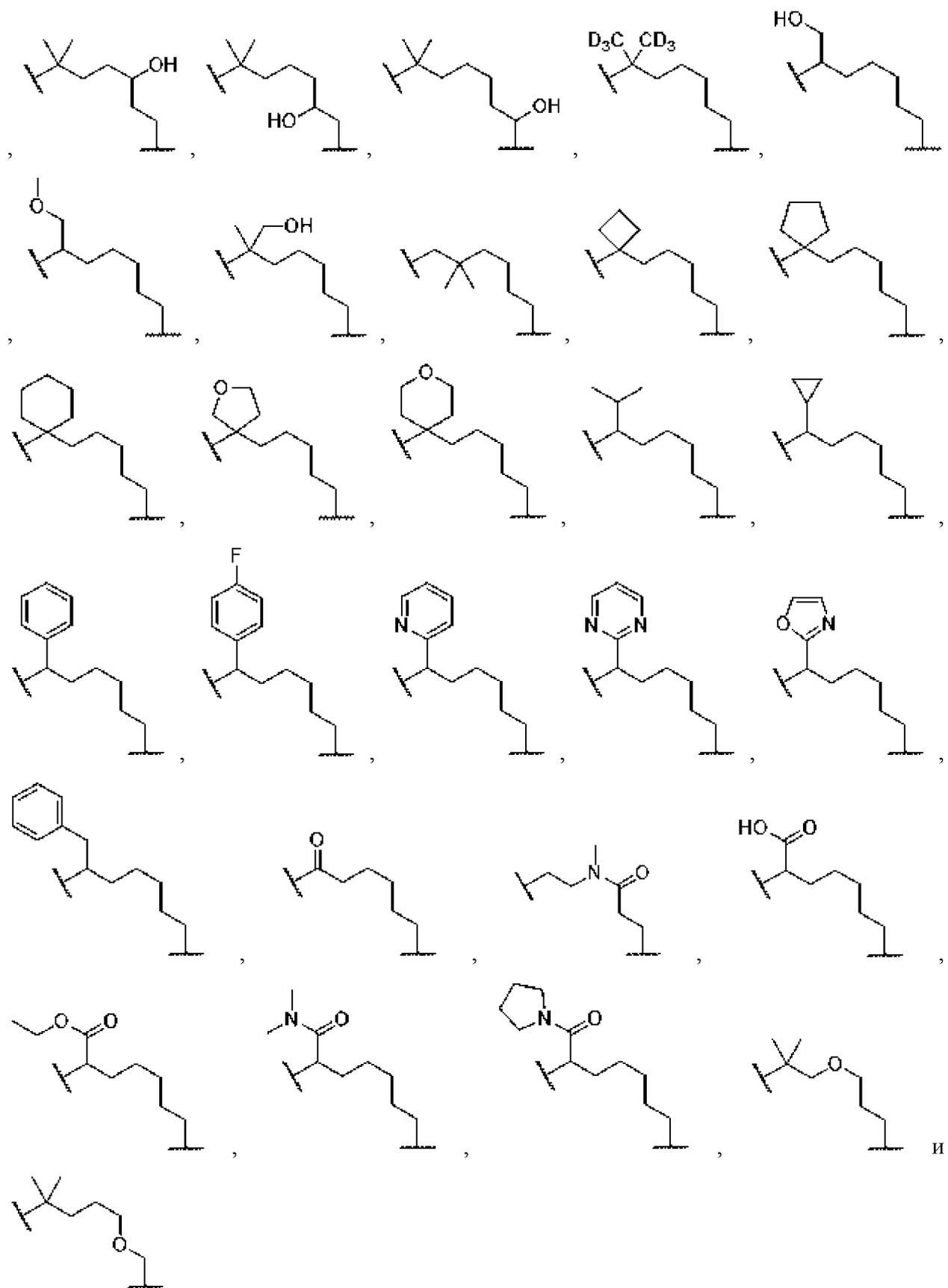
осуществления 78, где (-Y-Y-Y-Y-Y-Y-Y-) представляет собой

80. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 64-77, где (-Y-Y-Y-Y-Y-Y-) представляет собой группу, выбранную из:

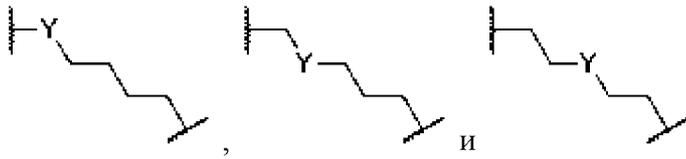


81. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с вариантом осуществления 80, где (-Y-Y-Y-Y-Y-Y-) представляет собой группу, выбранную из:

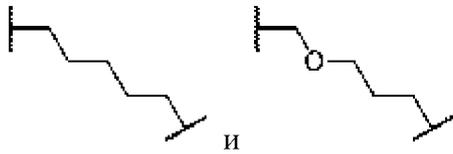




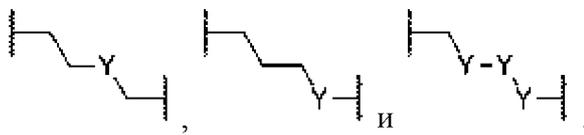
82. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 64-77, где (-Y-Y-Y-Y-Y-) представляет собой группу, выбранную из:



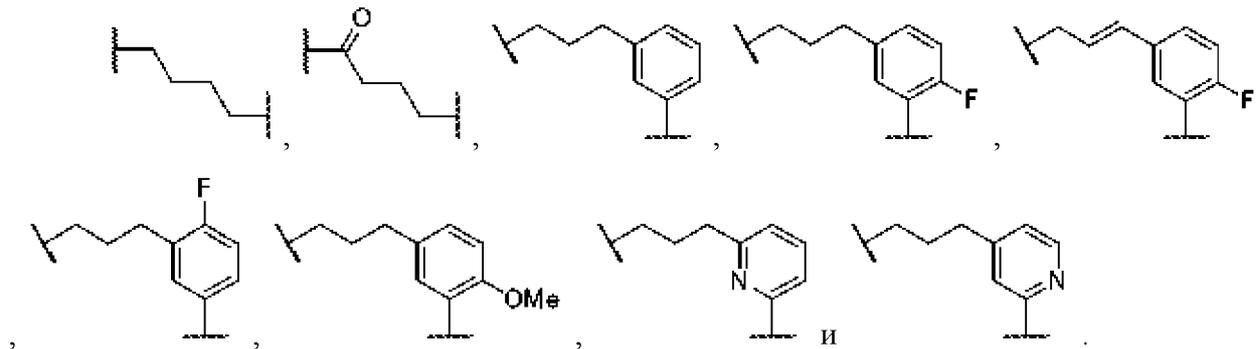
83. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 82, где (-Y-Y-Y-Y-Y-) представляет собой группу, выбранную из:



84. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 64-77, где (-Y-Y-Y-Y-) представляет собой группу, выбранную из:



85. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с вариантом осуществления 84, где (-Y-Y-Y-) представляет собой группу, выбранную из:

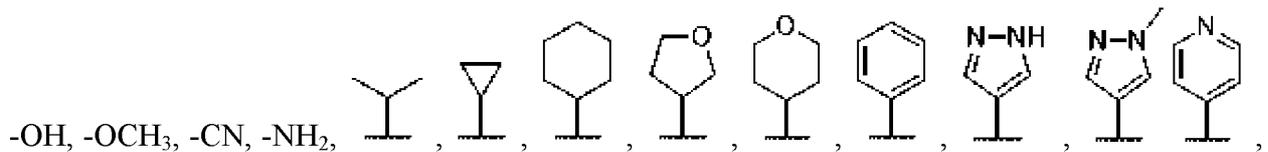


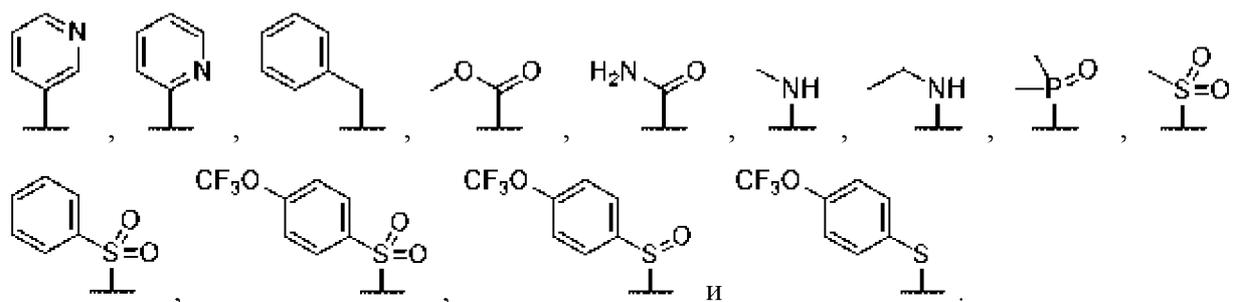
86. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 64-77, где каждый Y представляет собой  $-C(R^Y)_2$ .

87. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с вариантом осуществления 86, где каждый Y независимо выбран из  $-CH_2-$  и  $-C(Me)_2$ .

88. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 64-87, где каждый  $R^1$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ фторалкила и  $-N(R^2)_2$ .

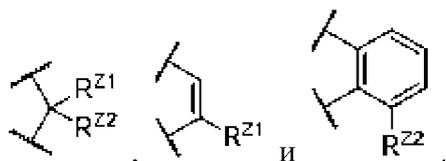
89. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 64-87, где каждый  $R^1$  независимо выбран из Br,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,





90. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 64-89, где каждый  $R^1$  независимо выбран из  $-CF_3$  и  $-NH_2$ .

91. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 64-90, где  $Z$  выбран из:



92. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 64-91, где:

$R^{Z1}$  выбран из водорода,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 гидрокси),  $C_1$ - $C_6$ фторалкила, 3-6-членного гетероциклила,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила и  $C_6$ - $C_{10}$ арила,

$R^{Z2}$  выбран из водорода, гидрокси и  $C_1$ - $C_6$ алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкила),

или  $R^{Z1}$  и  $R^{Z2}$ , взятые вместе, образуют группу, выбранную из оксо и  $=N-OH$ ;

93. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из

вариантов осуществления 64-92, где  $Z$  представляет собой

94. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из

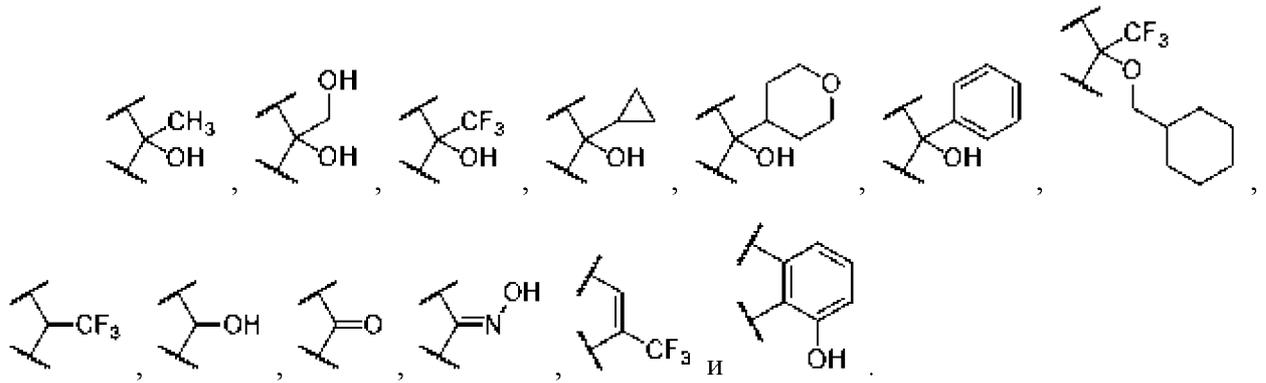
вариантов осуществления 64-93, где представляет собой

95. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 64-94, где  $R^{Z1}$  выбран из  $C_1$ - $C_6$ фторалкила.

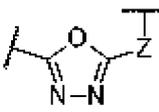
96. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 64-95, где  $R^{Z1}$  представляет собой  $-CF_3$ .

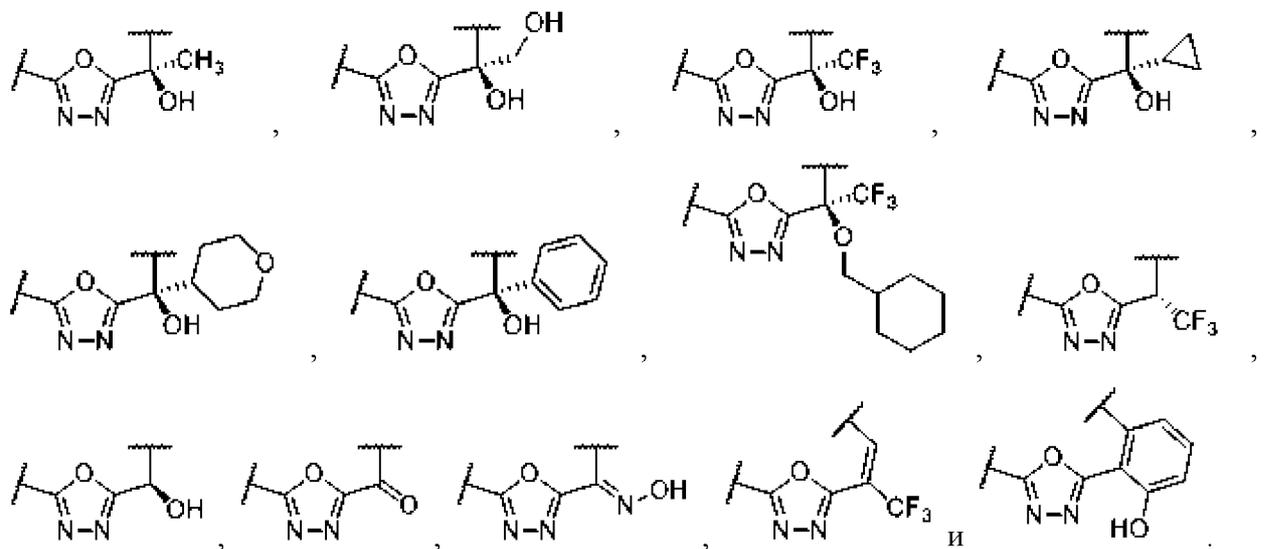
97. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 64-96, где  $R^{Z2}$  представляет собой гидрокси.

98. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 64-92, где  $Z$  выбран из:



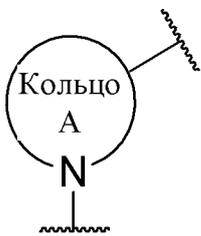
99. Соединение, дейтерированное производное или соль в соответствии с любым из

вариантов осуществления 64-92, где  выбран из:

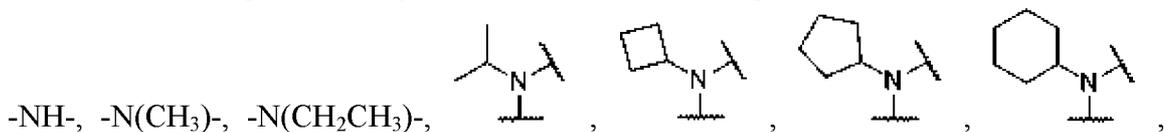


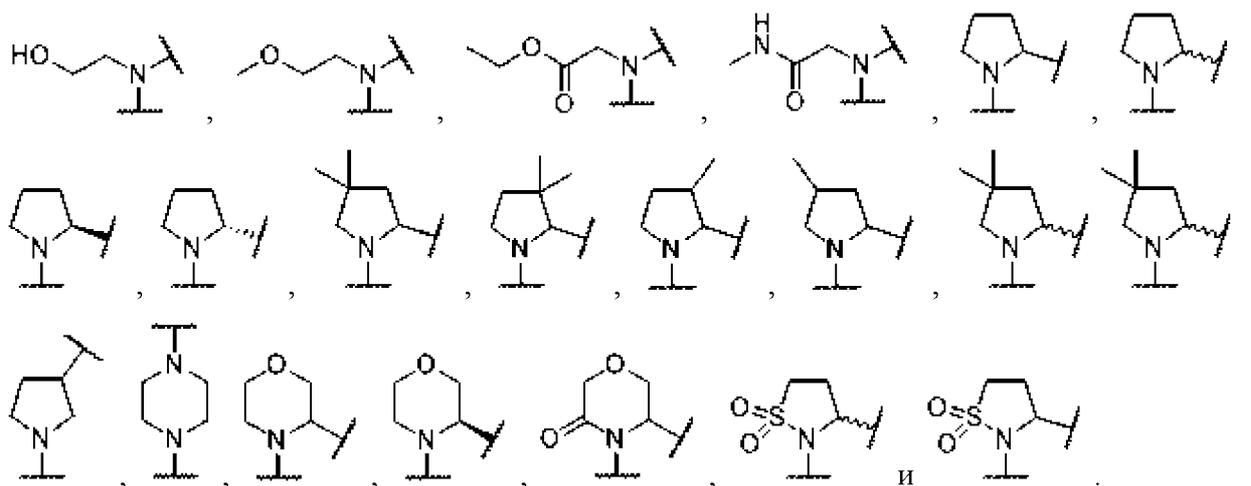
100. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантом осуществления 1, где **X** представляет собой  $-N(R^{X1})-$ .

101. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантом осуществления 1, где **X** представляет собой



102. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантом осуществления 1, где **X** выбран из:





103. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-102, где:

каждый  $R^Y$  независимо выбран из водорода, гидроксид, галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксид,  $C_1$ - $C_6$ алкокси и  $Q$ ),  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила,  $C_6$ - $C_{10}$ арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена), 5-10-членного гетероарила,  $-CO_2R^{Y1}$  и  $-CON(R^{Y1})_2$ ;

или два  $R^Y$  при одном и том же атоме взяты вместе с образованием кольца, выбранного из  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила и 3-7-членного гетероцикла;

или два  $R^Y$ , один из которых находится при одном атоме, а второй находится при смежном атоме, взяты вместе с образованием  $\pi$ -связи.

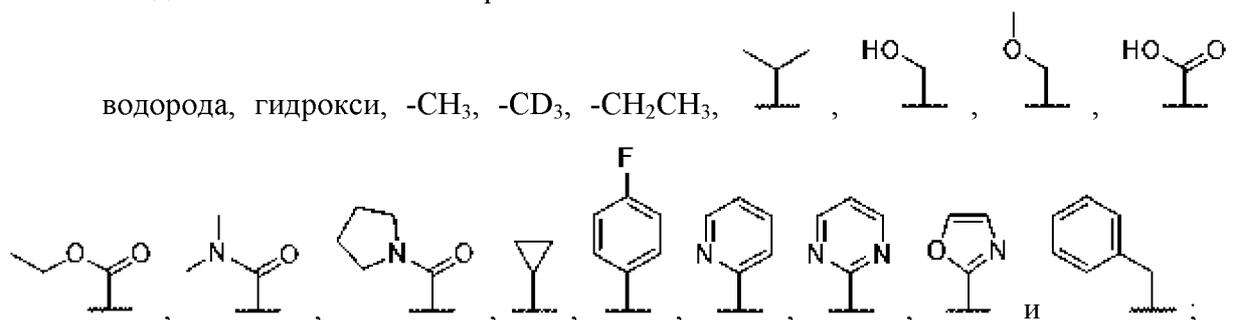
104. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-103, где каждый  $R^{Y1}$  независимо выбран из водорода и  $C_1$ - $C_6$ алкила, или два  $R^{Y1}$ , связанные с одним и тем же атомом азота, взятые вместе, образуют 3-6-членный гетероцикл.

105. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-104, где каждый  $Q$  независимо выбран из  $C_6$ - $C_{10}$ арила.

106. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-105, где каждый  $Q$  представляет собой фенил.

107. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-106, где:

каждый  $R^Y$  независимо выбран из:



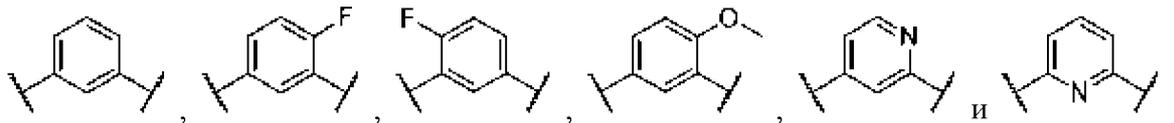
или два  $R^Y$  при одном и том же атоме взяты вместе с образованием кольца, выбранного из циклобутила, циклопентила, циклогексила, тетрагидропирила и тетрагидрофурила;

или два  $R^Y$ , один из которых находится при одном атоме, а второй находится при смежном атоме, взяты вместе с образованием пи-связи.

108. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-107, где **Кольцо В** выбрано из  $C_6$ - $C_{10}$ арила, (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и  $C_1$ - $C_6$ алкокси) и 5-10-членного гетероарила.

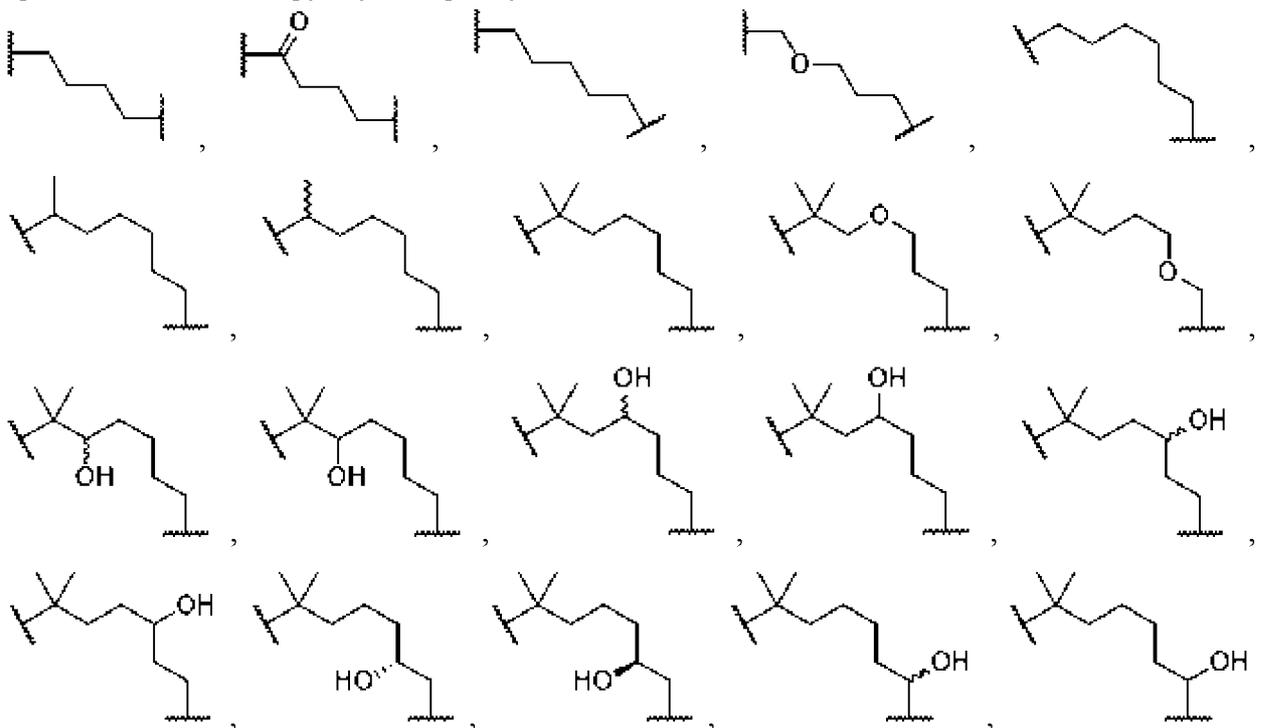
109. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-108, где **Кольцо В** выбрано из фенила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и  $C_1$ - $C_6$ алкокси) и пиридила.

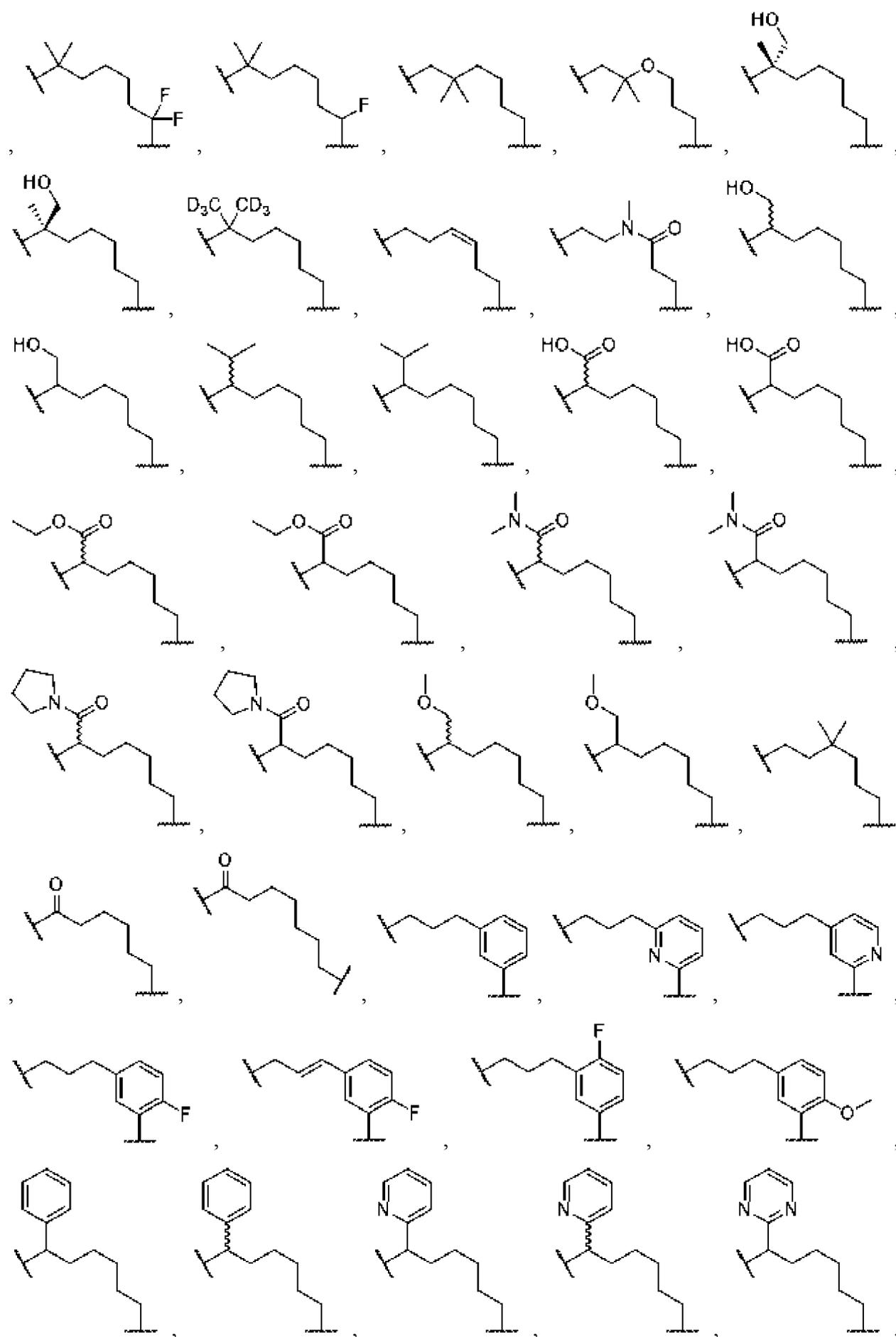
110. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-109, где **Кольцо В** выбрано из

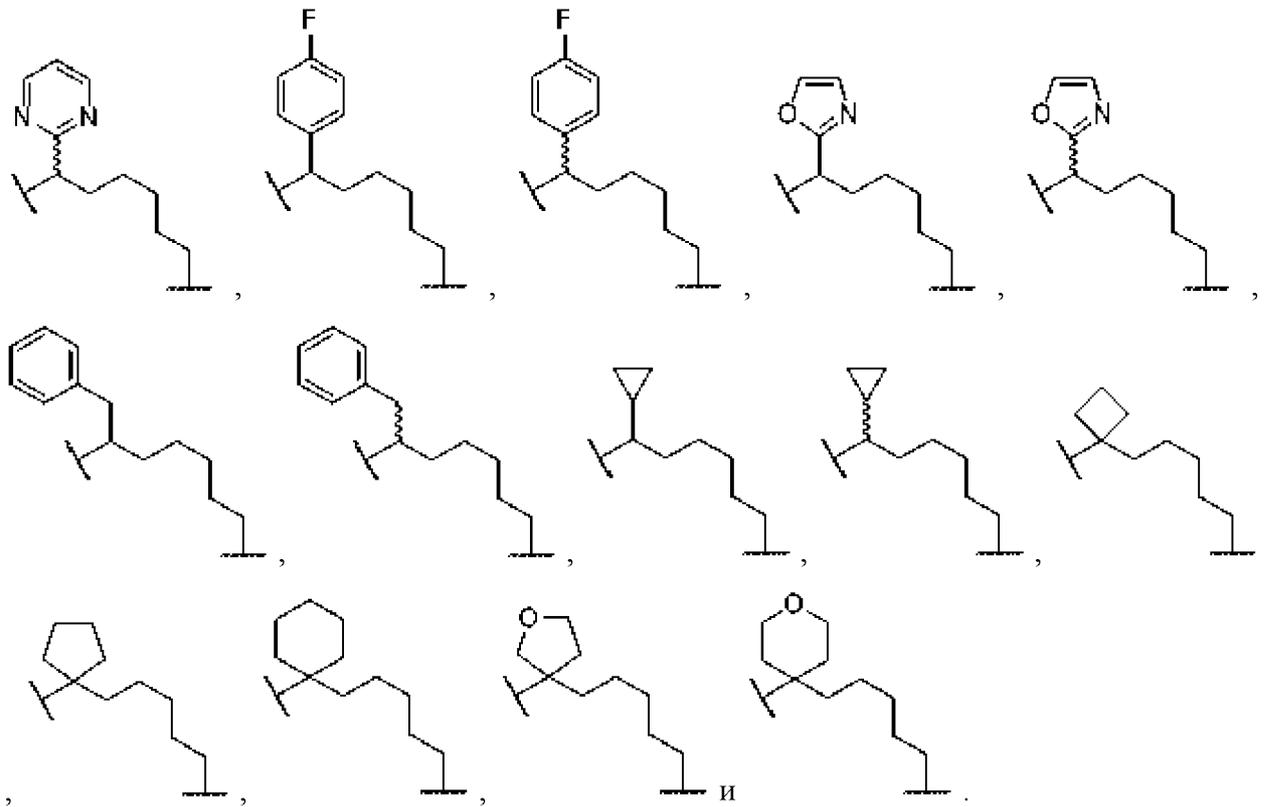


111. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-110, где **n** выбран из 4, 5, 6 и 7.

112. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-111, где  $-(Y)_n$  представляет собой группу, выбранную из



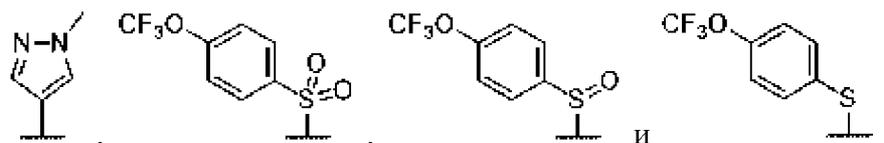




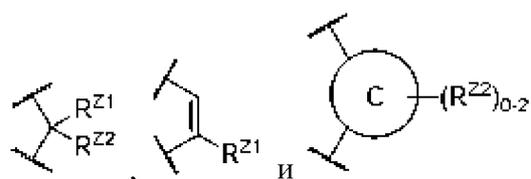
113. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-112, где каждый  $R^1$  независимо выбран из галогена,  $C_1$ - $C_6$ фторалкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила (необязательно замещенного группой, выбранной из  $C_6$ - $C_{10}$ арила),  $-OR^2$ ,  $-N(R^2)_2$ ,  $-CO_2R^2$ ,  $-CO-N(R^2)_2$ ,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила,  $C_6$ - $C_{10}$ арила, 5-6-членного гетероарила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_6$ алкила), 3-6-членного гетероциклила,  $-B(OR^2)_2$ ,  $-SO_2R^2$ ,  $-SR^2$ ,  $-SOR^2$  и  $-PO(R^2)_2$ .

114. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-113, где каждый  $R^2$  независимо выбран из  $C_6$ - $C_{10}$ арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_6$ фторалкокси).

115. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-114, где каждый  $R^1$  независимо выбран из  $-Br$ ,  $-CF_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-NH(CH_2CH_3)$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-SO_2Ph$ ,  $PO(CH_3)_2$ ,  $B(OH)_2$ , фенила, пиридила, тетрагидропиридила, тетрагидрофуридила, циклопропила, циклогексила, имидазолила,

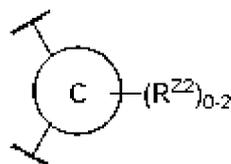


116. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-115, где  $Z$  выбран из

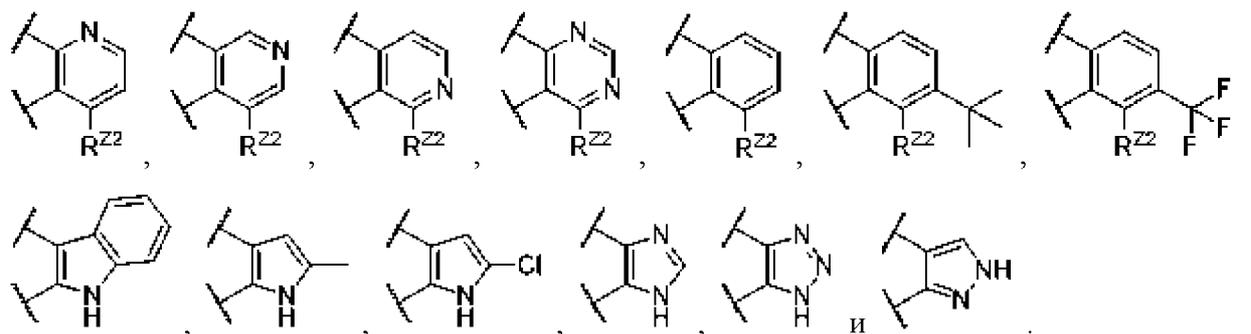


; где **Кольцо С** выбрано из C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила.

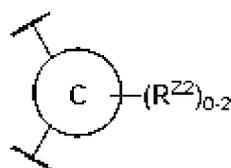
117. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-116, где группа



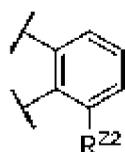
выбрана из



118. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-117, где группа



представляет собой



118А. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-117, где **R<sup>Z1</sup>** выбран из водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила (необязательно замещенного 1-3 гидроксигруппами), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>фторалкила, 3-6-членного гетероцикла, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила и 5-6-членного гетероарила.

118В. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-117, где **R<sup>Z2</sup>** выбран из водорода, галогена, гидроксигруппы и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкила).

119. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-118, где:

**R<sup>Z1</sup>** выбран из водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила (необязательно замещенного 1-3 гидроксигруппами), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>фторалкила, 3-6-членного гетероцикла, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила и C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арила; и

**R<sup>Z2</sup>** выбран из водорода, галогена и гидроксигруппы;

или **R<sup>Z1</sup>** и **R<sup>Z2</sup>**, взятые вместе, образуют группу, выбранную из оксо и =N-OH.

120. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-119, где:

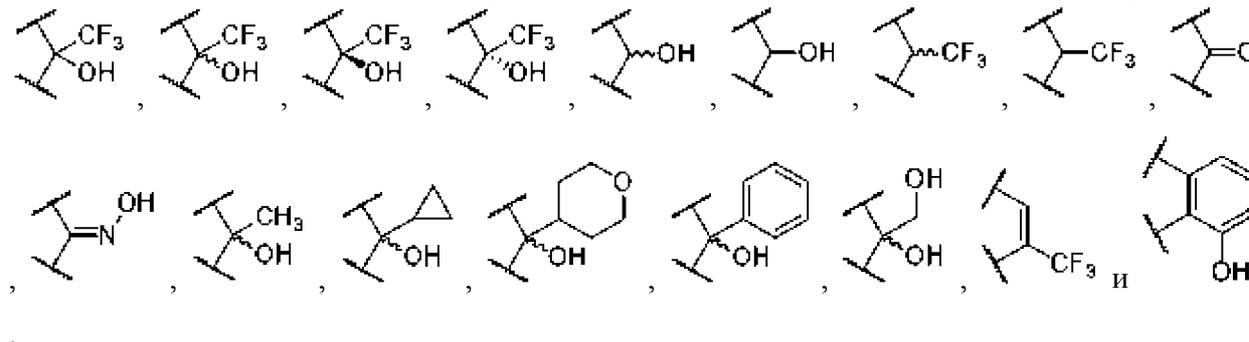
$R^{Z1}$  выбран из водорода,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2OH$ , фенила, циклопропила и тетрагидропиридила; и

$R^{Z2}$  выбран из водорода, галогена и гидроксигруппы;

или  $R^{Z1}$  и  $R^{Z2}$ , взятые вместе, образуют группу, выбранную из оксо и  $=N-OH$ .

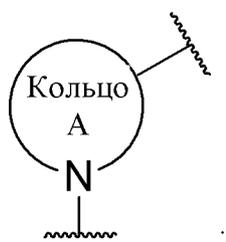
121. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-120, где  $R^{Z2}$  представляет собой гидроксигруппу.

122. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-121, где  $Z$  выбран из



123. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-122, где  $m$  выбран из 1 и 2.

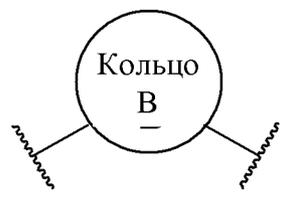
124. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-123, где:



$X$  выбран из  $-N(R^{X1})-$  и

**Кольцо А** представляет собой 4-6-членный гетероцикл;

$R^{X1}$  выбран из  $H$  и  $C_1-C_6$ алкила;



каждый  $Y$  независимо выбран из  $-C(R^Y)_2-$  и

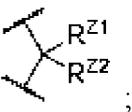
каждый  $R^Y$  независимо выбран из водорода,  $C_1-C_6$ алкила и  $C_3-C_8$ циклоалкила,  $C_6-C_{10}$ арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена);

или два  $R^Y$  при одном и том же атоме взяты вместе с образованием кольца, выбранного из  $C_3-C_8$ циклоалкила и 3-7-членного гетероцикла; или два  $R^Y$ , один из которых находится при одном атоме, а второй находится при смежном атоме, взяты вместе

с образованием пи-связи;

**Кольцо В** представляет собой  $C_6-C_{10}$ арил (необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из галогена),

каждый  $R^1$  независимо выбран из  $C_1-C_6$ фторалкила и  $-NH_2$ ;

**Z** представляет собой  ;

$R^{Z1}$  представляет собой  $C_1-C_6$ фторалкил;

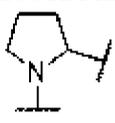
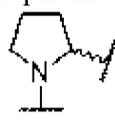
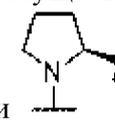
$R^{Z2}$  представляет собой гидроксигруппу,

$n$  выбран из 4, 5 и 6; и

$m$  равняется 2.

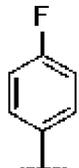
125. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-124, где **Кольцо А** представляет собой пирролидин.

126. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-125, где **X** выбран из:

$-NH-$ ,  $-N(CH_3)-$ ,  ,  и  .

127. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-126, где:

каждый  $R^Y$  независимо выбран из:

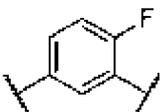
водорода,  $-CH_3$ ,  $-CD_3$ ,  ,  и  ;

или два  $R^Y$  при одном и том же атоме взяты вместе с образованием кольца, выбранного из циклобутила, циклопентила, циклогексила и тетрагидропирида;

или два  $R^Y$ , один из которых находится при одном атоме, а второй находится при смежном атоме, взяты вместе с образованием пи-связи.

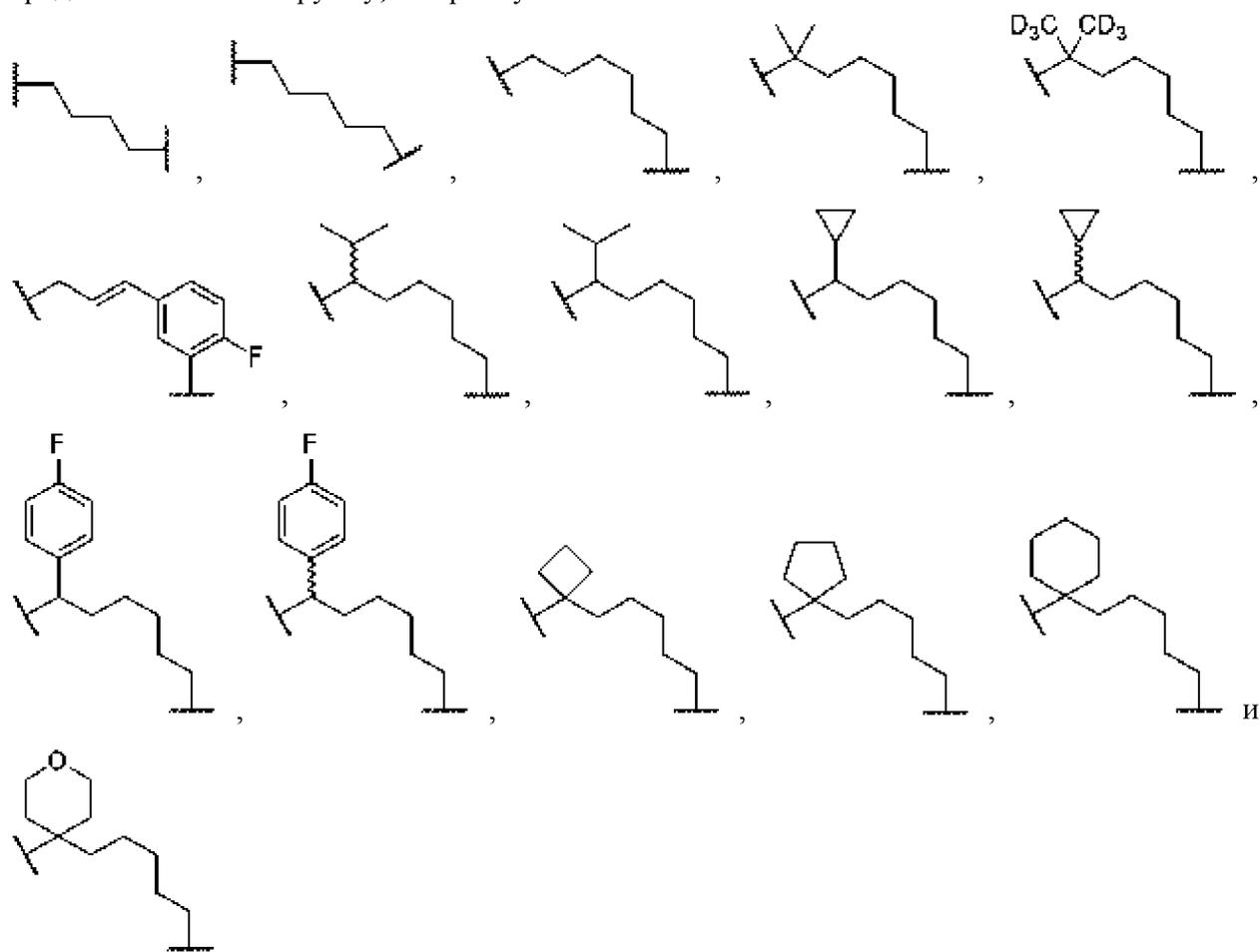
128. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-127, где **Кольцо В** представляет собой фенил (необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из галогена).

129. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-128, где **Кольцо В**

представляет собой  .

130. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая

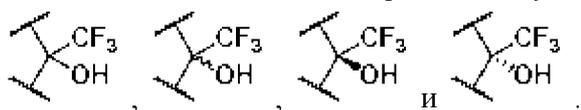
соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-129, где  $-(Y)_n$  представляет собой группу, выбранную из



131. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-130, где каждый  $R^1$  независимо выбран из  $CF_3$  и  $-NH_2$ .

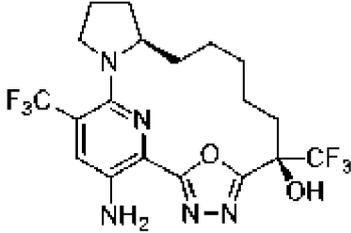
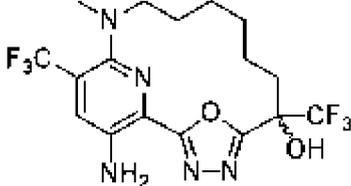
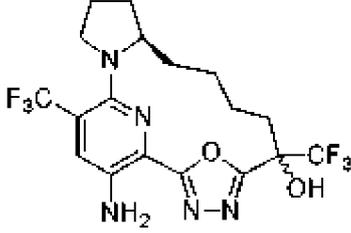
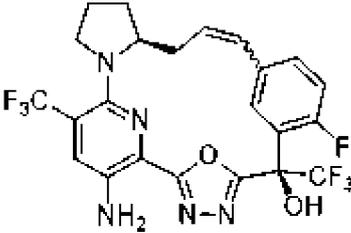
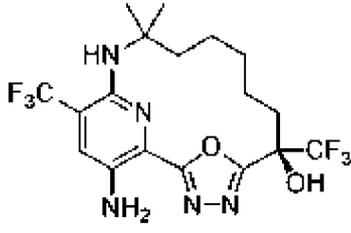
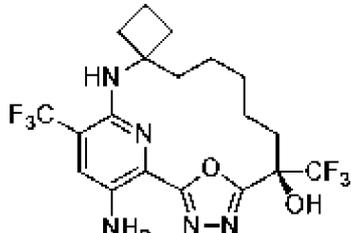
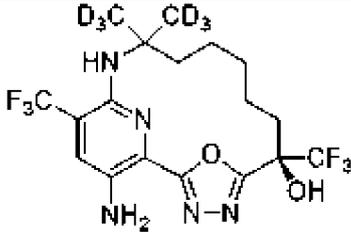
132. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-131, где  $R^{Z1}$  представляет собой  $CF_3$ .

133. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 100-132, где  $Z$  выбран из



134. Соединение, выбранное из соединений в таблице 10, их фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных любого из вышеуказанных.

135. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 134, где соединение выбрано из

| Соед. № | Структура  |
|---------|--|
| 4       |    |
| 19      |    |
| 32      |    |
| 138     |   |
| 163     |  |
| 173     |  |
| 176     |  |

| Соед. № | Структура |
|---------|-----------|
| 177     |           |
| 178     |           |
| 182     |           |
| 192     |           |
| 193     |           |
| 205     |           |

136. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, соль или

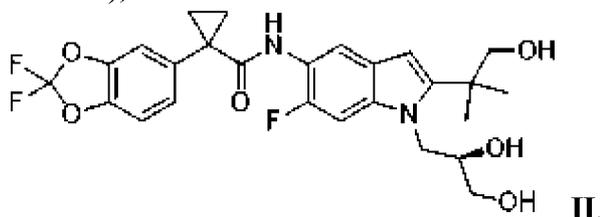
дейтерированное производное по любому из вариантов осуществления 1-135 и фармацевтически приемлемый носитель.

137. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 136, дополнительно содержащая одно или более дополнительных терапевтических средств.

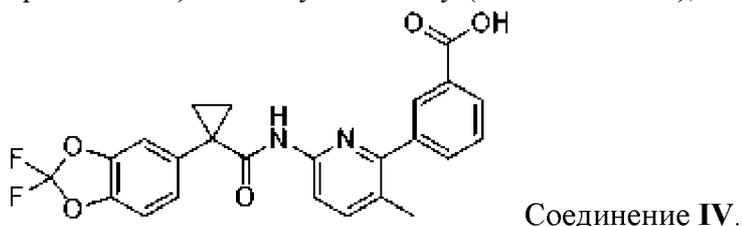
138. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 137, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают соединение с модулирующей CFTR активностью или его соль или дейтерированное производное.

139. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 137 или 138, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают корректор CFTR.

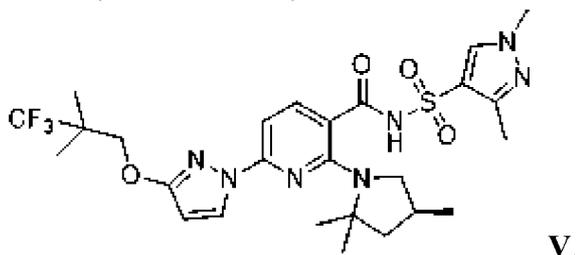
140. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 137-139, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают (*R*)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-*N*-(1-(2,3-дигидропропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1*H*-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамид (соединение II),



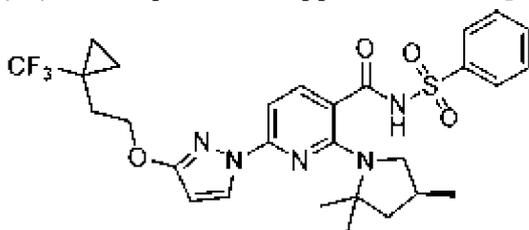
141. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 137-140, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают 3-(6-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбоксамидо)-3-метилпиридин-2-ил)бензойную кислоту (соединение IV),



142. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 137-141, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают *N*-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]-2-[(4*S*)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (соединение V),

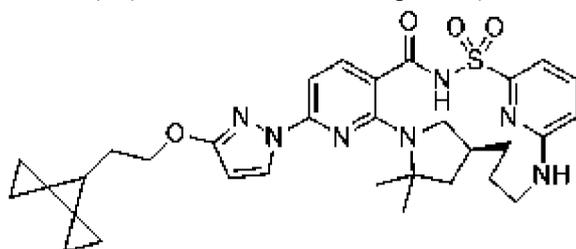


143. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 137-142, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают *N*-(бензолсульфонил)-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4*S*)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (соединение VI),



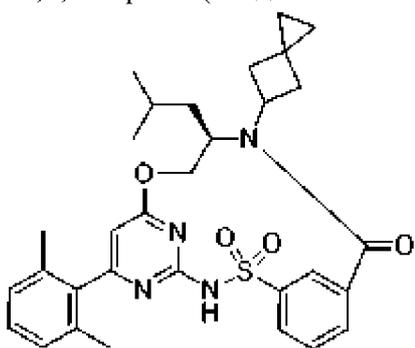
Соединение VI.

144. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 137-143, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2,0.2,1]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ<sup>6</sup>-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение VII),



Соединение VII.

145. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 137-144, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают (11*R*)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2,3]гексан-5-ил}-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (соединение VIII),



Соединение VIII.

146. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 137-145, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают по меньшей мере одно соединение, выбранное из PTI-428, ABBV-2222, ABBV-2851, GLPG2737, ABBV-3221, ABBV-3748, ABBV-3903, ABBV-119, FDL-169, ARN5562, ARN21586, ARN22081, ARN22652, ARN23765, ARN23766 и PTI-801.

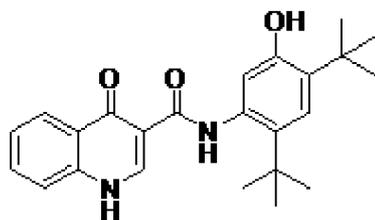
147. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 137-146, где одно или более дополнительных терапевтических средств

включают стимулятор-усилитель CFTR.

148. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 137-147, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают ASP-11.

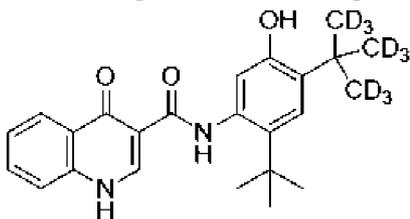
149. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 137-148, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают стимулятор CFTR.

150. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 137-149, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают соединение, выбранное из *N*-(5-гидрокси-2,4-ди-*трет*-бутилфенил)-4-оксо-1*H*-хинолин-3-карбоксамид (соединения **III**):



Соединение **III**,

и *N*-(2-(*трет*-бутил)-5-гидрокси-4-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)фенил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамид (соединения **III-d**),



Соединение **III-d**.

151. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 137-150, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают по меньшей мере одно соединение, выбранное из FDL-176, РТИ-808, GLPG1837, GLPG2451/ABBV-2451 (ицентикафтора), GLPG3067/ABBV-3067 (навокафтора) и ABBV-191.

152. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 137-151, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают амплификатор CFTR.

153. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 137-152, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают РТИ-428.

154. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 137-153, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают средство, обеспечивающее сквозное прочтение CFTR.

155. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 137-154, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают ELX-02.

156. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 137-155, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают средство терапии на основе нуклеиновой кислоты.

157. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 137-156, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают по меньшей мере одно средство, выбранное из MRT5005, Lunar-CF и RCT223.

158. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 137-157, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают ингибитор ENaC.

159. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 137-158, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают амилорид, ETD001, CF552, GS-9411, GS-5737, P-1037 (VX-371), P-1055 (VX-551), AZD5634, SPX-101, Ionis-ENaC-2.5 Rx, BI 1265162, AZ5634 и ARO-ENaC1001.

160. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 137-159, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают модулятор TMEM16A.

161. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 137-160, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают ETD002.

162. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 137-161, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают агонист GPR39.

163. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 137-162, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают DS-1039.

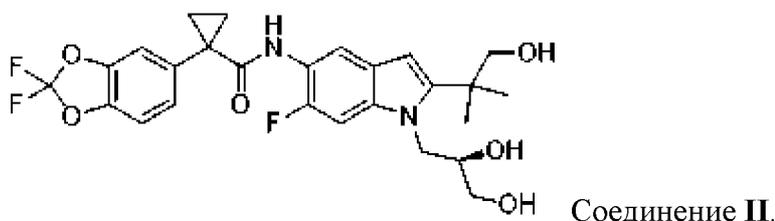
164. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение эффективного количества соединения, соли или дейтерированного производного в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-135 или фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 136-163 пациенту, нуждающемуся в этом.

165. Способ в соответствии с вариантом осуществления 164, дополнительно включающий введение одного или более дополнительных терапевтических средств.

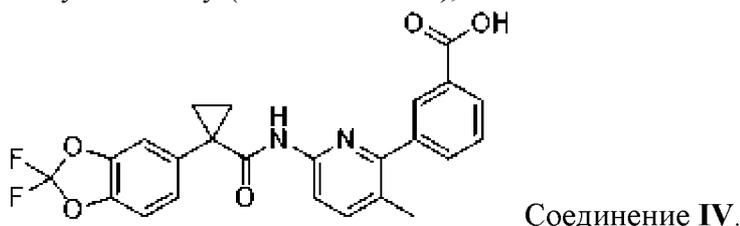
166. Способ в соответствии с вариантом осуществления 165, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают а соединение с модулирующей CFTR активностью или его соль или дейтерированное производное.

167. Способ в соответствии с вариантом осуществления 165 или 166, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают корректор CFTR.

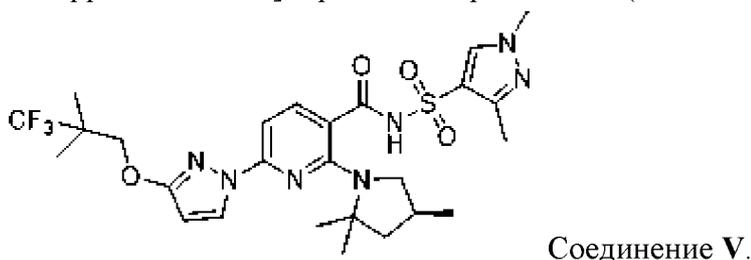
168. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 165-167, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают (*R*)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-*N*-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1*H*-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамид (соединение II),



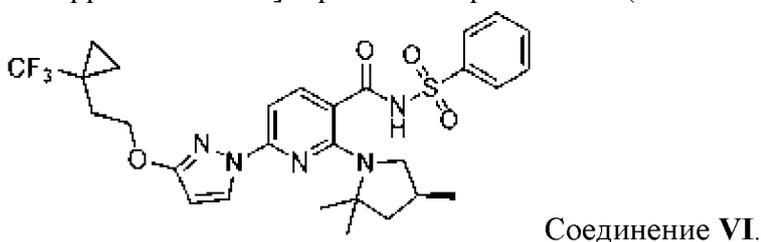
169. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 165-168, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают 3-(6-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбоксамидо)-3-метилпиридин-2-ил)бензойную кислоту (соединение IV),



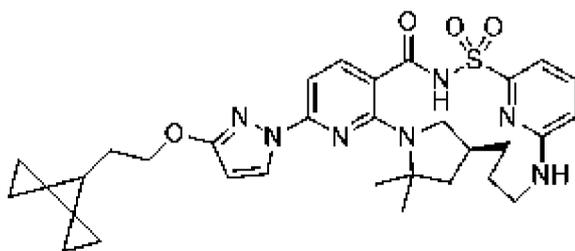
170. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 165-169, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают *N*-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]-2-[(4*S*)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (соединение V),



171. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 165-170, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают *N*-(бензолсульфонил)-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]-2-[(4*S*)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (соединение VI),

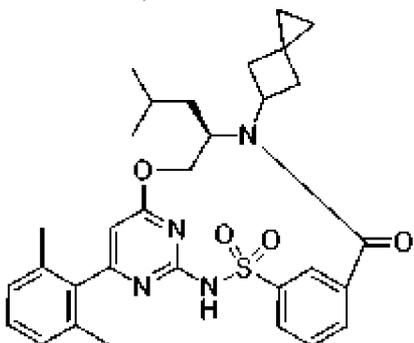


172. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 165-171, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2,0.2,1]гептан-7-ил}этоксипиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ<sup>6</sup>-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение VII),



Соединение VII.

173. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 165-172, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают (11*R*)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2,3]гексан-5-ил}-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (соединение VIII),



Соединение VIII.

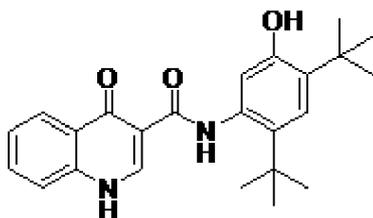
174. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 165-173, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают по меньшей мере одно соединение, выбранное из PTI-428, ABBV-2222, ABBV-2851, GLPG2737, ABBV-3221, ABBV-3748, ABBV-3903, ABBV-119, ABBV-2851, FDL-169, ARN5562, ARN21586, ARN22081, ARN22652, ARN23765, ARN23766 и PTI-801.

175. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 165-174, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают стимулятор-усилитель CFTR.

176. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 165-175, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают ASP-11.

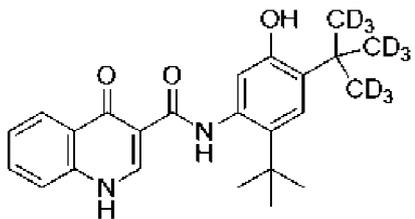
177. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 165-176, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают стимулятор CFTR.

178. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 165-177, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают соединение, выбранное из *N*-(5-гидрокси-2,4-ди-*трет*-бутилфенил)-4-оксо-1*H*-хинолин-3-карбоксамид (соединения III),



Соединение III,

и *N*-(2-(*трет*-бутил)-5-гидрокси-4-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)фенил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамид (соединения **III-d**),



Соединение **III-d**.

179. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 165-178, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают по меньшей мере одно соединение, выбранное из FDL-176, РТИ-808, GLPG1837, GLPG2451/ABBV-2451 (ицентикафтора), GLPG3067/ABBV-3067 (навокафтора) и ABBV-191.

180. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 165-179, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают амплификатор CFTR.

181. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 165-180, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают РТИ-428.

182. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 165-181, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают средство, обеспечивающее сквозное прочтение CFTR.

183. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 165-182, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают ELX-02.

184. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 165-183, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают средство терапии на основе нуклеиновой кислоты.

185. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 165-184, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают по меньшей мере одно средство, выбранное из MRT5005, Lunar-CF и RCT223.

186. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 165-185, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают ингибитор ENaC.

187. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 165-186, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают амилорид, ETD001, CF552, GS-9411, GS-5737, P-1037 (VX-371), P-1055 (VX-551), AZD5634, SPX-101, Ionis-ENaC-2.5 Rx, BI 1265162, AZ5634 и ARO-ENaC1001.

188. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 165-187, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают модулятор TMEM16A.

189. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 165-188, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают ETD002.

190. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 165-180, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают агонист GPR39.

191. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 165-190, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают DS-1039.

192. Соединение, соль или дейтерированное производное в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-135 или фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 136-163 для применения в лечении муковисцидоза.

193. Применение соединения, соли или дейтерированного производного в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-135 или фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 136-163 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

194. По сути аморфное соединение 4 (чистая форма) (т. е. где менее 15% соединения 4 находится в кристаллической форме, где менее 10% соединения 4 находится в кристаллической форме, где менее 5% соединения 4 находится в кристаллической форме).

195. По сути аморфное соединение 4 (чистая форма) в соответствии с вариантом осуществления 194, где соединение 4 является на 100% аморфным.

196. По сути аморфное соединение 4 (чистая форма) в соответствии с вариантом осуществления 194 или 195, характеризующееся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на **ФИГ. 1**.

197. По сути кристаллическая форма А соединения 5 (чистая) (т. е. где менее 15% соединения 5 находится в аморфной форме, где менее 10% соединения 5 находится в аморфной форме, где менее 5% соединения 5 находится в аморфной форме).

198. По сути кристаллическая форма А соединения 5 (чистая) в соответствии с вариантом осуществления 197, где форма А соединения 5 (чистая) является на 100% кристаллической.

199. По сути кристаллическая форма А соединения 5 (чистая) в соответствии с вариантом осуществления 197 или 198, характеризующаяся тетрагональной кристаллической системой, пространственной группой  $I4_1$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оснащенном источником излучения  $Cu K_{\alpha}$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ):

|                            |            |
|----------------------------|------------|
| $18,1 \pm 0,1 \text{ \AA}$ | $90^\circ$ |
| $18,1 \pm 0,1 \text{ \AA}$ | $90^\circ$ |
| $13,1 \pm 0,1 \text{ \AA}$ | $90^\circ$ |

200. По сути аморфное соединение 19 (чистая форма) (т. е. где менее 15% соединения 19 находится в кристаллической форме, где менее 10% соединения 19 находится в кристаллической форме, где менее 5% соединения 19 находится в кристаллической форме).

201. По сути аморфное соединение 19 (чистая форма) в соответствии с вариантом осуществления 200, где соединение 19 является на 100% аморфным.

202. По сути аморфное соединение 19 (чистая форма) в соответствии с вариантом осуществления 200 или 201, характеризующееся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на **ФИГ. 4**.

203. По сути кристаллическая форма А соединения 41 (т. е. где менее 15%

соединения 41 находится в аморфной форме, где менее 10% соединения 41 находится в аморфной форме, где менее 5% соединения 41 находится в аморфной форме).

204. По сути кристаллическая форма А соединения 41 в соответствии с вариантом осуществления 203, где форма А соединения 41 является на 100% кристаллической.

205. По сути кристаллическая форма А соединения 41 в соответствии с вариантом осуществления 203 или 204, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с одним, двумя или тремя сигналами, выбранными из сигналов при  $14,2 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $19,5 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $21,2 \pm 0,2$  градуса угла два-тета.

206. По сути кристаллическая форма А соединения 41 в соответствии с любым из вариантов осуществления 203-205, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью сигналами, выбранными из  $14,2 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $19,5 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $21,2 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $18,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $16,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $20,7 \pm 0,2$  градуса угла два-тета.

207. По сути кристаллическая форма А соединения 41 в соответствии с любым из вариантов осуществления 203-206, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью, восемью или девятью сигналами, выбранными из  $14,2 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $16,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $18,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $19,5 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $20,3 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $20,7 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $21,2 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $22,2 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $25,1 \pm 0,2$  градуса угла два-тета.

208. По сути кристаллическая форма А соединения 41 в соответствии с любым из вариантов осуществления 203-207, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на **ФИГ. 7**.

209. По сути кристаллическая форма А соединения 52 (чистая) (т. е. где менее 15% соединения 52 находится в аморфной форме, где менее 10% соединения 52 находится в аморфной форме, где менее 5% соединения 52 находится в аморфной форме).

210. По сути кристаллическая форма А соединения 52 (чистая) в соответствии с вариантом осуществления 209, где форма А соединения 52 (чистая) является на 100% кристаллической.

211. По сути кристаллическая форма А соединения 52 (чистая) в соответствии с вариантом осуществления 209 или 210, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с одним, двумя или тремя сигналами, выбранными из сигналов при  $6,8 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $17,3 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $18,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета.

212. По сути кристаллическая форма А соединения 52 (чистая) в соответствии с любым из вариантов осуществления 209-211, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью сигналами, выбранными из  $6,8 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $12,7 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $17,3 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $18,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $20,6 \pm 0,2$  градуса угла два-

тета и  $21,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета.

213. По сути кристаллическая форма А соединения 52 (чистая) в соответствии с любым из вариантов осуществления 209-212, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью, восемью, девятью, десятью, одиннадцатью или двенадцатью сигналами, выбранными из  $6,8 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $12,7 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $15,1 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $15,5 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $17,3 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $18,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $19,2 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $19,7 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $20,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $20,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $21,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $27,2 \pm 0,2$  градуса угла два-тета.

214. По сути кристаллическая форма А соединения 52 (чистая) в соответствии с любым из вариантов осуществления 209-213, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на **ФИГ. 9**.

215. По сути аморфное соединение 60 (чистая форма) (т. е. где менее 15% соединения 60 находится в кристаллической форме, где менее 10% соединения 60 находится в кристаллической форме, где менее 5% соединения 60 находится в кристаллической форме).

216. По сути аморфное соединение 60 (чистая форма) в соответствии с вариантом осуществления 215, где соединение 60 является на 100% аморфным.

217. По сути аморфное соединение 60 (чистая форма) в соответствии с вариантом осуществления 215 или 216, характеризующееся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на **ФИГ. 12**.

218. По сути аморфное соединение 70 (чистая форма) (т. е. где менее 15% соединения 70 находится в кристаллической форме, где менее 10% соединения 70 находится в кристаллической форме, где менее 5% соединения 70 находится в кристаллической форме).

219. По сути аморфное соединение 70 (чистая форма) в соответствии с вариантом осуществления 218, где соединение 70 является на 100% аморфным.

220. По сути аморфное соединение 70 (чистая форма) в соответствии с вариантом осуществления 218 или 219, характеризующееся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на **ФИГ. 15**.

221. По сути кристаллическая форма А соединения 163 (чистая) (т. е. где менее 15% соединения 163 находится в аморфной форме, где менее 10% соединения 163 находится в аморфной форме, где менее 5% соединения 163 находится в аморфной форме).

222. По сути кристаллическая форма А соединения 163 (чистая) в соответствии с вариантом осуществления 221, где форма А соединения 163 (чистая) является на 100% кристаллической.

223. По сути кристаллическая форма А соединения 163 (чистая) в соответствии с вариантом осуществления 221 или 222, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при  $7,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета.

224. По сути кристаллическая форма А соединения 163 (чистая) в соответствии с любым из вариантов осуществления 221-223, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с одним, двумя или тремя сигналами, выбранными из  $7,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $15,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета.

225. По сути кристаллическая форма А соединения 163 (чистая) в соответствии с любым из вариантов осуществления 221-224, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью сигналами, выбранными из  $7,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $14,1 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $15,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $19,1 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $25,8 \pm 0,2$  градуса угла два-тета.

226. По сути кристаллическая форма А соединения 163 (чистая) в соответствии с любым из вариантов осуществления 221-225, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью, восемью, девятью, десятью или одиннадцатью сигналами, выбранными из  $7,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $14,1 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $15,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $16,9 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $19,1 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $20,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $22,5 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $25,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $25,8 \pm 0,2$  градуса угла два-тета.

227. По сути кристаллическая форма А соединения 163 (чистая) в соответствии с любым из вариантов осуществления 221-226, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на **ФИГ. 16**.

228. По сути аморфное соединение 173 (чистая форма) (т. е. где менее 15% соединения 173 находится в кристаллической форме, где менее 10% соединения 173 находится в кристаллической форме, где менее 5% соединения 173 находится в кристаллической форме).

229. По сути аморфное соединение 173 (чистая форма) в соответствии с вариантом осуществления 228, где соединение 173 является на 100% аморфным.

230. По сути аморфное соединение 173 (чистая форма) в соответствии с вариантом осуществления 228 или 229, характеризующееся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на **ФИГ. 18**.

231. По сути кристаллическое соединение 173 (чистая форма) (т. е. где менее 15% соединения 173 находится в аморфной форме, где менее 10% соединения 173 находится в аморфной форме, где менее 5% соединения 173 находится в аморфной форме).

232. По сути кристаллическая форма А соединения 173 (чистая) в соответствии с вариантом осуществления 231, где форма А соединения 173 (чистая) является на 100% кристаллической.

233. По сути кристаллическая форма А соединения 173 (чистая) в соответствии с вариантом осуществления 231 или 232, характеризующаяся триклинной кристаллической системой, пространственной группой P1 и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 150 К на дифрактометре Bruker, оснащенном источником излучения Cu

$K_{\alpha}$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ):

|                            |                        |
|----------------------------|------------------------|
| $6,7 \pm 0,1 \text{ \AA}$  | $76,0 \pm 0,1^{\circ}$ |
| $11,9 \pm 0,1 \text{ \AA}$ | $82,2 \pm 0,1^{\circ}$ |
| $13,1 \pm 0,1 \text{ \AA}$ | $85,4 \pm 0,1^{\circ}$ |

234. По сути кристаллическая форма А соединения 175 (чистая) (т. е. где менее 15% соединения 175 находится в аморфной форме, где менее 10% соединения 175 находится в аморфной форме, где менее 5% соединения 175 находится в аморфной форме).

235. По сути кристаллическая форма А соединения 175 (чистая) в соответствии с вариантом осуществления 234, где форма А соединения 175 (чистая) является на 100% кристаллической.

236. По сути кристаллическая форма А соединения 175 (чистая) в соответствии с вариантом осуществления 234 или 235, характеризующаяся орторомбической кристаллической системой, пространственной группой  $P2_12_12_1$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оснащенном источником излучения  $Cu K_{\alpha}$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ):

|                            |              |
|----------------------------|--------------|
| $9,8 \pm 0,1 \text{ \AA}$  | $90^{\circ}$ |
| $10,1 \pm 0,1 \text{ \AA}$ | $90^{\circ}$ |
| $20,5 \pm 0,1 \text{ \AA}$ | $90^{\circ}$ |

237. Сольватированная дихлорметаном форма А по сути кристаллического соединения 188 (т. е. где менее 15% сольвата соединения 188 с дихлорметаном находится в аморфной форме, где менее 10% сольвата соединения 188 с дихлорметаном находится в аморфной форме, где менее 5% сольвата соединения 188 с дихлорметаном находится в аморфной форме).

238. Сольватированная дихлорметаном форма А по сути кристаллического соединения 188 в соответствии с вариантом осуществления 237, где сольватированная дихлорметаном форма А соединения 188 является на 100% кристаллической.

239. Сольватированная дихлорметаном форма А по сути кристаллического соединения 188 в соответствии с вариантом осуществления 237 или 238, характеризующаяся моноклинной кристаллической системой, пространственной группой  $P2_1$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оснащенном источником излучения  $Cu K_{\alpha}$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ):

|                            |                        |
|----------------------------|------------------------|
| $16,2 \pm 0,1 \text{ \AA}$ | $90^{\circ}$           |
| $13,3 \pm 0,1 \text{ \AA}$ | $99,7 \pm 0,1^{\circ}$ |
| $23,2 \pm 0,1 \text{ \AA}$ | $90^{\circ}$           |

### **Примеры**

### **Общие процедуры экспериментов**

### **Сокращения**

AcOH: уксусная кислота

- Вос-ангидрид ((Вос)<sub>2</sub>O): ди-*трет*-бутилдикарбонат  
 Вос: бутоксикарбонил  
 BOP: гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония  
*t*-BuOH: *трет*-бутанол  
 CDCl<sub>3</sub>: хлороформ-*d*  
 CDI: 1,1'-карбонилдиимидазол  
 CD<sub>3</sub>OD: метил-*d*<sub>4</sub>спирт-*d*  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: дихлорметан  
 CH<sub>3</sub>CN: ацетонитрил  
 CO<sub>2</sub>: диоксид углерода  
 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: карбонат цезия  
 CuI: йодид меди(I)  
 DCE: 1,2-дихлорэтан  
 DCM: дихлорметан  
 DIEA: (DIPEA; *N, N*-диизопропилэтиламин)  
 DMAP: 4-диметиламинопиридин  
 DMF: *N, N*-диметилформаид  
 DMP: периодинан Десса-Мартина  
 DMSO: диметилсульфоксид  
 DMSO-*d*<sub>6</sub>: диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>  
 EDCI: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид  
 ESI-MS: масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением  
 Et<sub>2</sub>O: диэтиловый эфир  
 Et<sub>3</sub>N или TEA: триэтиламин  
 EtOAc: этилацетат  
 EtOH: этанол  
 Et<sub>2</sub>O: диэтиловый эфир  
 ESI-MS: масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением  
 Катализатор Граббса 2-го поколения: [1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазолидин-2-илиден]-дихлор-[(2-изопропоксифенил)метиле]н]рутений  
 H<sub>2</sub>: водород  
 HATU: *N*-оксид гексафторфосфата *N*-[(диметиламино)-1*H*-1,2,3-триазоло-[4,5-*b*]пиридин-1-илметиле]н]-*N*-метилметанаминия  
 HCl: хлористоводородная кислота  
 HOBt: гидроксibenзотриазол  
 HPLC: высокоэффективная жидкостная хроматография  
 H<sub>2</sub>: водород  
 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: пероксид водорода  
 KHSO<sub>4</sub>: бисульфат калия  
 KOH: гидроксид калия

$K_2CO_3$ : карбонат калия  
 $KMnO_4$ : перманганат калия  
 $KHCO_3$ : бикарбонат калия  
LC: жидкостная хроматография  
 $LiAlH_4$ : алюмогидрид лития  
 $LiOH$ : гидроксид лития  
 $MeMgCl$ : хлорид метилмагния  
MeTHF, или 2-MeTHF, или 2-Me-THF: 2-метилтетрагидрофуран  
MeOH: метанол  
MTBE: метил-*трет*-бутиловый эфир  
 $MgSO_4$ : сульфат магния  
MS: масс-спектрометрия  
 $n-Bu_4NF \cdot H_2O$ : моногидрат фторида тетра-*n*-бутиламмония  
Na: С натрием  
NaH: гидрид натрия  
 $NaHCO_3$ : бикарбонат натрия  
NaOAc: ацетат натрия  
NaOH: гидроксид натрия  
 $Na_2SO_4$ : сульфат натрия  
NBS: *N*-бромсукцинимид  
 $NH_3$ : аммиак  
 $NH_4Cl$ : хлорид аммония  
 $NH_4HCO_3$ : бикарбонат аммония  
NMP: *N*-метил-2-пирролидон  
ЯМР: ядерный магнитный резонанс  
 $N_2$ : азот  
Pd/C: палладий на угле  
 $Pd_2(dba)_3$ : трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)  
 $Pd(dppf)Cl_2$ : хлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)  
 $Pd(OAc)_2$ : ацетат палладия(II)  
 $PhI(OAc)_2$ : (диацетоксийодо)бензол  
 $POCl_3$ : фосфорилхлорид  
 $PtO_2$ : оксид платины  
RT или к. т.: комнатная температура  
SFC: сверхкритическая жидкостная хроматография  
Кат. на основе диоксида кремния-Pd: палладий на диоксиде кремния  
 $SiO_2$ : силикагель  
TBAF: фторид тетра-*n*-бутиламмония  
TBAI: йодид тетрабутиламмония  
TBDPS-Cl или TBDPSCl: *трет*-бутилдифенилхлорсилан

TEA: триэтиламин

TEMPO: 2,2,6,6-тетраметилпиперидинилокси

TFA: трифторуксусная кислота

THF: тетрагидрофуран

Ti(OEt)<sub>4</sub>: этоксид титана(IV)

TMEDA: тетраметилэтилендиамин

TMSCF<sub>3</sub>: трифторметилтриметилсилан

*p*-TsCl, или тозилхлорид: *n*-толуолсульфонилхлорид или 4-толуолсульфонилхлорид

T<sub>3</sub>P: 1-пропанфосфоновый ангидрид

UPLC: сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография

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

Катализатор Чжана 1В: дихлор[1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден][[5-[(диметиламино)сульфонил]-2-(1-метилэтокси-О)фенил]метилен-С]рутений(II)

### **Общие аналитические способы UPLC-MS/HPLC-MS/GC:**

[00234] **Способ А LC.** Аналитическая UPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Acquity UPLC-MS BEH C<sub>18</sub> (50 × 2,1 мм, размер частиц 1,7 мкм), изготовленной Waters (номер по каталогу: 186002350), и хроматографии с двойным градиентом от 1% до 99% подвижной фазы В в течение 3,0 минуты. Подвижная фаза А=вода (+ 0,05% трифторуксусной кислоты). Подвижная фаза В=ацетонитрил (+ 0,035% трифторуксусной кислоты). Скорость потока=1,2 мл/мин., объем вводимого образца=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

[00235] **Способ В LC.** Аналитическая HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Kinetex C<sub>18</sub> (4,6 × 50 мм, размер частиц 2,6 мкм). Темп.: 45°C, поток: 2,0 мл/мин., время выполнения: 3 мин. Подвижная фаза: исходная: 95% воды (+ 0,1% муравьиной кислоты) и 5% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты), линейный градиент до 95% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты) в течение 2,0 мин., затем удерживание при 95% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты) в течение 1,0 мин.

[00236] **Способ С LC:** Аналитическая HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Kinetex Polar C<sub>18</sub> (3,0 × 50 мм, размер частиц 2,6 мкм), темп.: 45°C; поток: 1,2 мл/мин.; время выполнения: 6 мин. Подвижная фаза: исходная: 95% воды (+ 0,1% муравьиной кислоты) и 5% ацетонитрил (+ 0,1% муравьиной кислоты), линейный градиент до 95% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты) в течение 4,0 мин., затем удерживание при 95% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты) в течение 2,0 мин.

[00237] **Способ D LC:** Аналитическая UPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Acquity UPLC-MS BEH C<sub>18</sub> (50 × 2,1 мм, размер частиц 1,7 мкм), изготовленной Waters (номер по каталогу: 186002350), и хроматографии с двойным градиентом от 1% до 99% подвижной фазы В в течение 5,0 минут. Подвижная фаза А=вода (+ 0,05% трифторуксусной кислоты). Подвижная фаза В=ацетонитрил (+ 0,035% трифторуксусной

кислоты). Скорость потока=1,2 мл/мин., объем вводимого образца=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

[00238] **Способ E LC:** Аналитическая HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Kinetex Polar C<sub>18</sub> (3,0 × 50 мм, размер частиц 2,6 мкм), темп.: 45°C; поток: 1,2 мл/мин.; время выполнения: 3 мин. Подвижная фаза: исходная: 95% воды (+ 0,1% муравьиной кислоты) и 5% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты), линейный градиент до 95% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты) в течение 2,0 мин., затем удерживание при 95% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты) в течение 1,0 мин.

[00239] **Способ F LC:** Аналитическая HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Kinetex C<sub>18</sub> (4,6 × 50 мм, размер частиц 2,6 мкм), темп.: 45°C; поток: 2,0 мл/мин.; время выполнения: 6 мин. Подвижная фаза: исходная: 95% воды (+ 0,1% муравьиной кислоты) и 5% ацетонитрил (+ 0,1% муравьиной кислоты), линейный градиент до 95% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты) в течение 4,0 мин., затем удерживание при 95% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты) в течение 2,0 мин.

[00240] **Способ G LC:** Аналитическая HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Merckmillipore Chromolith SpeedROD C<sub>18</sub> (50 × 4,6 мм) и с двойным градиентом от 5% до 100% подвижной фазы В в течение 6 минут. Подвижная фаза А=вода (+ 0,1% трифторуксусной кислоты). Подвижная фаза В=ацетонитрил (+ 0,1% трифторуксусной кислоты).

[00241] **Способ H LC:** Аналитическая HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Waters Cortex C<sub>18</sub> (3,0 × 50 мм, размер частиц 2,7 мкм), изготовленной Waters (номер по каталогу: 186007370), темп.: 55°C; поток: 1,2 мл/мин.; подвижная фаза А: вода (+ 0,1% трифторуксусной кислоты). Подвижная фаза В: ацетонитрил (+ 0,1% трифторуксусной кислоты). Градиент: от 5% до 100% В в течение 4 мин., с установлением равновесия 100% В в течение 0,5 мин., установление равновесия до 5% В в течение 1,5 мин.

[00242] **Способ I LC:** Аналитическая UPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Acquity UPLC-MS BEH C<sub>18</sub> (30 × 2,1 мм, размер частиц 1,7 мкм), изготовленной Waters (номер по каталогу: 186002349), и хроматографии с двойным градиентом от 1% до 99% подвижной фазы В в течение 1,2 минуты. Подвижная фаза А=вода (+ 0,05% трифторуксусной кислоты). Подвижная фаза В=ацетонитрил (+ 0,035% трифторуксусной кислоты). Скорость потока=1,5 мл/мин., объем вводимого образца=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

[00243] **Способ J LC:** Аналитическая UPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Acquity UPLC-MS BEH C<sub>18</sub> (50 × 2,1 мм, размер частиц 1,7 мкм), изготовленной Waters (номер по каталогу: 186002350), и хроматографии с двойным градиентом от 30% до 99% подвижной фазы В в течение 3,0 минуты. Подвижная фаза А=вода (+ 0,05% трифторуксусной кислоты). Подвижная фаза В=ацетонитрил (+ 0,035% трифторуксусной кислоты). Скорость потока=1,2 мл/мин., объем вводимого образца=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

[00244] **Способ К LC:** Аналитическая HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Kinetex EVO C<sub>18</sub> (4,6 × 50 мм, размер частиц 2,6 мкм), темп.: 45°C; поток: 2,0 мл/мин.; время выполнения: 4 мин. Подвижная фаза: исходная: 95% воды (+ 0,1% муравьиной кислоты) и 5% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты) линейный градиент до 95% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты) в течение 2,0 мин., затем удерживание при 95% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты) в течение 2,0 мин.

[00245] **Способ L LCMS:** Аналитическая HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки X-Terra MS C<sub>18</sub> (4,6 × 150 мм, размер частиц 5 мкм), температура: 40°C; поток: 1,5 мл/мин.; время выполнения: 10 мин. Подвижная фаза: исходная: 95% воды (+ 10 mM бикарбонат аммония) и 5% ацетонитрила, линейный градиент до 95% ацетонитрила в течение 6,5 мин., затем удерживание при 95% ацетонитрила в течение 3,5 мин.

[00246] **Способ М LC:** Аналитическая UPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Acquity UPLC-MS BEH C<sub>18</sub> (50 × 2,1 мм, размер частиц 1,7 мкм), изготовленной Waters (номер по каталогу: 186002350), и хроматографии с двойным градиентом от 50% до 99% подвижной фазы В в течение 3,0 минуты. Подвижная фаза А=вода (+ 0,05% трифторуксусной кислоты). Подвижная фаза В=ацетонитрил (+ 0,035% трифторуксусной кислоты). Скорость потока=1,2 мл/мин., объем вводимого образца=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

[00247] **Способ N LC:** Аналитическая UPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Acquity UPLC-MS BEH C<sub>18</sub> (50 × 2,1 мм, размер частиц 1,7 мкм), изготовленной Waters (номер по каталогу: 186002350), и хроматографии с двойным градиентом от 1% до 99% подвижной фазы В в течение 3,0 минуты. Подвижная фаза А=вода (0,05% формиата аммония). Подвижная фаза В=ацетонитрил. Скорость потока=1,2 мл/мин., объем вводимого образца=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

[00248] **Способ О LC:** Аналитическая HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Kinetex Polar C<sub>18</sub> (3,0 × 50 мм, размер частиц 2,6 мкм), темп.: 45°C; поток: 1,2 мл/мин.; время выполнения: 4 мин. Подвижная фаза: исходная: 95% воды (+ 0,1% муравьиной кислоты) и 5% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты), линейный градиент до 95% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты) в течение 3,0 мин., затем удерживание при 95% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты) в течение 1,0 мин.

[00249] **Способ Р LC:** Аналитическая UPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Acquity UPLC-MS BEH C<sub>18</sub> (100 × 2,1 мм, размер частиц 1,7 мкм), изготовленной Waters (номер по каталогу: 186002352), и хроматографии с двойным градиентом от 1% до 99% подвижной фазы В в течение 13,5 минуты. Подвижная фаза А=вода (+ 0,05% трифторуксусной кислоты). Подвижная фаза В=ацетонитрил (+ 0,035% трифторуксусной кислоты). Скорость потока=0,8 мл/мин., объем вводимого образца=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

[00250] **Способ Q LC:** Аналитическая HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Oпух Monolithic C<sub>18</sub> (50 × 4,6 мм), продаваемой Phenomenex (номер

по каталогу: СНО-7644), и хроматографии с двойным градиентом от 1% до 99% подвижной фазы В в течение 2,9 минуты. Подвижная фаза А=вода (+ 0,05% трифторуксусной кислоты). Подвижная фаза В=ацетонитрил (+ 0,035% трифторуксусной кислоты). Скорость потока=12 мл/мин., объем вводимого образца=50 мкл, и температура колонки=25°C.

[00251] **Способ R LC:** Аналитическая UPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Acquity UPLC-MS BEH C<sub>18</sub> (30 × 2,1 мм, размер частиц 1,7 мкм), изготовленной Waters (номер по каталогу: 186002349), и хроматографии с двойным градиентом от 30% до 99% подвижной фазы В в течение 1,0 минуты. Подвижная фаза А=вода (+ 0,05% трифторуксусной кислоты). Подвижная фаза В=ацетонитрил (+ 0,035% трифторуксусной кислоты). Скорость потока=1,2 мл/мин., объем вводимого образца=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

[00252] **Способ S LC:** Аналитическая UPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Acquity UPLC-MS BEH C<sub>18</sub> (30 × 2,1 мм, размер частиц 1,7 мкм), изготовленной Waters (номер по каталогу: 186002349), и хроматографии с двойным градиентом от 1% до 99% подвижной фазы В в течение 1,0 минуты. Подвижная фаза А=вода (+ 0,05% трифторуксусной кислоты). Подвижная фаза В=ацетонитрил (+ 0,035% трифторуксусной кислоты). Скорость потока=1,5 мл/мин., объем вводимого образца=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

[00253] **Способ T LC:** Аналитическая UPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Acquity UPLC-MS BEH C<sub>18</sub> (30 × 2,1 мм, размер частиц 1,7 мкм), изготовленной Waters (номер по каталогу: 186002349), и хроматографии с двойным градиентом от 50% до 99% подвижной фазы В в течение 1,0 минуты. Подвижная фаза А=вода (+ 0,05% трифторуксусной кислоты). Подвижная фаза В=ацетонитрил (+ 0,035% трифторуксусной кислоты). Скорость потока=1,2 мл/мин., объем вводимого образца=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

[00254] **Способ U LC:** Аналитическая UPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Acquity UPLC-MS BEH C<sub>18</sub> (30 × 2,1 мм, размер частиц 1,7 мкм), изготовленной Waters (номер по каталогу: 186002349), и хроматографии с двойным градиентом от 75% до 99% подвижной фазы В в течение 1,0 минуты. Подвижная фаза А=вода (+ 0,05% трифторуксусной кислоты). Подвижная фаза В=ацетонитрил (+ 0,035% трифторуксусной кислоты). Скорость потока=1,2 мл/мин., объем вводимого образца=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

[00255] **Способ V LC:** Аналитическая HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Kinetex EVO C<sub>18</sub> (2,1 × 50 мм, размер частиц 2,6 мкм), темп.: 45°C; поток: 1,0 мл/мин.; время выполнения: 1,5 мин. Подвижная фаза: исходная: 98% подвижной фазы А (10 мМ формиат аммония в воде: ацетонитрил, 95:5, рН 9) и 2% подвижной фазы В (ацетонитрил), линейный градиент до 98% ацетонитрила в течение 1,15 мин., затем удерживание при 98% ацетонитрила в течение 0,2 мин., затем возвращение до 98% воды и 10 мМ формиата аммония в течение 0,05 мин. и удерживание в течение 0,1 мин.

[00256] **Способ W LC:** Аналитическая HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Kinetex Polar C<sub>18</sub> (3,0 × 50 мм, размер частиц 2,6 мкм), темп.: 45°C; поток: 1,2 мл/мин.; время выполнения: 4 мин. Подвижная фаза: исходная: 95% воды (+ 0,1% муравьиной кислоты) и 5% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты), линейный градиент до 95% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты) в течение 3,0 мин., затем удерживание при 95% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты) в течение 1,0 мин.

[00257] **Способ X LC:** Аналитическая HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Kinetex Polar C<sub>18</sub> (3,0 × 50 мм, размер частиц 2,6 мкм), темп.: 45°C; поток: 1,2 мл/мин.; время выполнения: 5 мин. Подвижная фаза: исходная: 95% воды (+ 0,1% муравьиной кислоты) и 5% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты) линейный градиент до 95% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты) в течение 4,0 мин., затем удерживание при 95% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты) в течение 1,0 мин.

[00258] **Способ Y LC:** Аналитическая HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Luna C<sub>18</sub> (3,0 × 50 мм, размер частиц 3 мкм), темп.: 45°C; поток: 1,5 мл/мин.; время выполнения: 3,5 мин. Подвижная фаза: исходная: 95% воды (+ 0,1% муравьиной кислоты) и 5% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты), линейный градиент до 95% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты) в течение 1,3 мин., затем удерживание при 95% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты) в течение 2,2 мин.

[00259] **Способ Z LC:** Аналитическая HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Luna C<sub>18</sub> (3,0 × 50 мм, размер частиц 3 мкм), темп.: 45°C; поток: 1,5 мл/мин.; время выполнения: 2,5 мин. Подвижная фаза: исходная: 95% воды (+ 0,1% муравьиной кислоты) и 5% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты), линейный градиент до 95% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты) в течение 1,3 мин., затем удерживание при 95% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты) в течение 1,2 мин.

[00260] **Способ AA LC:** Аналитическая HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки SunFire<sub>18</sub> (4,6 × 75 мм, размер частиц 3,5 мкм), темп.: 45°C; поток: 1,5 мл/мин.; время выполнения: 6 мин. Подвижная фаза: исходная: 95% воды (+ 0,1% муравьиной кислоты) и 5% ацетонитрил (+ 0,1% муравьиной кислоты), линейный градиент до 95% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты) в течение 4,0 мин., затем удерживание при 95% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты) в течение 2,0 мин.

[00261] **Способ BB LC:** Аналитическая HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки XBridge C<sub>18</sub> (4,6 × 75 мм, размер частиц 5 мкм); поток: 1,5 мл/мин.; время выполнения: 6 мин. Подвижная фаза: исходная: 95% воды (+ 10 мМ бикарбонат аммония) и 5% ацетонитрила до 5% воды (+ 10 мМ бикарбонат аммония) и 95% ацетонитрила в течение 3 мин., затем удерживание при 95% ацетонитрила и 5% воды (+ 10 мМ бикарбонат аммония) в течение 3 мин.

[00262] **Способ CC LC:** Аналитическая GC с применением колонки Phenomenex ZB-1MS (0,25 × 30 мм, размер частиц 0,25 мкм); исходная темп. 50°C, изменение 20°C/мин. до 300°C и удерживание в течение 5 мин.

[00263] **Способ DD LC:** Аналитическая HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Merckmillipore Chromolith SpeedROD C<sub>18</sub> (50 × 4,6 мм) и с двойным градиентом от 5% до 100% подвижной фазы В в течение 12 минут. Подвижная фаза А=вода (+ 0,1% трифторуксусной кислоты). Подвижная фаза В=ацетонитрил (+ 0,1% трифторуксусной кислоты).

[00264] **Способ EE LC:** Аналитическая HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Kinetex EVO C<sub>18</sub> (4,6 × 50 мм, размер частиц 2,6 мкм), темп.: 45°C, поток: 2,0 мл/мин., время выполнения: 3 минуты. Условия подвижной фазы: исходная: 95% воды (+ 0,1% муравьиной кислоты) и 5% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты), линейный градиент до 95% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты) в течение 2,0 мин., затем удерживание при 95% ацетонитрила (+ 0,1% муравьиной кислоты) в течение 1,0 мин.

#### **Общий способ порошковой рентгеновской дифракции (XRPD)**

[00265] Порошковую рентгеновскую (XRPD) дифрактограмму регистрировали при комнатной температуре в непрерывном режиме с применением рентгеновского дифрактометра PANalytical Empyrean (Алмело, Нидерланды). Рентгеновское излучение получали с использованием медной трубки, работающей при 45 кВ и 40 мА. Детектор Pixel 1d применяли с антирассеивающей щелью P8. Оптика для дивергенции представляла собой Bragg Brentano High Definition (BBHD) с маской 10 мм, щелью для расхождения 1/8 и антирассеивающей щелью 1/2. В режиме непрерывного сканирования использовали размер шага 0,0131 градуса и время 13,77 секунды на шаг, интегрированные в диапазоне от 4 до 40 градусов два-тета. Образец порошка помещали в предназначенную зону кюветы с нулевым фоном и выравнивали предметным стеклом.

#### **Общий способ термогравиметрического анализа (TGA)**

[00266] TGA применяли для исследования присутствия остаточных растворителей в охарактеризованных партиях и определяли температуру, при которой происходит разложение образца. Если в следующих примерах не указано иное, данные TGA собирали на системе Mettler Toledo TGA/DSC 3+ STARe. Данные TGA для соединения 4 собирали с помощью прибора серии Discovery от TA Instruments с использованием системы TRIOS.

#### **Общий способ дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC)**

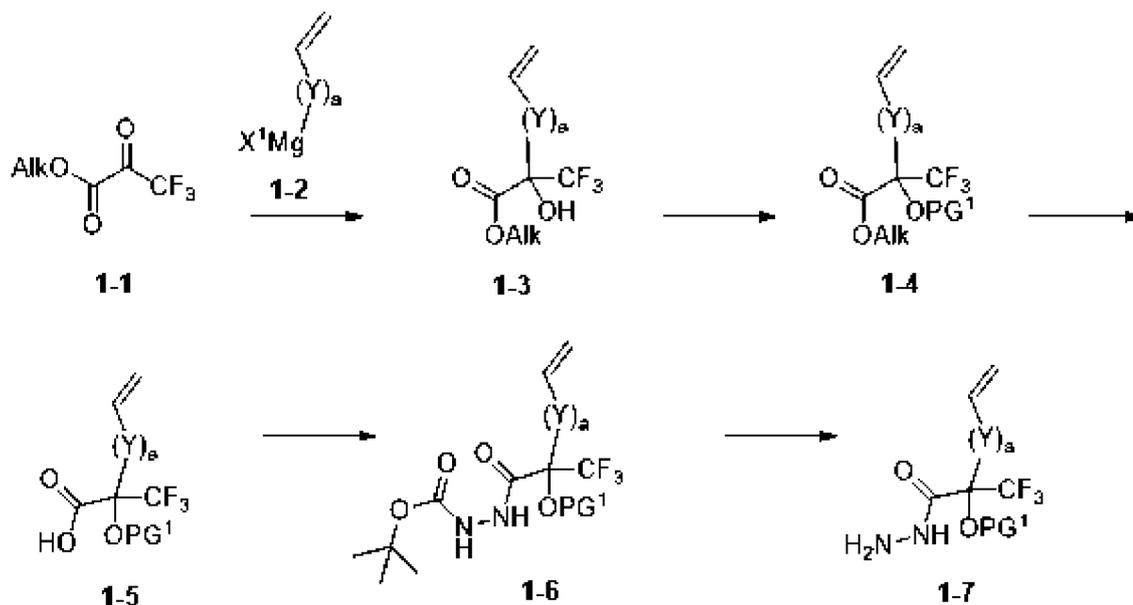
[00267] Если в следующих примерах не указано иное, точку плавления и точку стеклования измеряли с применением системы Mettler Toledo TGA/DSC 3+ STARe. Данные DSC для соединения 4 собирали с помощью прибора серии Discovery от TA Instruments с использованием системы TRIOS.

#### **Общие схемы синтеза**

[00268] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены способы получения соединений формул I, I', I'', Ia, Ia', IIa, IIa', IIb, IIb', IIc, IIc', IId, IId', IIe, IIe', IIg, IIg', IIh, IIh', соединений 1-213, соединений 214-222, их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей данных соединений и дейтерированных производных и промежуточных соединений для получения любого из вышеуказанных. В некоторых вариантах осуществления следующих схем и примеров при

каждом атоме азота и кислорода необязательно, в дополнение или вместо указанного переменного заместителя, может содержаться одна или более защитных групп, выбранных из ряда защитных групп, раскрытых в данном документе. В некоторых вариантах осуществления следующих схем и примеров каждое соединение может быть заменено его дейтерированным производным.

**Схема 1:**

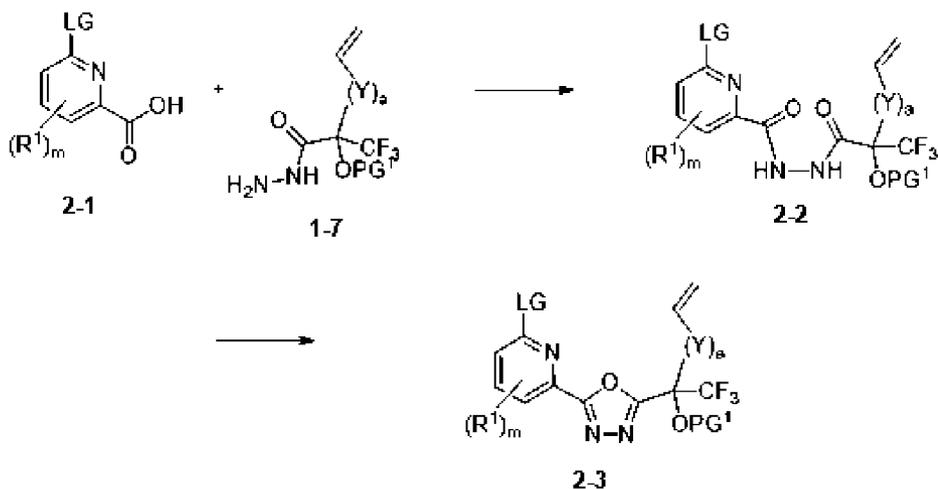


[00269] **Схема 1** относится к способам получения промежуточного соединения формулы **1-7** из соединения формулы **1-1**. **Alk** выбран из линейных или разветвленных  $C_1$ - $C_6$ алкильных групп.  $X^1$  выбран из галогенов, таких как Cl, I или Br.  $PG^1$  выбрана из подходящих защитных групп для атома кислорода, таких как бензильные и силильные фрагменты (например, TBDPS, TBS и TMS). **a** представляет собой целое число, выбранное из 2, 3, 4 и 5. **Y** является таким, как определено для формулы **I** выше.

[00270] Для осуществления реакции соединения формулы **1-1** с соединением формулы **1-2** с образованием соединения формулы **1-3** можно применять любые подходящие условия реакции по типу присоединения Гриньяра. Например, реакция присоединения Гриньяра соединения формулы **1-1** с соединением формулы **1-2** может быть проведена в  $Et_2O$  при  $-78^\circ C$  с последующим добавлением 1 н. водного раствора HCl с получением соединения формулы **1-3**. Превращение соединения формулы **1-3** в соединение формулы **1-4** может быть выполнено с помощью любой подходящей процедуры введения защитной группы для атома кислорода. Превращение сложного эфира формулы **1-4** в карбоновую кислоту формулы **1-5** может быть выполнено с помощью любых подходящих условий гидролиза. Например, превращение карбоновой кислоты формулы **1-5** в соединение формулы **1-6** может быть выполнено путем осуществления реакции соединения формулы **1-5** с  $NATU$  и  $Et_3N$  в DMF с последующим добавлением *трет*-бутил-*N*-аминокарбамата. Для превращения карбамата формулы **1-6** в гидразид формулы **1-7** можно применять любые подходящие условия гидролиза. Например, соединение формулы **1-7**

может быть получено путем осуществления реакции соединения формулы **1-6** с HCl в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при температуре окружающей среды.

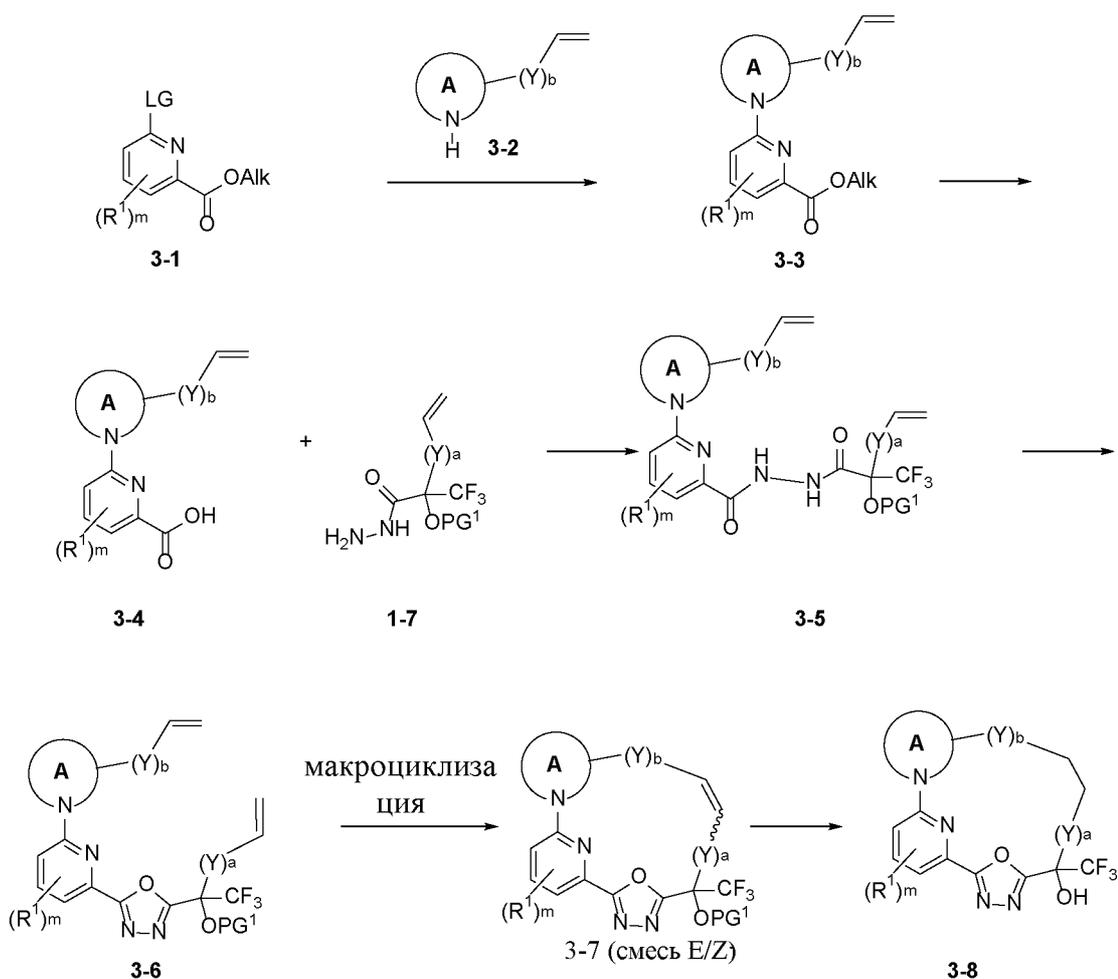
**Схема 2:**



[00271] **Схема 2** относится к способам получения промежуточного соединения формулы **2-3** из соединения формулы **2-1**. **LG** выбрана из галогена и уходящих групп на основе кислорода, таких как OTf и OTs. **PG<sup>1</sup>** выбрана из подходящих защитных групп для атома кислорода, таких как бензильные и силильные фрагменты (например, TBDPS, TBS и TMS). **a** представляет собой целое число, выбранное из 2, 3, 4 и 5. **R<sup>1</sup>**, **m** и **Y** являются такими, как определено для формулы **I** выше.

[00272] Для получения соединения формулы **2-3** из соединения формулы **2-1** и соединения формулы **1-7** можно применять любые подходящие условия образования амидной связи. Например, соединение формулы **2-1** можно вводить в реакцию с CDI в ацетонитриле и DMF с последующим добавлением соединения формулы **1-7** с получением соединения формулы **S2-2**. Соединение формулы **2-2** может быть преобразовано в соединение формулы **2-3** с применением любых условий, подходящих для образования оксадиазола. Например, соединение формулы **2-2** можно вводить в реакцию с DIPEA в ацетонитриле с последующим добавлением *n*-толуолсульфонилхлорида с получением оксадиазола формулы **2-3**.

## Схема 3:

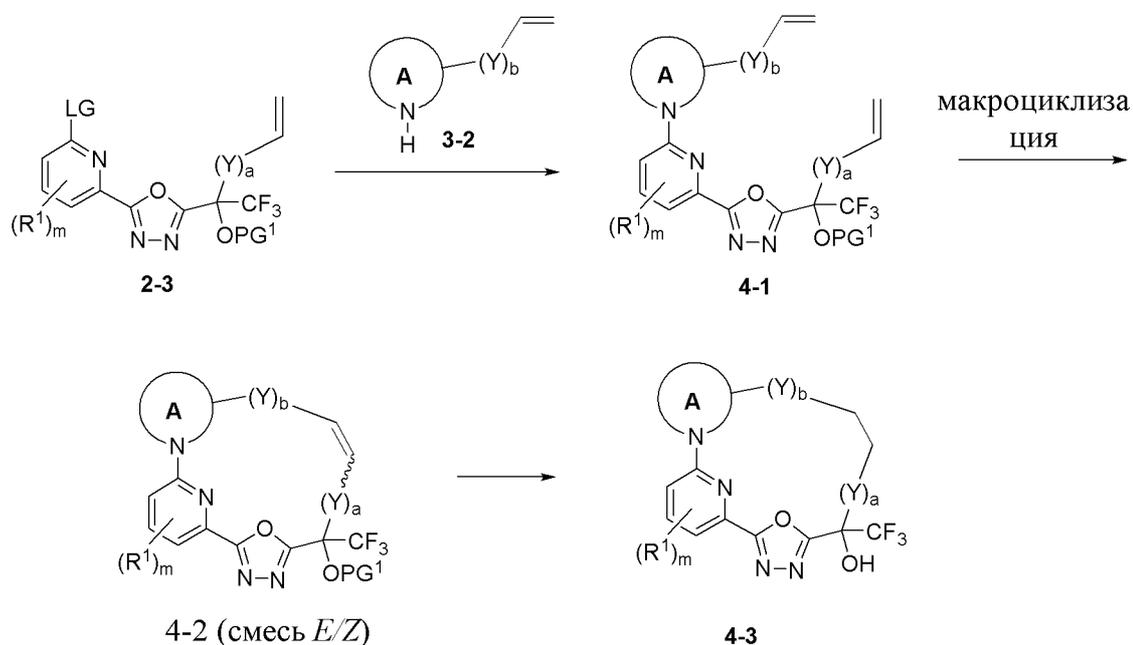


[00273] **Схема 3** относится к способам получения соединения формулы **3-8** из соединения формулы **3-1**. **Alk** выбран из линейных или разветвленных  $C_1$ - $C_6$ алкильных групп. **LG** выбрана из галогена и уходящих групп на основе кислорода, таких как OTf и OTs. **PG<sup>1</sup>** выбрана из подходящих защитных групп для атома кислорода, таких как бензильные и силильные фрагменты (например, TBDPS, TBS и TMS). **a** представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3 и 4, и **b** представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 и 4 при условии, что **a+b** не превышает 5. **Кольцо А**, **R<sup>1</sup>**, **m** и **Y** являются такими, как определено для формулы **I** выше.

[00274] Реакция соединения формулы **3-1** с соединением формулы **3-2** с получением соединения формулы **3-3** может быть выполнена с помощью любых подходящих условий замещения в ароматическое ядро. Превращение сложного эфира формулы **3-3** в карбоновую кислоту формулы **3-4** может быть выполнено с помощью любых подходящих условий гидролиза. Соединение формулы **3-5** может быть получено из соединения формулы **3-4** и соединения формулы **1-7** с применением любых подходящих условий образования амидной связи. Соединение формулы **3-5** может быть преобразовано в соединение формулы **3-6** с применением любых условий, подходящих для образования оксадиазола. Например,

соединение формулы **3-5** можно вводить в реакцию с DIPEA в ацетонитриле с последующим добавлением *n*-толуолсульфонилхлорида с получением оксадиазола формулы **3-6**. Макроциклизация соединения формулы **3-6** может быть выполнена с помощью любых подходящих условий реакции метатезиса с замыканием кольца. Например, соединение формулы **3-6** можно вводить в реакцию в присутствии катализатора Граббса 2-го поколения в DCE с получением макроцикла формулы **3-7** в виде смеси *E/Z*-изомеров (обозначено с помощью связи  $\sim$ ). Превращение ненасыщенного соединения формулы **3-7** в макроцикл формулы **3-8** может быть выполнено с применением любой подходящей процедуры восстановления олефина и удаления защитной группы со спиртовой группы.

#### Схема 4:

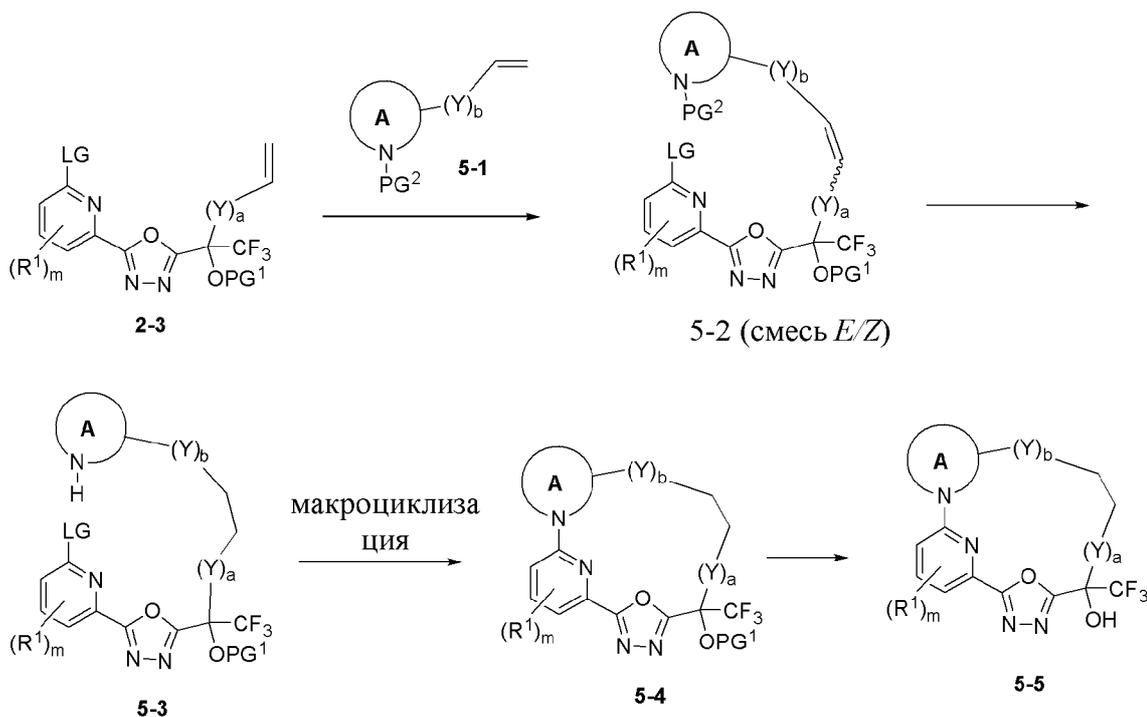


[00275] **Схема 4** относится к способам получения соединения формулы **4-3** из соединения формулы **2-3**. LG выбрана из галогена и уходящих групп на основе кислорода, таких как OTf и OTs. PG<sup>1</sup> выбрана из подходящих защитных групп для атома кислорода, таких как бензильные и силильные фрагменты (например, TBDPS, TBS и TMS). Каждый из **a** и **b** представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3 и 4, при условии что **a+b** не превышает 5. Кольцо **A**, **R<sup>1</sup>**, **m** и **Y** являются такими, как определено для формулы **I** выше.

[00276] Реакция соединения формулы **2-3** с соединением формулы **3-2** с получением соединения формулы **4-1** может быть выполнена с помощью любых подходящих условий замещения в ароматическое ядро. Макроциклизация соединения формулы **4-1** с получением соединения формулы **4-2** может быть выполнена с помощью любых подходящих условий реакции метатезиса с замыканием кольца. Например, соединение формулы **4-1** можно

вводить в реакцию в присутствии катализатора Чжана 1В в DCE с получением макроцикла формулы 4-2 в виде смеси *E/Z*-изомеров (обозначено с помощью связи  $\overset{\curvearrowright}{\sim}$ ). Превращение ненасыщенного соединения формулы 4-2 в макроцикл формулы 4-3 может быть выполнено с применением любой подходящей процедуры восстановления олефина и удаления защитной группы со спиртовой группы.

**Схема 5:**

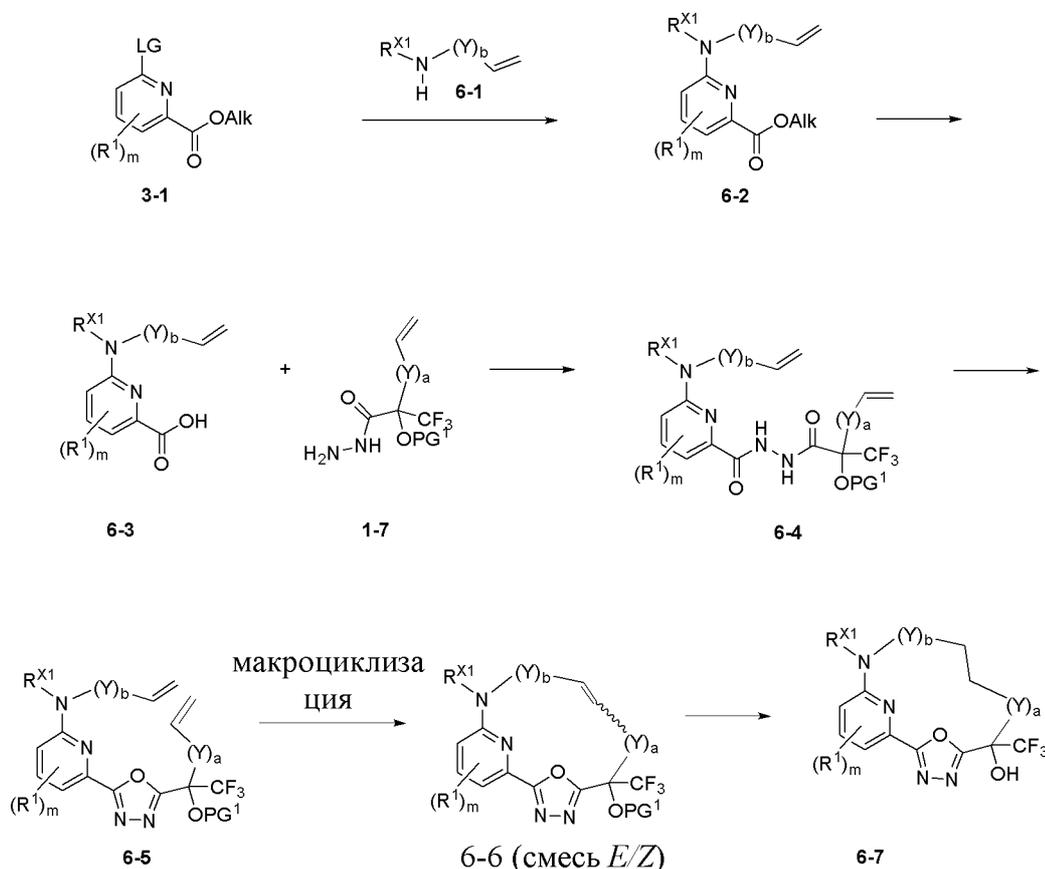


[00277] **Схема 5** относится к способам получения соединения формулы 5-5 из соединения формулы 2-3.  $LG$  выбрана из галогена и уходящих групп на основе кислорода, таких как  $OTf$  и  $OTs$ .  $PG^1$  выбрана из подходящих защитных групп для атома кислорода, таких как бензильные и силильные фрагменты (например,  $TBDPS$ ,  $TBS$  и  $TMS$ ).  $PG^2$  выбрана из подходящих защитных групп для атома азота, таких как  $Boc$  и  $Fmoc$ . Каждый из  $a$  и  $b$  представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3 и 4, при условии что  $a+b$  не превышает 5. Кольцо  $A$ ,  $R^1$ ,  $m$  и  $Y$  являются такими, как определено для формулы I выше.

[00278] Реакция соединения формулы 2-3 с соединением формулы 5-1 с получением соединения формулы 5-2 может быть выполнена при любых условиях перекрестного метатезиса. Например, соединение формулы 2-3, содержащее концевой олефин, можно вводить в реакцию с соединением формулы 5-1, содержащим концевой олефин, в присутствии катализатора Граббса 2-го поколения в DCE с получением продукта перекрестного метатезиса с формулой 5-2. Превращение ненасыщенного соединения формулы 5-2 в соединение формулы 5-3 может быть выполнено с применением любой подходящей процедуры восстановления олефина и удаления защитной группы для амина. Макроциклизация соединения формулы 5-3 с получением соединения формулы 5-4 может

быть выполнена с помощью любых подходящих условий замещения в ароматическое ядро. Превращение соединения формулы **5-4** в спирт формулы **5-5** может быть выполнено с применением любой подходящей процедуры удаления защитной группы со спиртовой группы.

**Схема 6:**

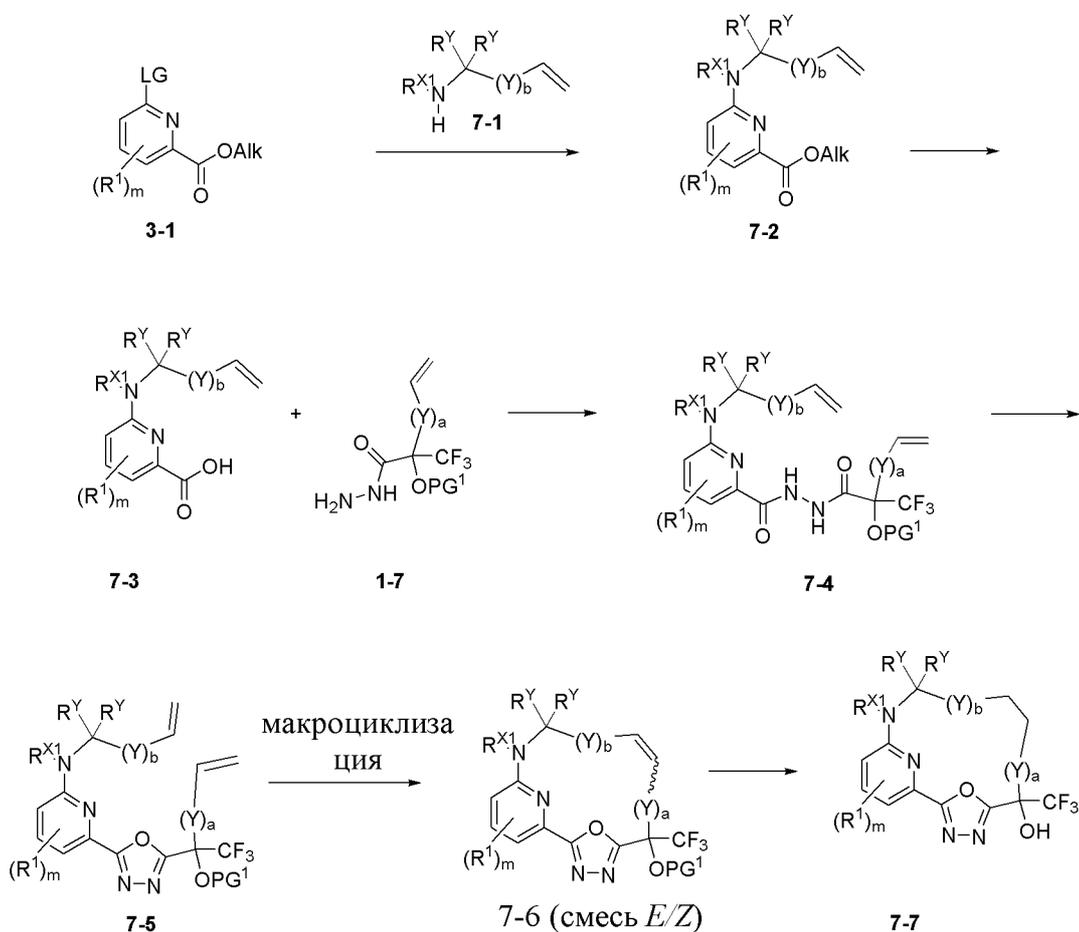


[00279] **Схема 6** относится к способам получения соединения формулы **6-7** из соединения формулы **3-1**. **Alk** выбран из линейных или разветвленных  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильных групп. **LG** выбрана из галогена и уходящих групп на основе кислорода, таких как  $\text{OTf}$  и  $\text{OTs}$ . **PG<sup>1</sup>** выбрана из подходящих защитных групп для атома кислорода, таких как бензильные и силильные фрагменты (например,  $\text{TBDPS}$ ,  $\text{TBS}$  и  $\text{TMS}$ ). Каждый из **a** и **b** представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3 и 4, при условии что **a+b** не превышает 5. **R<sup>1</sup>**, **m**, **Y** и **R<sup>X1</sup>** являются такими, как определено для формулы **I** выше.

[00280] Реакция соединения формулы **3-1** с соединением формулы **6-1** с получением соединения формулы **6-2** может быть выполнена с помощью любых подходящих условий замещения в ароматическое ядро. Превращение сложного эфира формулы **6-2** в карбоновую кислоту формулы **6-3** может быть выполнено с помощью любых подходящих условий гидролиза. Соединение формулы **6-4** может быть получено из соединения формулы **6-3** и соединения формулы **1-7** с применением любых подходящих условий образования амидной связи. Соединение формулы **6-4** может быть преобразовано в соединение формулы **6-5** с

применением любых условий, подходящих для образования оксадиазола. Например, соединение формулы **6-4** можно вводить в реакцию с DIEA в ацетонитриле с последующим добавлением *n*-толуолсульфонилхлорида с получением оксадиазола формулы **6-5**. Макроциклизация соединения формулы **6-5** с получением соединения формулы **6-6** может быть выполнена с помощью любых подходящих условий реакции метатезиса с замыканием кольца. Например, соединение формулы **6-5** можно вводить в реакцию в присутствии катализатора Чжана 1В в DCE с получением макроцикла формулы **6-6** в виде смеси *E/Z*-изомеров (обозначено с помощью связи  $\text{---}$ ). Превращение ненасыщенного соединения формулы **6-6** в макроцикл формулы **6-7** может быть выполнено с применением любой подходящей процедуры восстановления олефина и удаления защитной группы со спиртовой группы.

Схема 7:

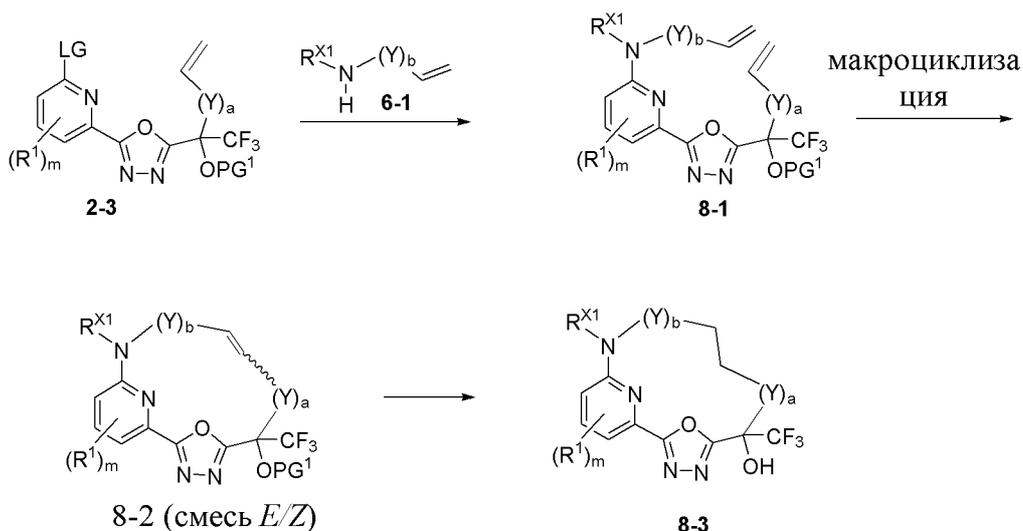


[00281] **Схема 7** относится к способам получения соединения формулы **7-7** из соединения формулы **3-1**. **Alk** выбран из линейных или разветвленных  $C_1$ - $C_6$ алкильных групп. **LG** выбрана из галогена и уходящих групп на основе кислорода, таких как OTf и OTs. **PG** выбрана из подходящих защитных групп для атома кислорода, таких как бензильные и силильные фрагменты (например, TBDPS, TBS и TMS). Каждый из **a** и **b**

представляет собой целое число, независимо выбранное из 0, 1, 2 и 3, при условии что  $a+b$  не превышает 4.  $R^1$ ,  $m$ ,  $Y$ ,  $R^{X1}$  и  $R^Y$  являются такими, как определено для формулы I выше.

[00282] Реакция соединения формулы 3-1 с соединением формулы 7-1 с получением соединения формулы 7-2 может быть выполнена с помощью любых подходящих условий замещения в ароматическое ядро. Превращение сложного эфира формулы 7-2 в карбоновую кислоту формулы 7-3 может быть выполнено с помощью любых подходящих условий гидролиза. Соединение формулы 7-4 может быть получено из соединения формулы 7-3 и соединения формулы 1-7 с применением любых подходящих условий образования амидной связи. Соединение формулы 7-4 может быть преобразовано в соединение формулы 7-5 с применением любых условий, подходящих для образования оксадиазола. Например, соединение формулы 7-4 можно вводить в реакцию с DIEA в ацетонитриле с последующим добавлением *n*-толуолсульфонилхлорида с получением оксадиазола формулы 7-5. Макроциклизация соединения формулы 7-5 с получением соединения формулы 7-6 может быть выполнена с помощью любых подходящих условий реакции метатезиса с замыканием кольца. Например, соединение формулы 7-5 можно вводить в реакцию в присутствии катализатора Чжана 1В в DCE с получением макроцикла формулы 7-6 в виде смеси *E/Z*-изомеров (обозначено с помощью связи  $\text{---}$ ). Превращение ненасыщенного соединения формулы 7-6 в макроцикл формулы 7-7 может быть выполнено с применением любой подходящей процедуры восстановления олефина и удаления защитной группы со спиртовой группы.

### Схема 8:

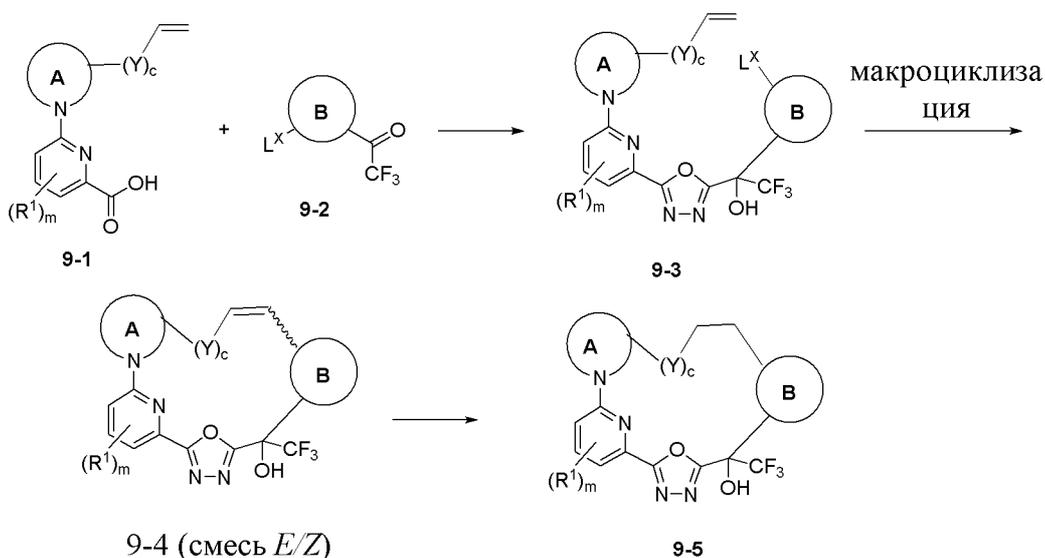


[00283] Схема 8 относится к способам получения соединения формулы 8-3 из соединения формулы 2-3. LG выбрана из галогена и уходящих групп на основе кислорода, таких как OTf и OTs. PG<sup>1</sup> выбрана из подходящих защитных групп для атома кислорода,

таких как бензильные и силильные фрагменты (например, TBDPS, TBS и TMS). Каждый из **a** и **b** представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3 и 4, при условии что **a+b** не превышает 5. **R<sup>1</sup>**, **m**, **Y** и **R<sup>X1</sup>** являются такими, как определено для формулы **I** выше.

[00284] Реакция соединения формулы **2-3** с соединением формулы **6-1** с получением соединения формулы **8-1** может быть выполнена с помощью любых подходящих условий замещения в ароматическое ядро. Например, соединение формулы **2-3** можно вводить в реакцию с DIEA в ацетонитриле и нагревать с получением соединения формулы **8-1**. Макроциклизация соединения формулы **8-1** с получением соединения формулы **8-2** может быть выполнена с помощью любых подходящих условий реакции метатезиса с замыканием кольца. Например, соединение формулы **8-1** можно вводить в реакцию в присутствии катализатора Чжана 1В в DCE с получением макроцикла формулы **8-2** в виде смеси *E/Z*-изомеров (обозначено с помощью связи  $\sim$ ). Превращение ненасыщенного соединения формулы **8-2** в макроцикл формулы **8-3** может быть выполнено с применением любой подходящей процедуры восстановления олефина и удаления защитной группы со спиртовой группы.

**Схема 9:**

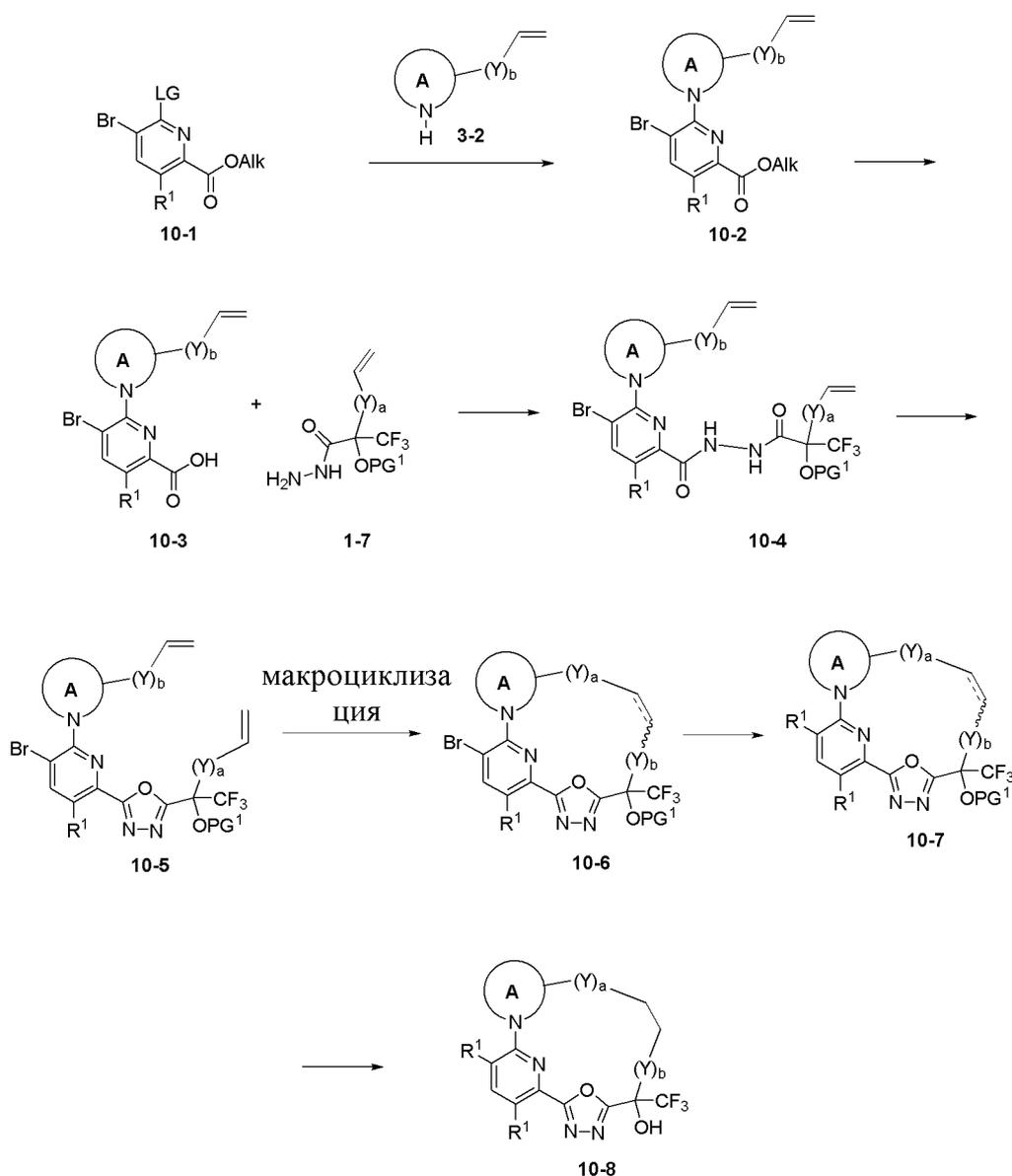


[00285] **Схема 9** относится к способам получения соединения формулы **9-5** из соединения формулы **9-1**. **L<sup>X</sup>** выбран из галогенов, таких как Cl, I или Br. **c** представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3 и 4. **Кольцо А**, **Кольцо В**, **R<sup>1</sup>**, **m** и **Y** являются такими, как определено для формулы **I** выше.

[00286] Реакция соединения формулы **9-1** с соединением формулы **9-2** с получением соединения формулы **9-3** может быть выполнена с помощью любых подходящих условий образования оксадиазола. Например, соединение формулы **9-2** можно вводить в реакцию с (*N*-изоцианоимино)трифенилфосфором в DCM с последующим добавлением по каплям

соединения формулы **9-1** с получением соединения формулы **9-3**. Макроциклизация соединения формулы **9-3** с получением соединения формулы **9-4** может быть выполнена с помощью любых подходящих катализируемых палладием условий реакции сочетания олефинов. Например, соединение формулы **9-3** в ацетонитриле можно вводить в реакцию с *трис-о*-толилфосфаном и  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  с последующим добавлением триэтиламина с получением макроцикла формулы **9-4** в виде смеси изомеров *E/Z* (обозначено с помощью связи  $\sim$ ). Превращение ненасыщенного соединения формулы **9-4** в макроцикл формулы **9-5** может быть выполнено с применением любой подходящей процедуры восстановления олефина.

**Схема 10:**

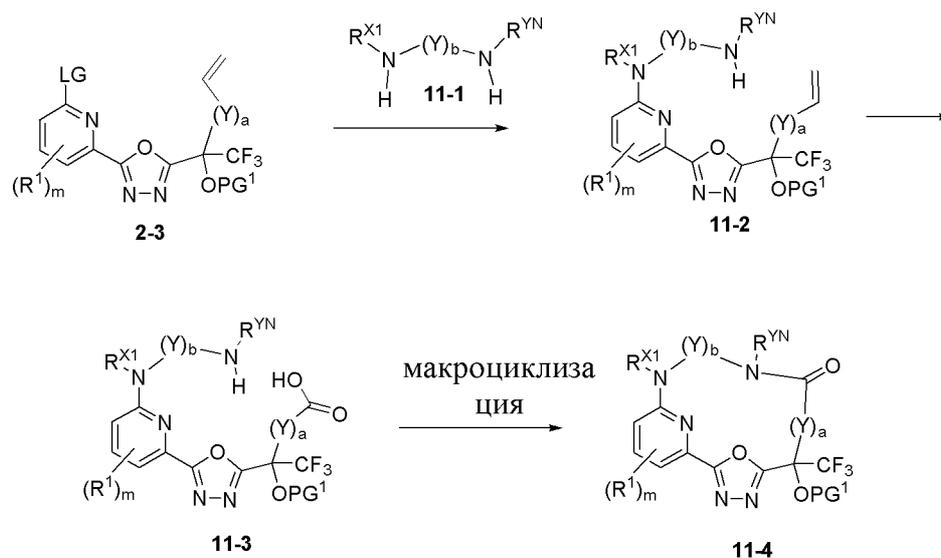


[00287] **Схема 10** относится к способам получения соединения формулы **10-8** из соединения формулы **10-1**. Alk выбран из линейных или разветвленных C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильных

групп. **LG** выбрана из галогена и уходящих групп на основе кислорода, таких как OTf и OTs. Каждый из **a** и **b** представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3 и 4, при условии что **a+b** не превышает 5. Кольцо **A**, **R<sup>1</sup>** и **Y** являются такими, как определено для формулы **I** выше.

[00288] Реакция соединения формулы **10-1** с соединением формулы **3-2** с получением соединения формулы **10-2** может быть выполнена с помощью любых подходящих условий замещения в ароматическое ядро. Например, соединение формулы **10-1** можно вводить в реакцию с соединением формулы **3-2** и DIEA в ацетонитриле с получением соединения формулы **10-2**. Превращение сложного эфира формулы **10-2** в карбоновую кислоту формулы **10-3** может быть выполнено с помощью любых подходящих условий гидролиза. Соединение формулы **10-4** может быть получено из соединения формулы **10-3** и соединения формулы **1-7** с применением любых подходящих условий образования амидной связи. Соединение формулы **10-4** может быть преобразовано в соединение формулы **10-5** с применением любых условий, подходящих для образования оксадиазола. Например, соединение формулы **10-4** можно вводить в реакцию с DIEA в ацетонитриле с последующим добавлением *n*-толуолсульфонилхлорида с получением оксадиазола формулы **10-5**. Макроциклизация соединения формулы **10-5** с получением соединения формулы **10-6** может быть выполнена с помощью любых подходящих условий реакции метатезиса с замыканием кольца. Например, соединение формулы **10-5** можно вводить в реакцию в присутствии катализатора Чжана 1В в DCE с получением макроцикла формулы **10-6** в виде смеси *E/Z*-изомеров (обозначено с помощью связи  $\text{---}^{\text{---}}$ ). Превращение соединения формулы **10-7** в соединение формулы **10-8** может быть выполнено с помощью любых подходящих условий замещения в ароматическое ядро. Превращение ненасыщенного соединения формулы **10-7** в макроцикл формулы **10-8** может быть выполнено с применением любой подходящей процедуры восстановления олефина и удаления защитной группы со спиртовой группы.

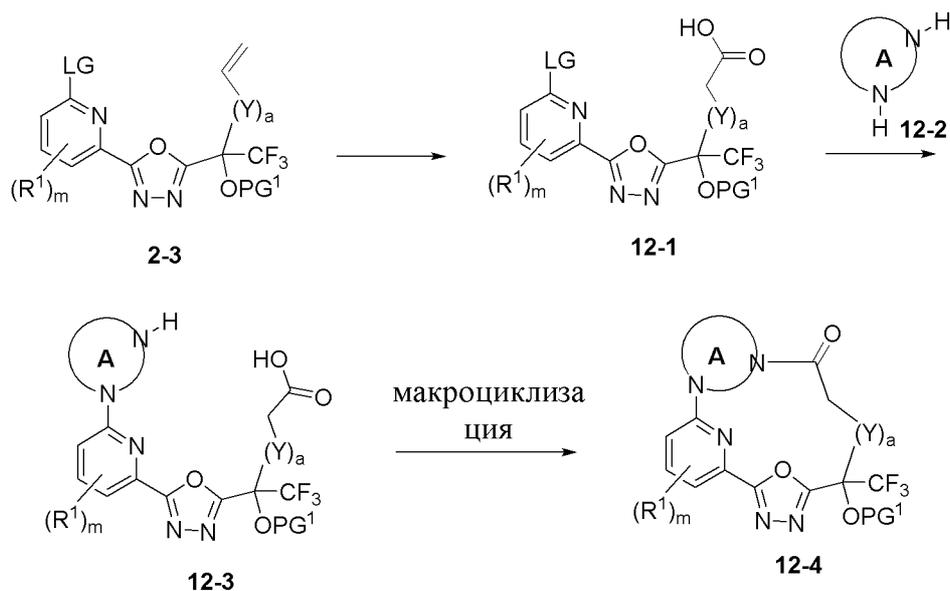
Схема 11:



[00289] **Схема 11** относится к способам получения соединения формулы **11-4** из соединения формулы **2-3**. **LG** выбрана из галогена и уходящих групп на основе кислорода, таких как OTf и OTs. **PG<sup>1</sup>** выбрана из подходящих защитных групп для атома кислорода, таких как бензильные и силильные фрагменты (например, TBDPS, TBS и TMS). Каждый из **a** и **b** представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3 и 4, при условии что **a+b** не превышает 5. **R<sup>1</sup>**, **m**, **Y**, **R<sup>X1</sup>** и **R<sup>YN</sup>** являются такими, как определено для формулы **I** выше.

[00290] Реакция соединения формулы **2-3** с соединением формулы **11-1** с получением соединения формулы **11-2** может быть выполнена с помощью любых подходящих условий замещения в ароматическое ядро. Например, соединение формулы **2-3** и соединение формулы **11-1** можно вводить в реакцию в DMSO в присутствии тепла с получением соединения формулы **11-2**. Превращение соединения формулы **11-2**, содержащего концевой олефин, в карбоновую кислоту формулы **11-3** может быть выполнено с помощью любых условий окислительного расщепления. Например, соединение формулы **11-2** можно вводить в реакцию в смеси диоксана и воды в присутствии тетраоксида осмия и перйодата натрия с получением соединения формулы **11-3**. Макроциклизация соединения формулы **11-3** с получением соединения формулы **11-4** может быть выполнена с помощью любых подходящих условий образования амидной связи. Например, соединение формулы **11-3** можно вводить в реакцию в DMF с IDEA с последующим добавлением NATU с получением соединения формулы **11-4**.

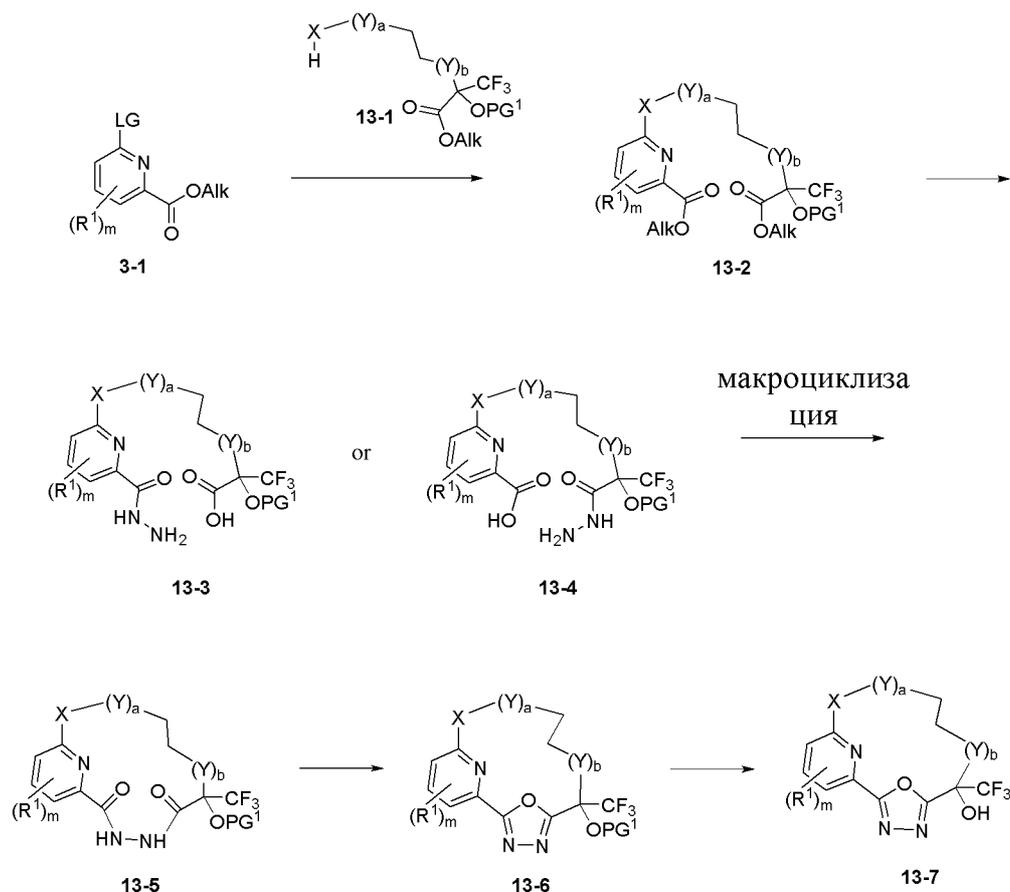
Схема 12:



[00291] **Схема 12** относится к способам получения соединения формулы **12-4** из соединения формулы **2-3**. **LG** выбрана из галогена и уходящих групп на основе кислорода, таких как OTf и OTs. **PG<sup>1</sup>** выбрана из подходящих защитных групп для атома кислорода, таких как бензильные и силильные фрагменты (например, TBDPS, TBS и TMS). **a** представляет собой целое число, выбранное из 3, 4, 5 и 6. **Кольцо А**, **R<sup>1</sup>**, **m** и **Y** являются такими, как определено для формулы **I** выше.

[00292] Превращение соединения формулы **2-3**, содержащего конечной олефин, в карбоновую кислоту формулы **12-1** может быть выполнено с помощью любых подходящих окислительных условий. Например, соединение формулы **2-3** может быть превращено в спирт посредством гидроборирования/окисления с последующим окислением спирта в карбоновую кислоту с получением соединения формулы **12-1**. Реакция соединения формулы **12-1** с соединением формулы **12-2** с получением соединения формулы **12-3** может быть выполнена с помощью любых подходящих условий замещения в ароматическое ядро. Например, соединение формулы **12-1** можно вводить в реакцию с соединением формулы **12-2** и диизопропилэтиламином при микроволновой обработке с получением соединения формулы **12-3**. Макроциклизация соединения формулы **12-3** с получением соединения формулы **12-4** может быть выполнена с помощью любых подходящих условий образования амидной связи. Например, соединение формулы **12-3** можно вводить в реакцию с DIEA в DMF с последующим добавлением NATU с получением соединения формулы **12-4**.

Схема 13:

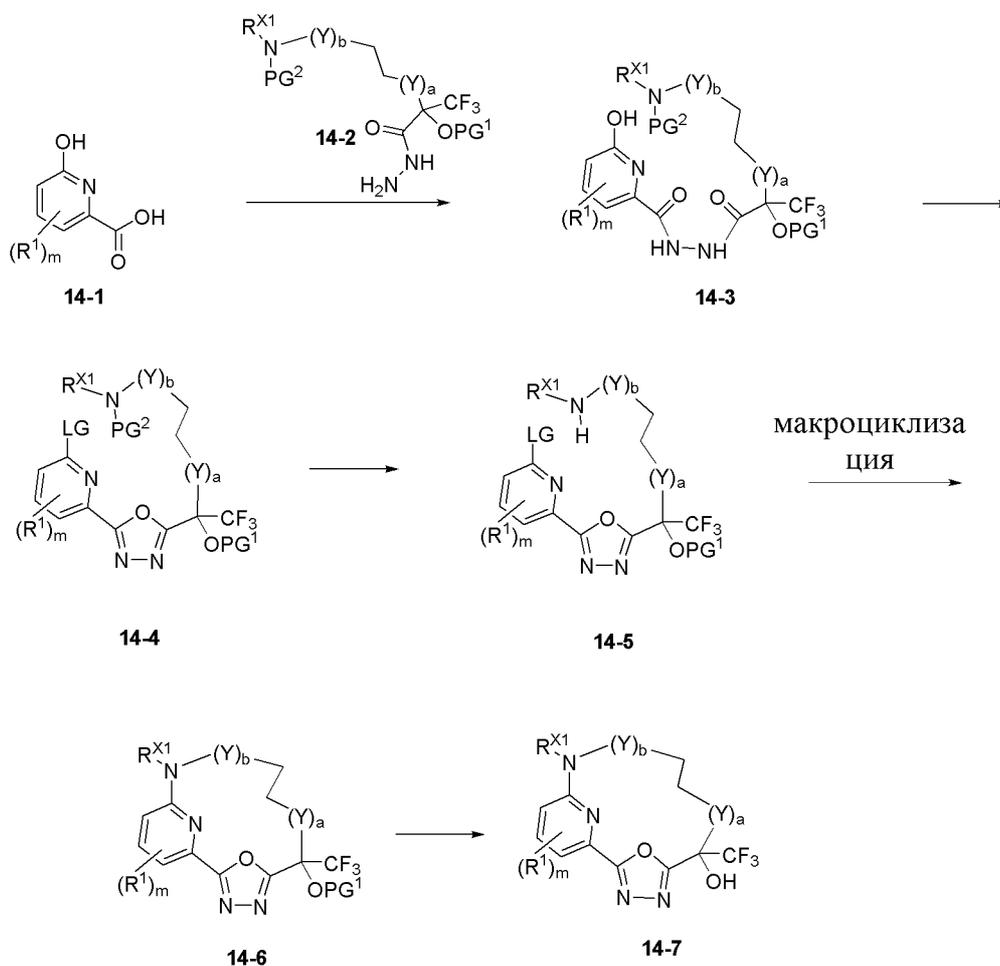


[00293] **Схема 13** относится к способам получения соединения формулы **13-7** из соединения формулы **3-1**. Каждый **Alk** независимо выбран из линейных или разветвленных  $C_1$ - $C_6$ алкильных групп. **LG** выбрана из галогена и уходящих групп на основе кислорода, таких как OTf и OTs. **PG** выбрана из подходящих защитных групп для атома кислорода, таких как бензильные и силильные фрагменты (например, TBDPS, TBS и TMS). Каждый из **a** и **b** представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3 и 4, при условии что **a+b** не превышает 5. **R<sup>1</sup>**, **m**, **X**, **Y**, **R<sup>X1</sup>** и **R<sup>Y</sup>** являются такими, как определено для формулы **I** выше.

[00294] Реакция соединения формулы **3-1** с соединением формулы **13-1** с получением соединения формулы **13-2** может быть выполнена с помощью любых подходящих условий замещения в ароматическое ядро. Например, соединение формулы **3-1** и соединение формулы **13-1** можно перемешать в ацетонитриле с последующим добавлением по каплям диизопропилэтиламина и нагреванием с получением соединения формулы **13-2**. Превращение сложного диэфира формулы **13-2** в карбоновую кислоту формулы **13-3** или формулы **13-4** может быть выполнено с помощью любых подходящих условий гидролиза с последующими подходящими условиями образования амидной связи. Например, соединение формулы **13-2** можно вводить в реакцию с моногидратом гидразина в метаноле с получением соединения формулы **13-3** или формулы **13-4**. Превращение соединения формулы **13-3** или формулы **13-4** в соединение формулы **13-5** может быть

выполнено с помощью любых подходящих условий образования амидной связи. Превращение соединения формулы **13-5** в соединение формулы **13-6** может быть выполнено с применением любых подходящих условий образования оксадиазола. Например, соединение формулы **13-5** можно вводить в реакцию с *N,N*-диизопропилэтиламином в ацетонитриле с последующим добавлением 4-метилбензолсульфонилхлорида с получением оксадиазола формулы **13-6**. Превращение соединения формулы **13-6** в спирт формулы **13-7** может быть выполнено с помощью любой подходящей процедуры удаления защитной группы со спиртовой группы.

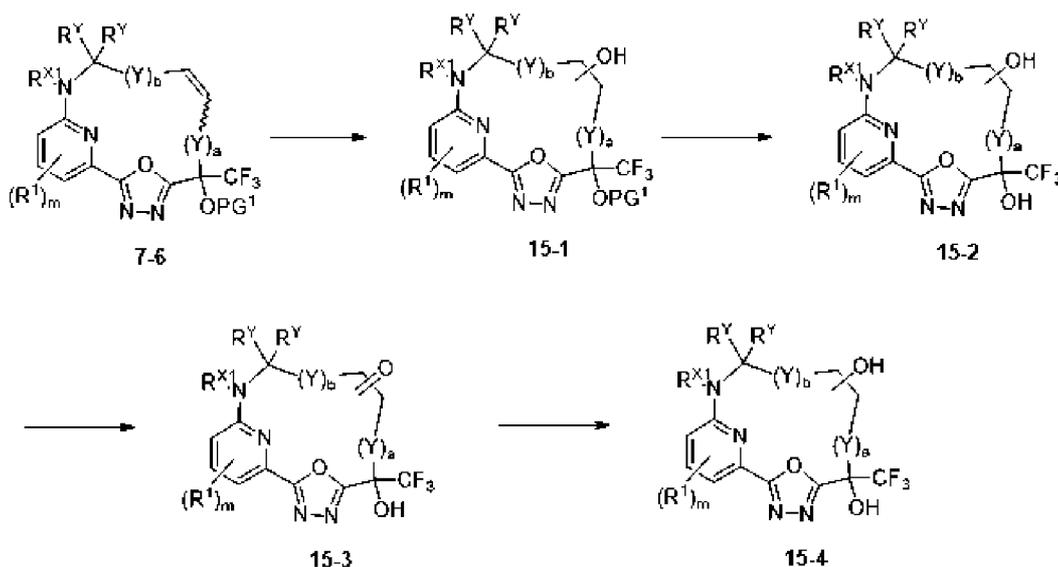
**Схема 14:**



[00295] **Схема 14** относится к способам получения соединения формулы **14-7** из соединения формулы **14-1**. **LG** выбрана из галогена и уходящих групп на основе кислорода, таких как OTf и OTs. **PG<sup>1</sup>** выбрана из подходящих защитных групп для атома кислорода, таких как бензильные и силильные фрагменты (например, TBDPS, TBS и TMS). **PG<sup>2</sup>** выбрана из подходящих защитных групп для атома азота, таких как Boc и Fmoc. Каждый из **a** и **b** представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3 и 4, при условии что **a+b** не превышает 5. **R<sup>1</sup>**, **m**, **X**, **Y** и **R<sup>X1</sup>** являются такими, как определено для формулы **I** выше.

[00296] Реакция соединения формулы **14-1** с соединением формулы **14-2** с получением соединения формулы **14-3** может быть выполнена с помощью любых подходящих условий образования амидной связи. Превращение соединения формулы **14-3** в соединение формулы **14-4** может быть выполнено с помощью любой подходящей процедуры превращения спирта в уходящую группу. Например, соединение формулы **14-3** можно вводить в реакцию с трифенилфосфином, затем с 2,2,2-трихлорацетонитрилом в безводном THF с получением соединения формулы **14-4**. Превращение соединения формулы **14-4** в соединение формулы **14-5** может быть выполнено с помощью любых подходящих условий удаления защитной группы для амина. Макроциклизация соединения формулы **14-5** с получением соединения формулы **14-6** может быть выполнена с помощью любых подходящих условий замещения в ароматическое ядро. Например, соединение формулы **14-5** можно вводить в реакцию с TFA в DCM с получением соединения формулы **14-6**. Превращение соединения формулы **14-6** в спирт формулы **14-7** может быть выполнено с помощью любой подходящей процедуры удаления защитной группы со спиртовой группы.

**Схема 15:**

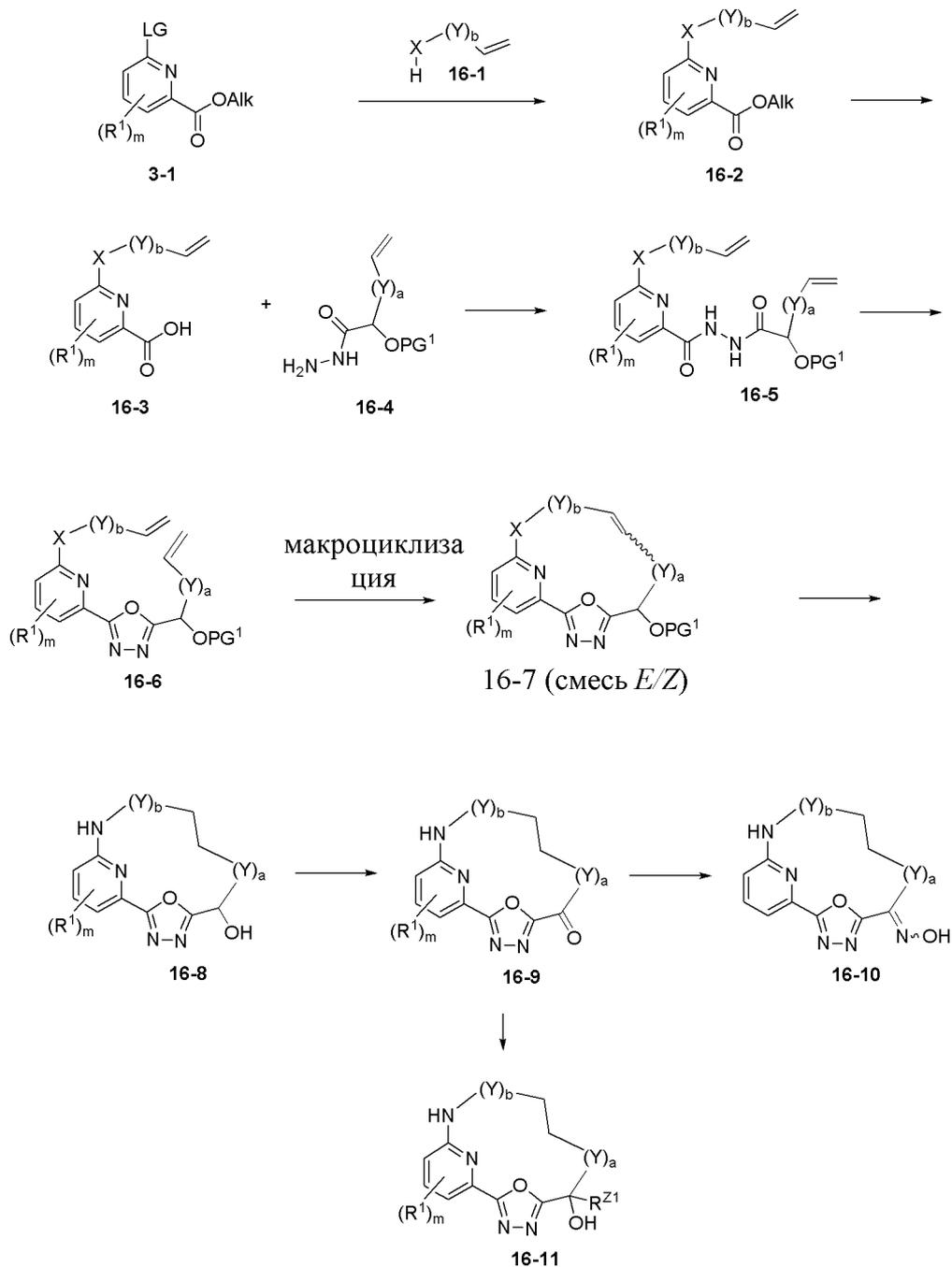


[00297] **Схема 15** относится к способам получения соединения формулы **15-4** из соединения формулы **7-6**.  $PG^1$  выбрана из подходящих защитных групп для атома кислорода, таких как бензильные и силильные фрагменты (например, TBDPS, TBS и TMS). Каждый из **a** и **b** представляет собой целое число, независимо выбранное из 0, 1, 2 и 3, при условии что **a+b** не превышает 4.  $R^1$ , **m**, **Y**,  $R^{X1}$  и  $R^Y$  являются такими, как определено для формулы **I** выше.

[00298] Превращение соединения формулы **7-6** в спирт формулы **15-1** может быть выполнено с помощью любой подходящей процедуры окисления олефина. Превращение соединения формулы **15-1** в соединение формулы **15-2** может быть выполнено с помощью любых подходящих условий удаления защитной группы со спиртовой группы. Превращение спирта формулы **15-2** в карбонилсодержащее соединение формулы **15-3** может быть выполнено с помощью любой подходящей процедуры окисления.

Превращение карбонилсодержащего соединения формулы **15-3** с получением соединения формулы **15-4** может быть выполнено с помощью любых подходящих условий восстановления.

**Схема 16:**

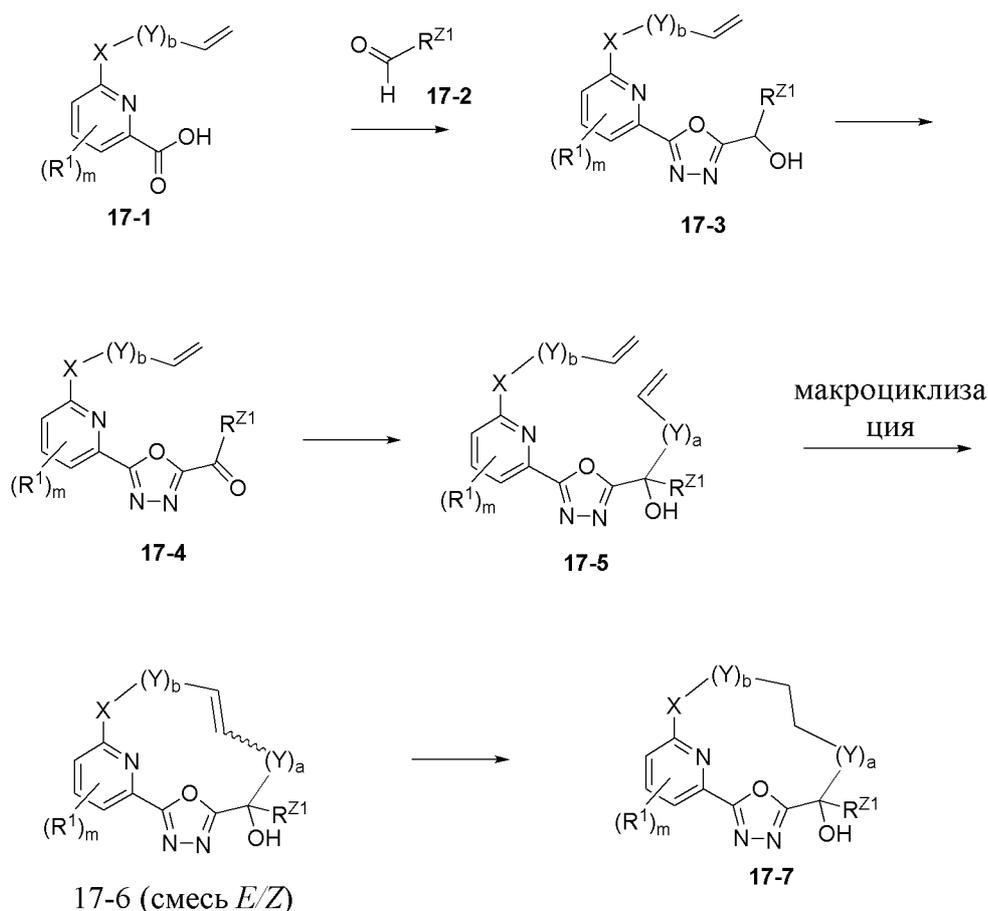


[00299] **Схема 16** относится к способам получения соединений формулы **16-10** и формулы **16-11** из соединения формулы **3-1**. **Alk** выбран из линейных или разветвленных  $C_1$ - $C_6$ алкильных групп. **LG** выбрана из галогена и уходящих групп на основе кислорода, таких как OTf и OTs. **PG<sup>1</sup>** выбрана из подходящих защитных групп для атома кислорода, таких как бензильные и силильные фрагменты (например, TBDPS, TBS и TMS). Каждый из **a** и **b** представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3 и 4, при условии что

$a+b$  не превышает 5.  $R^1$ ,  $m$ ,  $X$ ,  $Y$  и  $R^{Z1}$  являются такими, как определено для формулы I выше.

[00300] Реакция соединения формулы 3-1 с соединением формулы 16-1 с получением соединения формулы 16-2 может быть выполнена с помощью любых подходящих условий замещения в ароматическое ядро. Превращение сложного эфира формулы 16-2 в карбоновую кислоту формулы 16-3 может быть выполнено с помощью любых подходящих условий гидролиза. Соединение формулы 16-5 может быть получено из соединения формулы 16-3 и соединения формулы 16-4 с применением любых подходящих условий образования амидной связи. Соединение формулы 16-5 может быть преобразовано в соединение формулы 16-6 с применением любых условий, подходящих для образования оксадиазола. Например, соединение формулы 16-5 можно вводить в реакцию с DIEA в ацетонитриле с последующим добавлением *n*-толуолсульфонилхлорида с получением оксадиазола формулы 16-6. Макроциклизация соединения формулы 16-6 с получением соединения формулы 16-7 может быть выполнена с помощью любых подходящих условий реакции метатезиса с замыканием кольца. Например, соединение формулы 16-6 можно вводить в реакцию в присутствии катализатора Чжана 1В в DCE с получением макроцикла формулы 16-7 в виде смеси *E/Z*-изомеров (обозначено с помощью связи  $\text{---}$ ). Превращение соединения формулы 16-7 в соединение формулы 16-8 может быть выполнено с применением любой подходящей процедуры восстановления олефина и удаления защитной группы со спиртовой группы. Превращение соединения формулы 16-8 в карбонилсодержащее соединение формулы 16-9 может быть выполнено с применением любых подходящих условий окисления. Превращение карбонилсодержащего соединения формулы 16-9 в оксим формулы 16-10 может быть выполнено с применением любой подходящей процедуры образования оксима. Превращение карбонилсодержащего соединения формулы 16-9 в спирт формулы 16-11 может быть выполнено с применением любой подходящей процедуры нуклеофильного присоединения к карбонилам.

Схема 17:

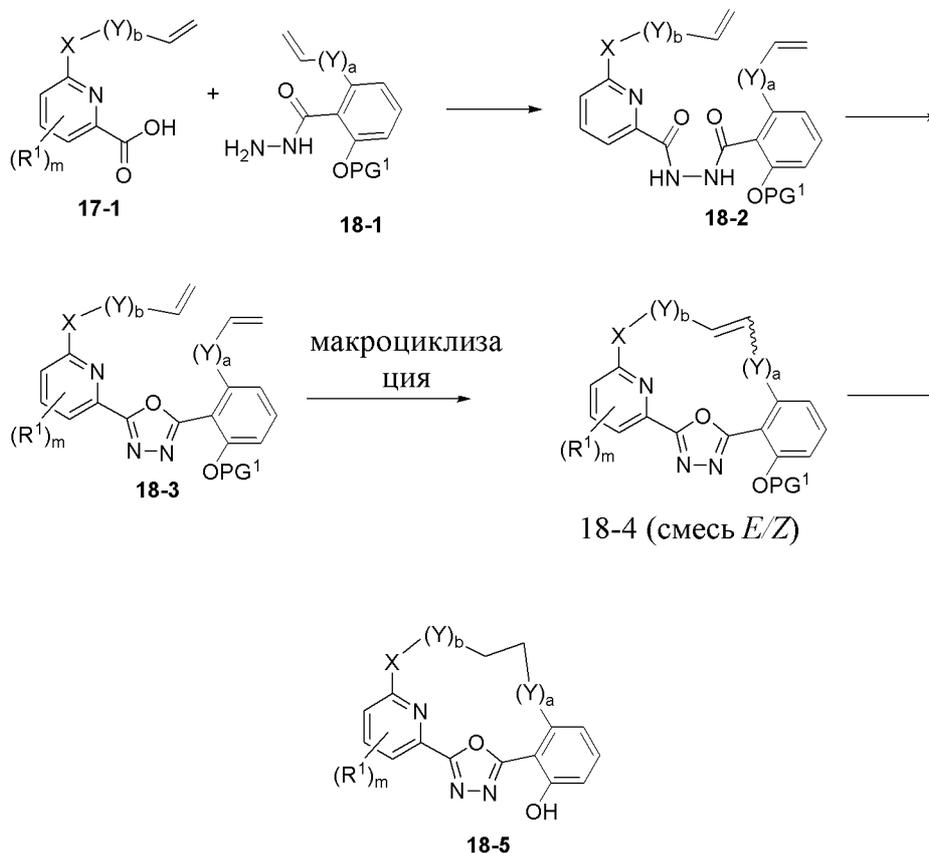


[00301] **Схема 17** относится к способам получения соединения формулы **17-7** из соединения формулы **17-1**. Каждый из **a** и **b** представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3 и 4, при условии что **a+b** не превышает 5. **R<sup>1</sup>**, **m**, **X**, **Y** и **R<sup>Z1</sup>** являются такими, как определено для формулы **I** выше.

[00302] Реакция карбоновой кислоты формулы **17-1** с альдегидом формулы **17-2** с получением соединения формулы **17-3** может быть выполнена с применением любых подходящих условий образования оксадиазола. Например, соединение формулы **17-1** можно вводить в реакцию с соединением формулы **17-2** и *N*-изоцианоимино)трифенилфосфораном в DCM с получением соединения формулы **17-3**. Превращение спирта формулы **17-3** в карбонилсодержащее соединение формулы **17-4** может быть выполнено с помощью любых подходящих условий окисления. Превращение карбонилсодержащего соединения формулы **17-4** в спирт формулы **17-5** может быть выполнено с применением любой подходящей процедуры нуклеофильного присоединения к карбонилам. Макроциклизация соединения формулы **17-5** с получением соединения формулы **17-6** может быть выполнена с помощью любых подходящих условий реакции метатезиса с замыканием кольца. Например, соединение формулы **17-5** можно вводить в реакцию в присутствии [1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазолидин-2-илиден]дихлор-[(2-

изопропокси-5-нитрофенил)метилен]рутения в DCE с получением макроцикла формулы 17-6 в виде смеси *E/Z*-изомеров (обозначено с помощью связи  $\sim$ ). Превращение соединения формулы 17-6 в соединение формулы 17-7 может быть выполнено с применением любой подходящей процедуры восстановления олефина.

**Схема 18:**

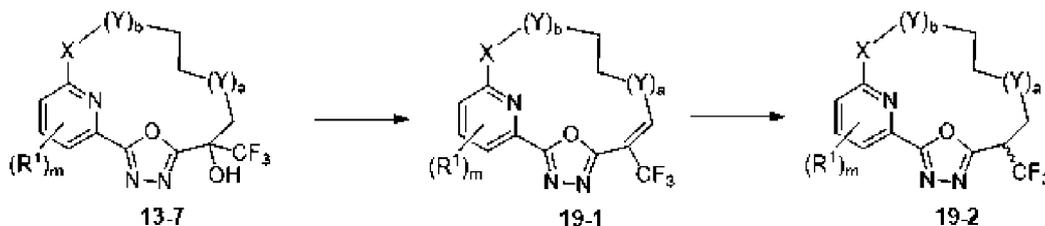


[00303] **Схема 18** относится к способам получения соединения формулы 18-5 из соединения формулы 17-1. PG<sup>1</sup> выбрана из подходящих защитных групп для атома кислорода, таких как бензильные и силильные фрагменты (например, TBDPS, TBS и TMS). Каждый из **a** и **b** представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3 и 4, при условии что **a+b** не превышает 5. R<sup>1</sup>, **m**, **X** и **Y** являются такими, как определено для формулы I выше.

[00304] Реакция соединения формулы 17-1 с соединением формулы 18-1 с получением соединения формулы 18-2 может быть выполнена с применением любых подходящих условий образования амидной связи. Соединение формулы 18-2 может быть преобразовано в соединение формулы 18-3 с применением любых условий, подходящих для образования оксадиазола. Например, соединение формулы 18-2 можно вводить в реакцию с диизопропилэтиламином и *m*-толуолсульфонилхлоридом с получением оксадиазола формулы 18-3. Макроциклизация соединения формулы 18-3 с получением соединения формулы 18-4 может быть выполнена с помощью любых подходящих условий

реакции метатезиса с замыканием кольца. Например, соединение формулы **18-3** можно вводить в реакцию в присутствии катализатора Чжана 1В в DCE с получением макроцикла формулы **18-4** в виде смеси изомеров *E/Z* (обозначено с помощью связи  $\text{---}$ ). Превращение соединения формулы **18-4** в соединение формулы **18-5** может быть выполнено с применением любой подходящей процедуры восстановления олефина и удаления защитной группы со спиртовой группы.

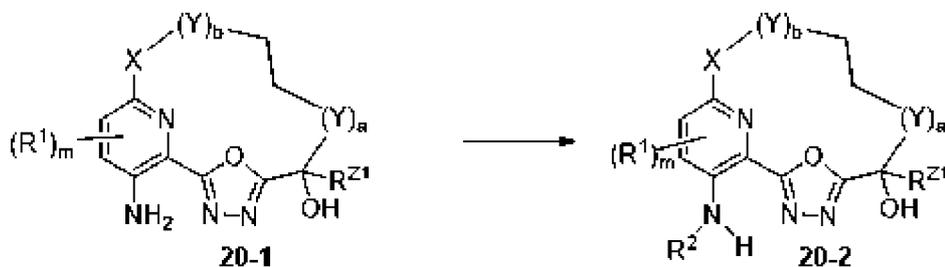
Схема 19:



[00305] **Схема 19** относится к способам получения соединения формулы **19-2** из соединения формулы **13-7**. Каждый из **a** и **b** представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3 и 4, при условии что **a+b** не превышает 5. **R<sup>1</sup>**, **m**, **X** и **Y** являются такими, как определено для формулы **I** выше.

[00306] Превращение спирта формулы **13-7** в олефин формулы **19-1** может быть выполнено с применением любой подходящей процедуры дегидратации. Превращение соединения формулы **19-1** в соединение формулы **19-2** может быть выполнено с применением любых подходящих условий восстановления олефина.

Схема 20:

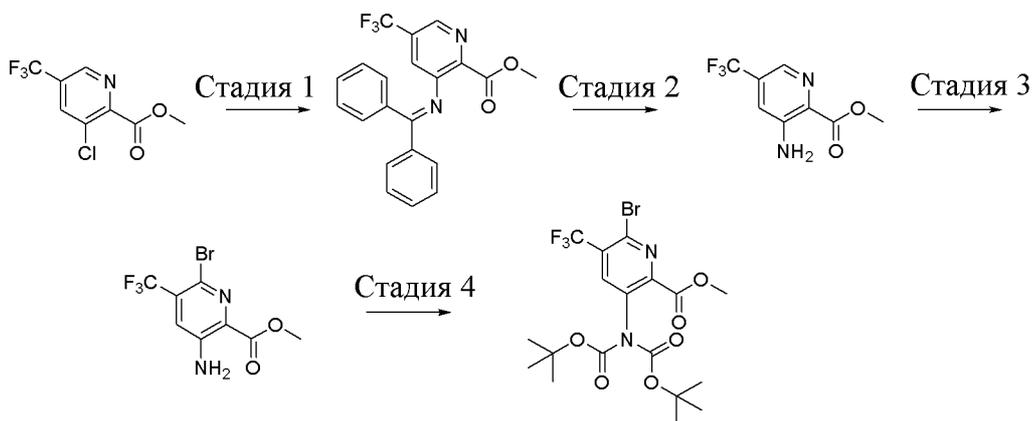


[00307] **Схема 20** относится к способам получения соединения формулы **20-2** из соединения формулы **20-1**. Каждый из **a** и **b** представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3 и 4, при условии что **a+b** не превышает 5. **R<sup>1</sup>**, **m**, **X**, **Y**, **R<sup>Z1</sup>** и **R<sup>2</sup>** являются такими, как определено для формулы **I** выше.

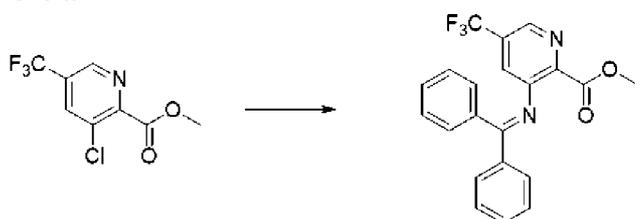
[00308] Превращение амина формулы **20-1** в амин формулы **20-2** может быть выполнено с применением любой подходящей процедуры аминирования. Например, амин формулы **20-1** можно вводить в реакцию с алкилгалогенидом в присутствии бис(триметилсилил)амино]натрия с получением соединения формулы **20-2**.

### Получение промежуточных соединений

**Промежуточное соединение 1. Получение метил-3-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата**

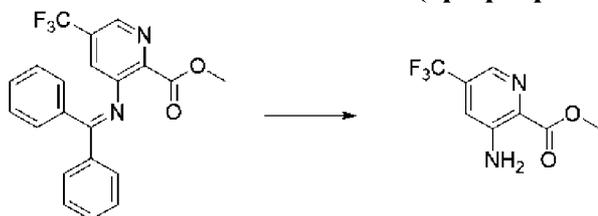


**Стадия 1. Метил-3-(бензгидрилиденамино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат**



[00309] Смесь метил-3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (47,3 г, 197,43 ммоль), дифенилметанимина (47 г, 259,33 ммоль), Xantphos (9,07 г, 15,675 ммоль) и карбоната цезия (131 г, 402,06 ммоль) в диоксане (800 мл) дегазировали путем барботирования азотом в течение 30 минут. Добавляли  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (3,52 г, 15,679 ммоль) и систему три раза продували азотом. Реакционную смесь нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Осадок на фильтре промывали с помощью  $\text{EtOAc}$  и выпаривали растворители при пониженном давлении с получением метил-3-(бензгидрилиденамино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (90 г, 84%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 384,10855, обнаруженное 385,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,24 минуты (способ В LC).

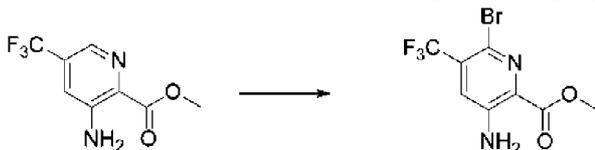
**Стадия 2. Метил-3-амино-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат**



[00310] В суспензию метил-3-(бензгидрилиденамино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (65 г, 124,30 ммоль) в метаноле (200 мл) добавляли  $\text{HCl}$  (3 М в метаноле) (146 мл, 3 М, 438,00 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа, затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток поглощали этилацетатом (2 л) и дихлорметаном (500 мл). Органическую фазу промывали 5% водным раствором бикарбоната натрия ( $3 \times 500$  мл) и солевым раствором ( $2 \times 500$  мл), высушивали

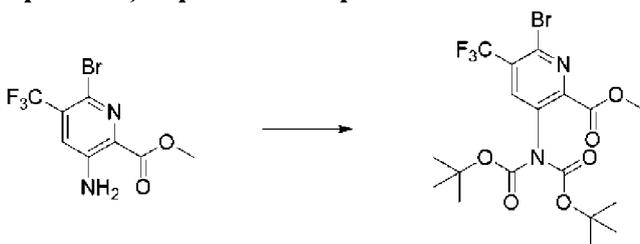
над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток растирали с гептанами (2 × 50 мл) и исходные растворы отбрасывали. Полученное твердое вещество растирали со смесью дихлорметана и гептанов (1:1, 40 мл) и фильтровали с получением метил-3-амино-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (25,25 г, 91%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,24 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,98 (br. s, 2H), 4,00 (s, 3H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -63,23 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 220,046, обнаруженное 221,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,62 минуты (способ E LC).

### Стадия 3. Метил-3-амино-6-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат



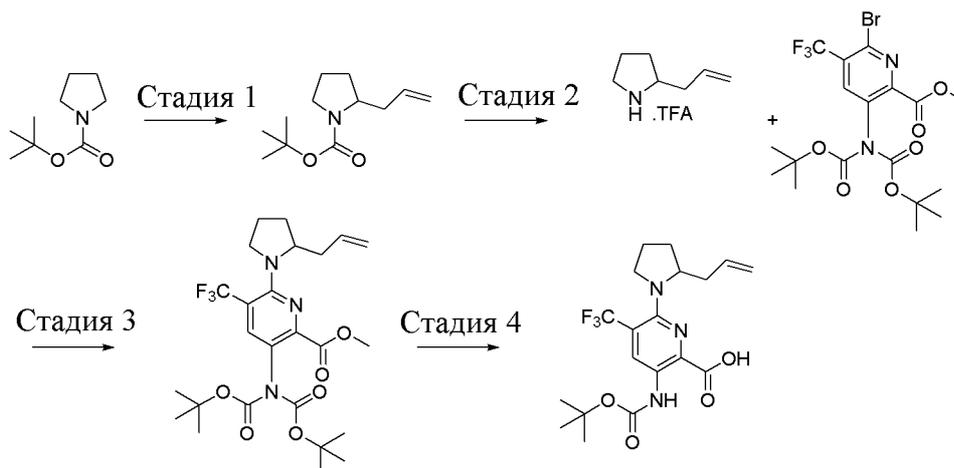
[00311] В раствор метил-3-амино-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (18,75 г, 80,91 ммоль) в ацетонитриле (300 мл) при 0°C добавляли порциями *N*-бромсукцинимид (18,7 г, 105,3 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при 25°C. Добавляли этилацетат (1000 мл). Органический слой промывали с помощью 10% раствора тиосульфата натрия (3 × 200 мл), который снова экстрагировали этилацетатом (2 × 200 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (3 × 200 мл), солевым раствором (200 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением метил-3-амино-6-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (25,46 г, 98%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,93-4,03 (m, 3H), 6,01 (br s, 2H), 7,37 (s, 1H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -64,2 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 297,9565, обнаруженное 299,0 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,55 минуты (способ F LC).

### Стадия 4. Метил-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-6-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат

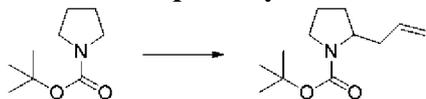


[00312] Перемешивали смесь метил-3-амино-6-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (5 г, 15,549 ммоль),  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (11 г, 11,579 ммоль), DMAP (310 мг, 2,5375 ммоль) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 мл) при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 0% до 15% этилацетата в гептане) с получением метил-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-6-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (6,73 г, 87%) в виде светло-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,42 (s, 18H), 3,96 (s, 3H), 7,85 (s, 1H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -63,9 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 498,06134, время удерживания: 2,34 минуты (способ B LC).

**Промежуточное соединение 2. Получение 6-(2-аллилпирролидин-1-ил)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты**



**Стадия 1. *трет*-Бутил-2-аллилпирролидин-1-карбоксилат**



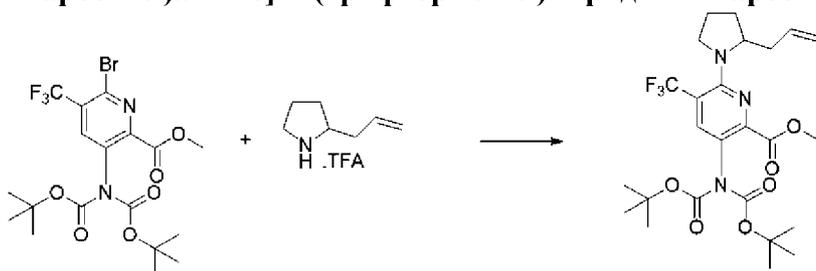
[00313] *s*-Бутиллитий (20,4 мл 1,4 М в циклогексанах, 28,56 ммоль) добавляли по каплям к раствору *трет*-бутилпирролидин-1-карбоксилата (3,5 г, 20,44 ммоль) и тетраметилэтилендиамина (2,8675 г, 3,7 мл, 24,676 ммоль) в диэтиловом эфире (80 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем медленно добавляли хлорид цинка (57 мл 0,5 М в THF, 28,5 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и смесь перемешивали в течение 90 мин. Медленно добавляли раствор цианида меди(I) (2,2 г, 24,564 ммоль) в хлориде лития (82 мл 0,5 М в THF, 41 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и смесь перемешивали в течение 90 мин., затем медленно добавляли 3-бромпроп-1-ен (7,4094 г, 5,3 мл, 61,247 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли водный раствор гидроксида аммония (60 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью диэтилового эфира (2  $\times$  60 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (60 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (градиент от 0% до 20% этилацетата в гептанах) обеспечивала получение *трет*-бутил-2-аллилпирролидин-1-карбоксилата (2,9 г, 67%) в виде прозрачного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,46 (s, 9H), 1,66-1,95 (m, 4H), 1,99-2,23 (m, 1H), 2,33-2,62 (m, 1H), 3,22-3,46 (m, 2H), 3,67-3,94 (m, 1H), 4,97-5,11 (m, 2H), 5,62-5,84 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 211,1572, обнаруженное 234,2 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ; время удерживания: 2,17 минуты (способ В LC).

**Стадия 2. 2-Аллилпирролидин (трифторацетатная соль)**



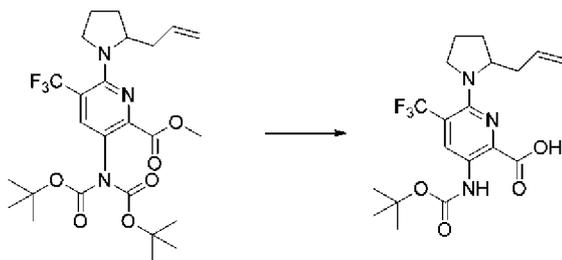
[00314] Трифторуксусную кислоту (13,468 г, 9,1 мл, 118,12 ммоль) медленно добавляли к *трет*-бутил-2-аллилпирролидин-1-карбоксилату (1,6 г, 7,5721 ммоль) в дихлорметане (12 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре, затем концентрировали. Добавляли толуол (10 мл) и смесь концентрировали (повторяли 4 раза) с получением 2-аллилпирролидина (трифторацетатной соли) (1,9 г, 99%) в виде янтарного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,57-1,85 (m, 1H), 1,89-2,31 (m, 3H), 2,35-2,71 (m, 2H), 3,32 (br. s., 2H), 3,61 (br. s., 1H), 4,95-5,35 (m, 2H), 5,51-5,91 (m, 1H), 8,27 (br. s., 1H), 9,31 (br. s., 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -75,9 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 111,1048, обнаруженное 112,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,36 минуты (способ В LC).

**Стадия 3. Метил-6-(2-аллилпирролидин-1-ил)-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат**



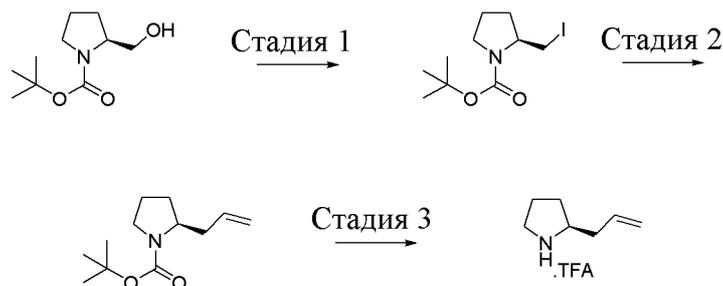
[00315] В герметизированной пробирке 2-аллилпирролидин (трифторацетатную соль) (338 мг, 1,5008 ммоль) добавляли к метил-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-6-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилату (500 мг, 1,0015 ммоль) и DIPEA (964,60 мг, 1,3 мл, 7,4635 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Пробирку герметизировали и смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (25 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 25 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (градиент от 0% до 20% этилацетата в гептанах) обеспечивала получение метил-6-(2-аллилпирролидин-1-ил)-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (480 мг, 91%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,42 (s, 18H), 1,65-1,90 (m, 2H), 1,94-2,18 (m, 2H), 2,24-2,40 (m, 1H), 2,51-2,65 (m, 1H), 3,41-3,52 (m, 1H), 3,55-3,69 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,46-4,60 (m, 1H), 4,95-5,11 (m, 2H), 5,65-5,87 (m, 1H), 7,63 (s, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -56,0 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 529,24, обнаруженное 530,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,63 минуты (способ E LC).

**Стадия 4. 6-(2-Аллилпирролидин-1-ил)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота**

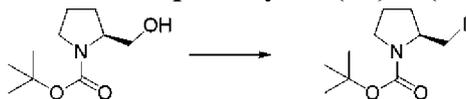


[00316] К раствору метил-6-(2-аллилпирролидин-1-ил)-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (13,1 г, 24,74 ммоль) в THF (156 мл) добавляли метанол (125 мл) и воду (100 мл). В смесь тремя порциями добавляли безводный гидроксид лития (2,116 г, 86,6 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3,5 ч. THF и метанол удаляли при пониженном давлении и затем добавляли 70 мл 10% водной HCl и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 100 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (градиент от 0% до 50% EtOAc в гексанах) обеспечивала получение 6-(2-аллилпирролидин-1-ил)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (7,85 г, 76%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,52 (s, 9H), 1,74-1,81 (m, 2H), 1,98-2,01 (m, 1H), 2,15-2,26 (m, 2H), 2,44-2,50 (m, 1H), 3,38-3,43 (m, 1H), 3,63-3,69 (m, 1H), 4,25-4,32 (m, 1H), 5,04-5,08 (m, 2H), 5,70-5,80 (m, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 11,11 (br. s. 1H). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 415,1719, обнаруженное 416,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,01 минуты (способ А LC).

### Промежуточное соединение 3. Получение (2*S*)-2-аллилпирролидина (трифторацетатной соли)



#### Стадия 1. *трет*-Бутил(2*S*)-2-(йодметил)пирролидин-1-карбоксилат



[00317] К раствору имидазола (16,9 г, 248,2 ммоль) и трифенилфосфана (35,8 г, 136,5 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (300 мл) при 0°C добавляли порциями йод (34,8 г, 137,1 ммоль) на протяжении 30 мин. Температуру реакции поддерживали на уровне менее 6°C и смесь становилась темно-оранжевой в виде тянущегося вещества, которое затем становилось светло-желтым и гранулированным при перемешивании. Обеспечивали

нагревание смеси до температуры окружающей среды и добавляли порциями раствор *трет*-бутил-(2*S*)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (25 г, 124,2 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (150 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. с получением светло-желтой взвеси. Взвесь фильтровали через целит с удалением солей и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в 150 мл EtOAc. К смеси добавляли 150 мл гексана, что обеспечивало получение масла. Данное масло не растворялось при добавлении EtOAc (~ 300 мл). Масло удаляли путем аспирации и посредством анализа обнаружили, что оно представляет собой оксид трифенилфосфина. Фазу растворителя, оставшуюся после удаления масла, концентрировали *in vacuo*. Осадок, образующийся после отстаивания, перемешивали в 100 мл МТВЕ. Осадок удаляли путем фильтрования и промывали с помощью МТВЕ. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 0% до 40% EtOAc/гексаны), которая обеспечивала получение *трет*-бутил-(2*S*)-2-(йодметил)пирролидин-1-карбоксилата (36,5 г, 94%) в виде светло-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (499 МГц, хлороформ-*d*) δ 3,89 (d, *J*=14,0 Гц, 1H), 3,42 (d, *J*=34,7 Гц, 4H), 2,06 (s, 1H), 2,00-1,86 (m, 2H), 1,82 (q, *J*=6,9 Гц, 1H), 1,47 (s, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 311,0382, обнаруженное 312,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,82 минуты (способ А LC).

#### Стадия 2. *трет*-Бутил-(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-карбоксилат



[00318] Йодмедь (103 г, 540,8 ммоль) суспендировали в THF (525 мл) в атмосфере азота и охлаждали до -40°C при перемешивании. Бром(винил)магний (1 л 1 М, 1,000 моль) медленно добавляли посредством капельной воронки на протяжении 40 минут с поддержанием внутренней температуры от -40°C до -45°C. Густую суспензию перемешивали в течение 1 ч. с обеспечением нагревания до -10°C. Черную суспензию охлаждали до -40°C и добавляли по каплям раствор *трет*-бутил-(2*S*)-2-(йодметил)пирролидин-1-карбоксилата (105 г, 337,4 ммоль) в THF (260 мл) на протяжении 30 мин. с поддержанием внутренней температуры на уровне от -40°C до -45°C. Густую суспензию перемешивали в течение дополнительных 3 ч. с медленным нагреванием до 18°C. Черную суспензию концентрировали при пониженном давлении и обрабатывали с помощью насыщенного водного раствора хлорида аммония (300 мл) и МТВЕ (300 мл). Твердое вещество удаляли путем фильтрования и фазы разделяли. Органическую фазу промывали еще два раза с помощью насыщенного водного раствора хлорида аммония (2 × 100 мл) и водные фазы обратно экстрагировали один раз с помощью МТВЕ (100 мл). Объединенные органические фазы высушивали, фильтровали и выпаривали. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (гексан до 5% ацетона в гексане (продукт поглощает при 200-210 нм)) обеспечивала получение *трет*-бутил-(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-карбоксилата (32 г, 45%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 5,74 (ddt, *J*=17,3, 10,3, 7,2 Гц, 1H), 5,13-4,97 (m, 2H), 3,70 (s, 1H), 3,23 (dq, *J*=19,2, 11,3, 9,4 Гц, 2H),

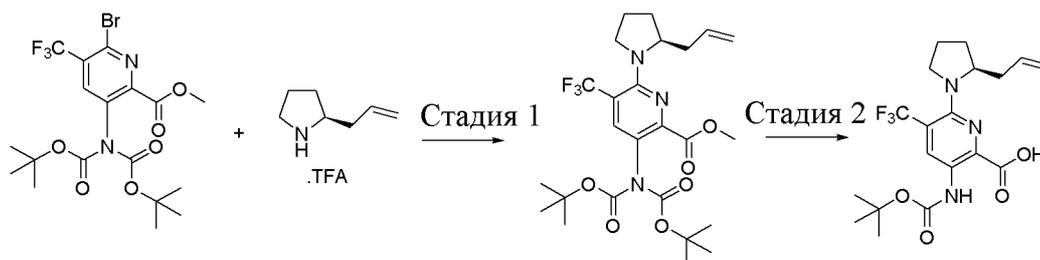
2,46-1,52 (m, 6H), 1,40 (s, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 211,15723, обнаруженное 212,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,82 минуты (способ А LC).

### Стадия 3. (2S)-2-Аллилпирролидин (трифторацетатная соль)

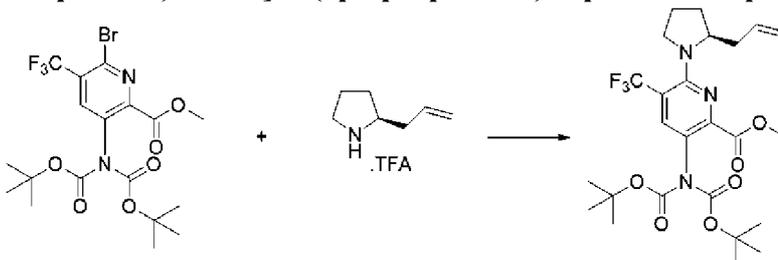


[00319] К раствору *трет*-бутил-(2S)-2-аллилпирролидин-1-карбоксилата (17 г, 80,45 ммоль) в DCM (120 мл) добавляли TFA (30 мл, 389,4 ммоль) по каплям. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* и продукт 3 раза подвергали азеотропной перегонке с использованием толуола (200 мл). Продукт высушивали под вакуумом в течение 16 ч. с получением (2S)-2-аллилпирролидина (трифторацетатной соли) (17 г, 94%) в виде темного масла. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 111,1048, обнаруженное 112,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,4 минуты (способ А LC).

### Промежуточное соединение 4. Получение 6-[(2S)-2-аллилпирролидин-1-ил]-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты



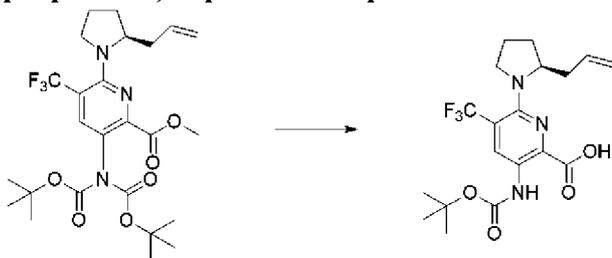
#### Стадия 1. Метил-6-[(2S)-2-аллилпирролидин-1-ил]-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат



[00320] К раствору метил-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-6-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (31,6 г, 63,29 ммоль) и (2S)-2-аллилпирролидина (трифторацетатной соли) (17 г, 75,49 ммоль) в ацетонитриле (400 мл) добавляли DIEA (45 мл, 258,4 ммоль) и смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество DIEA (10 мл, 57,41 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток разбавляли с помощью EtOAc (700 мл) и промывали дважды с помощью 250 мл солевого раствора, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (градиент от 0% до 30% EtOAc в гексанах) обеспечивала получение метил-6-[(2S)-2-аллилпирролидин-1-ил]-3-[бис(*трет*-

бутоксикарбонил)амино]-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (15 г, 45%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,63 (s, 1H), 5,78 (ddt,  $J=17,3, 10,2, 7,2$  Гц, 1H), 5,15-4,91 (m, 2H), 4,54 (qd,  $J=7,5, 3,1$  Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,61 (t,  $J=8,6$  Гц, 1H), 3,48 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 2,69-2,53 (m, 1H), 2,32 (dt,  $J=13,7, 7,5$  Гц, 1H), 2,07 (d,  $J=5,6$  Гц, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,86-1,69 (m, 2H), 1,43 (s, 18H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 529,24, обнаруженное 530,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,06 минуты (способ A LC).

**Стадия 2. 6-[(2S)-2-Аллилпирролидин-1-ил]-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота**

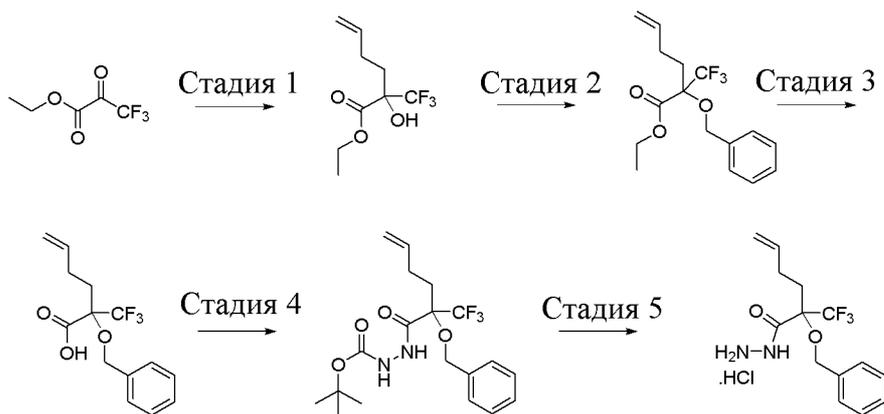


[00321]

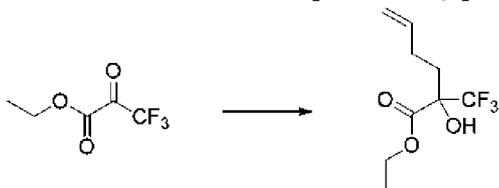
Метил-6-[(2S)-2-аллилпирролидин-1-ил]-3-[bis(трет-

бутоксикарбонил)амино]-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (20,5 г, 38,71 ммоль) растворяли в THF (150 мл) и MeOH (150 мл) (желтый раствор), затем обрабатывали с помощью воды (150 мл) (желтая эмульсия), затем с помощью LiOH (3,5 г, 146,1 ммоль). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 3,5 ч. Желтую смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части THF и MeOH с получением желтой эмульсии, которую охлаждали в ледяной бане с получением желтой клейкой суспензии (pH=14). Суспензию подкисляли путем медленного добавления HCl (160 мл 1 M, 160 ммоль) с поддержанием внутренней температуры около 10°C (вспенивание) и затем перемешивали в бане с холодной водой в течение 1 ч. Твердое вещество собирали путем фильтрования и промывали с помощью холодной воды и высушивали в течение ночи. Твердое вещество очищали путем хроматографии на силикагеле при элюировании с линейным градиентом от 100% гексана до 50% этилацетата в гексане с получением 6-[(2S)-2-аллилпирролидин-1-ил]-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (13,4 г, 83%) в виде ярко-желтого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  11,11 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 5,83-5,67 (m, 1H), 5,12-5,02 (m, 2H), 4,29 (qd,  $J=7,8, 3,1$  Гц, 1H), 3,66 (q,  $J=9,0$  Гц, 1H), 3,41 (t,  $J=8,5$  Гц, 1H), 2,47 (ddd,  $J=13,8, 7,6, 3,2$  Гц, 1H), 2,29-2,17 (m, 1H), 2,21-2,12 (m, 1H), 2,06-1,93 (m, 1H), 1,87-1,69 (m, 2H), 1,53 (s, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 415,1719, обнаруженное 416,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,38 минуты (способ M LC).

**Промежуточное соединение 5. Получение 2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразида (гидрохлоридная соль)**

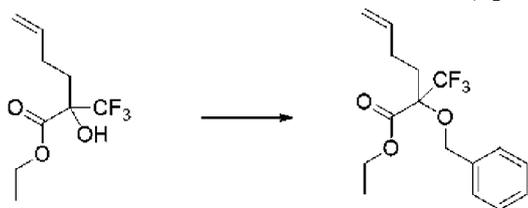


### Стадия 1. Этил-2-гидрокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноат



[00322] В раствор этил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноата (25,15 г, 147,87 ммоль) в Et<sub>2</sub>O (270 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям бром(бут-3-енил)магний в THF (190 мл 0,817 М, 155,23 ммоль) в течение 1,5 ч. (внутренняя температура от  $-72^{\circ}\text{C}$  до  $-76^{\circ}\text{C}$ ). Смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 20 мин. Баню с сухим льдом и ацетоном удаляли. Смесь медленно нагревали до  $5^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч., добавляли в смесь 1 н. водного раствора HCl (170 мл) и измельченного льда (150 г) (pH=4). Два слоя разделяли. Органический слой концентрировали и остаток объединяли с водной фазой и экстрагировали с помощью EtOAc ( $2 \times 150$  мл). Объединенную органическую фазу промывали 5% водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и солевым раствором (20 мл), высушивали с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Смесь фильтровали, и концентрировали, и совместно выпаривали с THF ( $2 \times 40$  мл) с получением этил-2-гидрокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноата (37,44 г, 96%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,77 (ddt,  $J=17,0, 10,4, 6,4$  Гц, 1H), 5,15-4,93 (m, 2H), 4,49-4,28 (m, 2H), 3,88 (s, 1H), 2,35-2,19 (m, 1H), 2,17-1,89 (m, 3H), 1,34 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -78,74 (s, 3F) ppm.

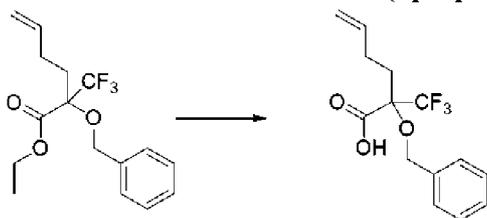
### Стадия 2. Этил-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноат



[00323] В раствор этил-2-гидрокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноата (24,29 г, чистота 87,6%, 94,070 ммоль) в DMF (120 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  добавляли порциями NaN (60% в минеральном масле, 5,64 г, 141,01 ммоль). Смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 10 мин. Добавляли бензилбромид (24,13 г, 141,08 ммоль) и TBAI (8,68 г, 23,500 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли NH<sub>4</sub>Cl (3 г, 0,6 экв.).

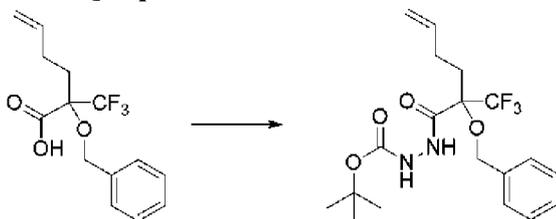
Смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли 30 мл EtOAc, затем ледяную воду (400 г). Смесь экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и объединенный органический слой концентрировали. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (от 0% до 20%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в гептанах) обеспечивала получение в виде розового масла этил-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноата (26,05 г, 88%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,34 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H), 2,00-2,19 (m, 3H), 2,22-2,38 (m, 1H), 4,33 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 4,64 (d,  $J=10,6$  Гц, 1H), 4,84 (d,  $J=10,9$  Гц, 1H), 4,91-5,11 (m, 2H), 5,62-5,90 (m, 1H), 7,36 (s, 5H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -70,5 (s, 3F) ppm, ESI-MS *масса/заряд*: расч. 316,12863, обнаруженное 317,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,47 минуты (способ В LC).

### Стадия 3. 2-Бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еновая кислота



[00324] Добавляли раствор гидроксида натрия (7,86 г, 196,51 ммоль) в воде (60 мл) в раствор этил-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноата (24,86 г, 78,593 ммоль) в метаноле (210 мл). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с удалением метанола, разбавляли водой (150 мл) и натриевую соль карбоксилата промывали гептаном (1 × 100 мл). Водный раствор подкисляли до pH=2 с помощью 3 н. водного раствора HCl. Карбоновую кислоту экстрагировали дихлорметаном (3 × 100 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Раствор фильтровали и концентрировали с получением 2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еновой кислоты (22,57 г, 97%) в виде бледно-желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14,31 (br. s., 1H), 7,55-7,20 (m, 5H), 5,93-5,70 (m, 1H), 5,17-4,91 (m, 2H), 4,85-4,68 (m, 1H), 4,67-4,55 (m, 1H), 2,32-1,94 (m, 4H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -70,29 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 288,09732, обнаруженное 287,1 ( $\text{M}-1$ ); время удерживания: 3,1 минуты (способ С LC).

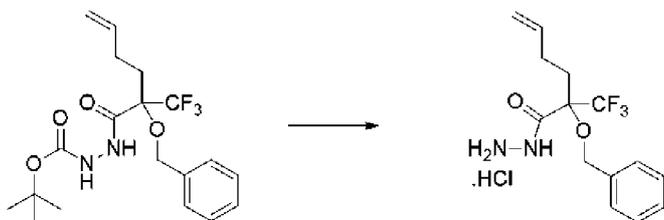
### Стадия 4. *трет*-Бутил-*N*-[[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамат



[00325] В раствор 2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еновой кислоты (21,92 г, 92,4% чистота, 70,263 ммоль) в DMF (130 мл) добавляли NATU (37,2 г, 97,836 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (15 г, 148,24 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли *трет*-бутил-*N*-аминокарбамат (12,2 г, 92,312 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение ночи и при 40°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли ледяной водой (500 г) и экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и

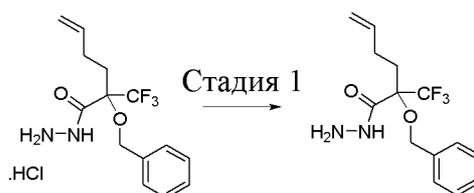
концентрировали. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (от 0% до 30% EtOAc в гептанах) обеспечивала получение *трет*-бутил-*N*-[[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамата (26,08 г, 92%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,46 (s, 9H), 2,10-2,31 (m, 3H), 2,34-2,51 (m, 1H), 4,60-4,72 (m, 1H), 4,73-4,86 (m, 1H), 4,95-5,19 (m, 2H), 5,83 (ddt,  $J=16,7, 10,4, 6,1$  Гц, 1H), 6,28 (br s, 1H), 7,30-7,51 (m, 5H), 8,34 (d,  $J=2,6$  Гц, 1H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -73,6 (s, 3F) ppm.

**Стадия 5. 2-Бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразид (гидрохлоридная соль)**

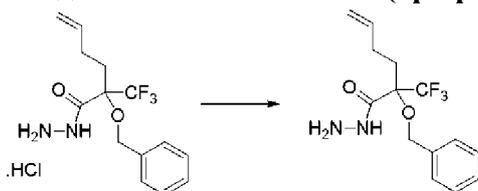


[00326] В раствор *трет*-бутил-*N*-[[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамата (43,12 г, 107,2 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл) добавляли HCl (100 мл 4 М, 400,0 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 7 ч. Растворитель удаляли *in vacuo*, остаток отделяли 2 раза от гептана и полученное твердое вещество высушивали *in vacuo* с применением высокого вакуума в течение 20 ч. с получением 2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразида (гидрохлоридной соли) (35 г, 96%)  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  9,92 (s, 2H), 7,41-7,31 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 1H), 5,72-5,57 (m, 1H), 5,02-4,87 (m, 2H), 4,71 (d,  $J=10,9$  Гц, 1H), 4,62 (d,  $J=11,0$  Гц, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,34-1,85 (m, 4H). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 302,1242, обнаруженное 303,2 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 1,5 минуты (способ А LC).

**Промежуточное соединение 6. Получение 2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразида**



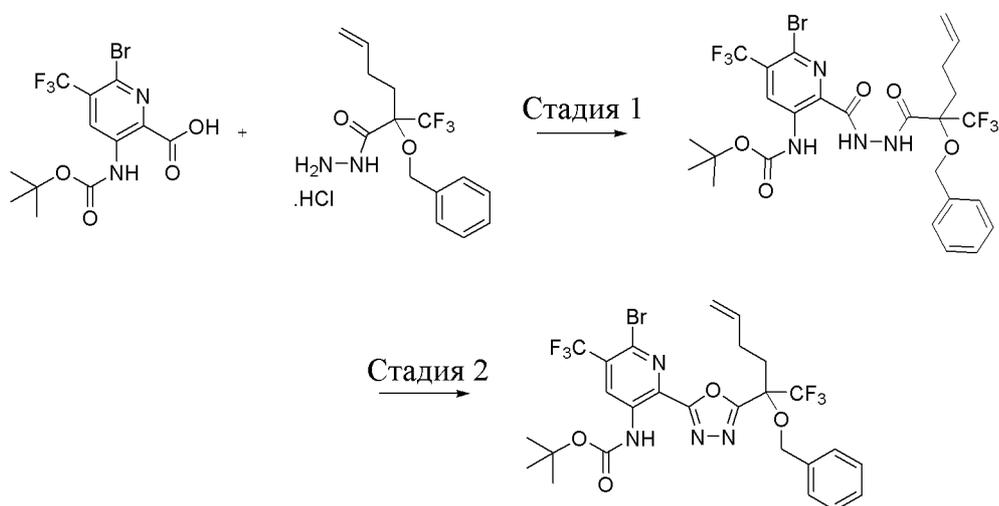
**Стадия 1. 2-Бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразид**



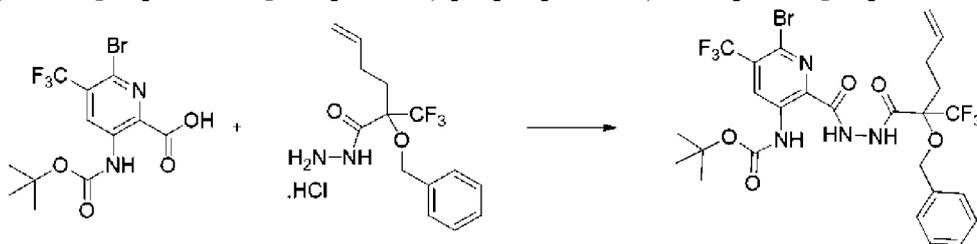
[00327] 2-Бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразид (гидрохлоридную соль) растворяли в этилацетате (500 мл) и осторожно обрабатывали с помощью насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  (500 мл) и перемешивали в течение 0,5 ч. Фазы разделяли и

органическую фазу промывали один раз с помощью смеси 1:1 насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$ /вода (500 мл), один раз с помощью смеси 1:4 насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$ /вода (500 мл), один раз с помощью воды (500 мл) и один раз с помощью солевого раствора (300 мл). Водные фазы обратно экстрагировали один раз с помощью этилацетата (200 мл) и объединенные органические фазы высушивали, фильтровали, выпаривали и затем совместно выпаривали с толуолом и дополнительно высушивали под вакуумом с получением 2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразида (50 г, 99%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,33 (s, 1H), 7,53-7,27 (m, 5H), 5,81 (ddt,  $J=16,6, 10,2, 6,3$  Гц, 1H), 5,10-4,93 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,57-4,28 (m, 2H), 2,27-1,84 (m, 4H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 302,1242, обнаруженное 303,0 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,5 минуты (способ А LC).

**Промежуточное соединение 7. Получение *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата**



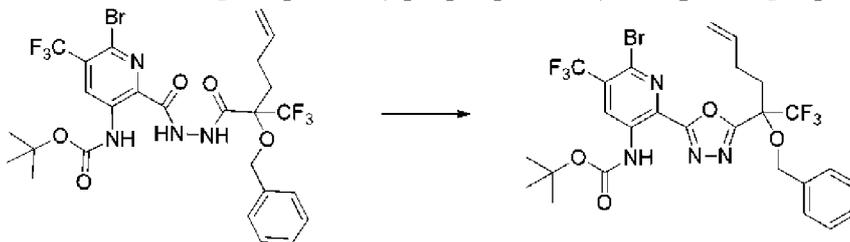
**Стадия 1. *трет*-Бутил-*N*-[2-[[[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамоил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат**



[00328] В смесь 6-бром-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (239,2 г, 621,1 ммоль) и 2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразида (гидрохлоридная соль) (230,1 г, 761,2 ммоль) в  $\text{EtOAc}$  (2,2 л) при температуре окружающей среды добавляли пиридин (200 мл, 2,473 моль) с получением осадка. В смесь добавляли 1-пропанфосфоновый ангидрид (500 г, 50% вес/вес, 785,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем медленного добавления  $\text{NaOH}$  (149 г 50%

вес/вес, 1,863 моль) в воде (2 л) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (1 л). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. После того как половину растворителя удаляли, органическую фазу промывали 2 раза водным раствором HCl (1000 мл 1 М, 1,000 моль). Органическую фазу высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт суспендировали в теплом гептане (2,5 л) и МТВЕ (0,25 л) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. с получением светло-желтой взвеси. Взвесь фильтровали и полученный осадок на фильтре промывали 2 раза с помощью 1 л 10% МТВЕ/гептана. Грязно-белое твердое вещество высушивали на воздухе в течение 2 ч., затем *in vacuo* при 40°C в течение 20 ч. с получением *трет*-бутил-*N*-[2-[[[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамоил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (379,9 г, 91%); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,09 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,50 (d, *J*=7,4 Гц, 2H), 7,36 (dt, *J*=24,4, 7,2 Гц, 3H), 5,87 (ddt, *J*=16,0, 10,4, 5,2 Гц, 1H), 5,09 (d, *J*=16,9 Гц, 1H), 5,02 (d, *J*=10,1 Гц, 1H), 4,84 (q, *J*=11,4 Гц, 2H), 2,35-2,12 (m, 4H), 1,49 (s, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 668,1069, обнаруженное 670,9 (M+3, изотоп Br)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,5 минуты (способ D LC).

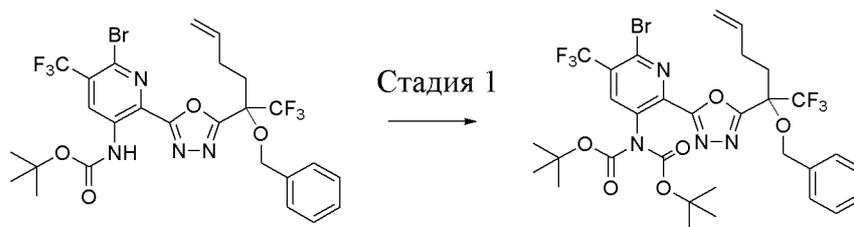
**Стадия 2. *трет*-Бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат**



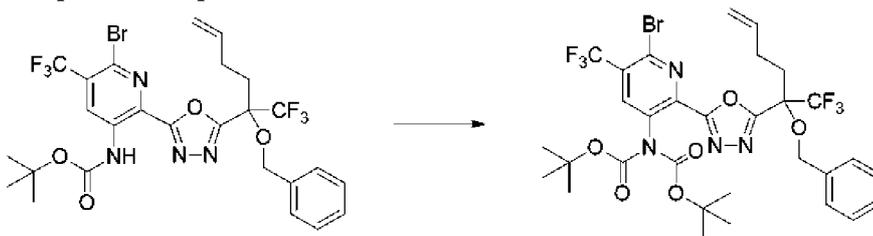
[00329] Растворили *трет*-бутил-*N*-[2-[[[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамоил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат (102 г, 150,8 ммоль) в безводном ацетонитриле (1000 мл) и добавляли DIPEA (92 мл, 528,2 ммоль). Полученный оранжевый раствор нагревали до 70°C (внутренняя температура) с получением прозрачного желтого раствора. Затем добавляли *n*-толуолсульфонилхлорид (37,4 г, 196,2 ммоль) в виде 3 равных порций по 12,47 г с интервалом 10 минут и затем реакционную смесь нагревали еще в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и ацетонитрил концентрировали при пониженном давлении. В смесь добавляли 1000 мл МТВЕ, затем 800 мл воды, смесь перемешивали и слои разделяли. Органический слой промывали раствором лимонной кислоты (36,3 г, 188,9 ммоль) в 700 мл воды, затем с помощью 400 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>, затем 300 мл солевого раствора. Затем органический слой высушивали над безводным MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Материал очищали с применением хроматографии на силикагеле с градиентом от 15% до 50% 8% раствора EtOAc в гексанах до чистых гексанов с получением *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-

оксидазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (91,7 г, 93%),  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  10,18 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 1H), 5,83-5,68 (m, 1H), 5,10-4,93 (m, 2H), 4,82 (d,  $J=10,5$  Гц, 1H), 4,69 (d,  $J=10,5$  Гц, 1H), 2,59-2,13 (m, 4H), 1,56 (s, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 650,0963, обнаруженное 651,0 ( $M+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 3,81 минуты (способ D LC).

**Промежуточное соединение 8. Получение *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксидазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата**

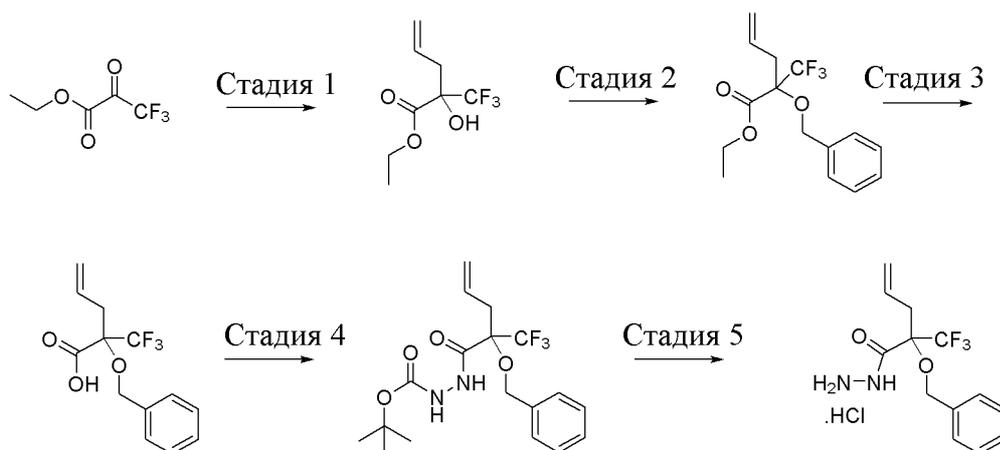


**Стадия 1. *трет*-Бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксидазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамат**

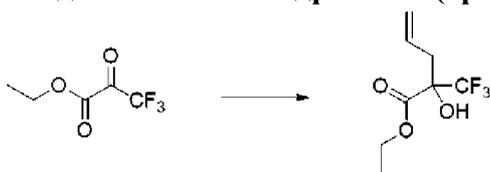


[00330] В раствор *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксидазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (30 г, 41,910 ммоль) в МТВЕ (300 мл) добавляли DIEA (6,6780 г, 9 мл, 51,670 ммоль), DMAP (0,28 г, 2,2919 ммоль) и Вос-ангидрид (20,1 г, 21,158 мл, 92,097 ммоль). Полученный желтый мутный раствор перемешивали при 35°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры растворитель выпаривали. Затем желтый маслянистый остаток растворяли в 300 мл DCM и промывали водой (300 мл), затем соевым раствором (300 мл). Органический слой разделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (от 0% до 20% EtOAc в гексанах) получали *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксидазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамат (28,68 г, 87%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,89 (s, 1H), 7,51 (d,  $J=7,4$  Гц, 2H), 7,43 (t,  $J=7,5$  Гц, 2H), 7,35 (t,  $J=7,3$  Гц, 1H), 5,96-5,76 (m, 1H), 5,11 (d,  $J=17,2$  Гц, 1H), 5,01 (d,  $J=10,1$  Гц, 1H), 4,73 (d,  $J=10,7$  Гц, 1H), 4,66 (d,  $J=10,6$  Гц, 1H), 2,65-2,51 (m, 2H), 2,36-2,17 (m, 2H), 1,27 (d,  $J=23,5$  Гц, 18H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 750,1488, обнаруженное 751,6 ( $M+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 3,9 минуты (способ G LC).

**Промежуточное соединение 9. Получение 2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-енгидразида (гидрохлоридной соли)**

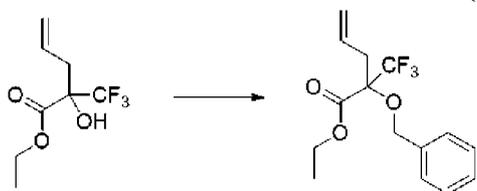


**Стадия 1. Этил-2-гидрокси-2-(трифторметил)пент-4-еноат**



[00331] В раствор этил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноата (30 г, 176,38 ммоль) в диэтиловом эфире (300 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям аллил(бром)магний (185 мл 1 М, 185,00 ммоль) в течение 3 часов (внутренняя температура: от  $-74^{\circ}\text{C}$  до  $-76^{\circ}\text{C}$ ). Смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 45 мин. Баню с сухим льдом и ацетоном удаляли. Обеспечивали нагревание смеси до приблизительно  $10^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. и добавляли в смесь 1 н. водного раствора  $\text{HCl}$  (210 мл) и измельченного льда (400 г) (pH 4). Смесь экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ , промывали 5% водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , соевым раствором и высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Смесь фильтровали, концентрировали и выпаривали с гексаном с получением этил-2-гидрокси-2-(трифторметил)пент-4-еноата (42,2 г, 90%) в виде светло-желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,33 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H), 2,60-2,79 (m, 2H), 3,84 (br. s., 1H), 4,24-4,48 (m, 2H), 5,09-5,33 (m, 2H), 5,59-5,82 (m, 1H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -78,5 (s, 3F) ppm.

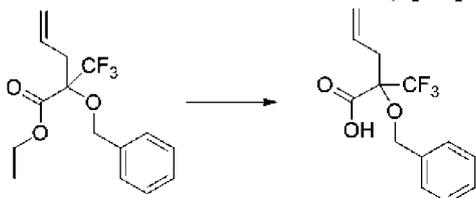
**Стадия 2. Этил-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноат**



[00332] В раствор этил-2-гидрокси-2-(трифторметил)пент-4-еноат (18,56 г, 83,105 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли  $\text{NaN}$  (5,3 г, 60% вес/вес, 132,51 ммоль) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут и добавляли бензилбромид (21,14 г, 15 мл, 121,12 ммоль) и йодид тетрабутиламмония (8,5 г, 23,012 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью воды

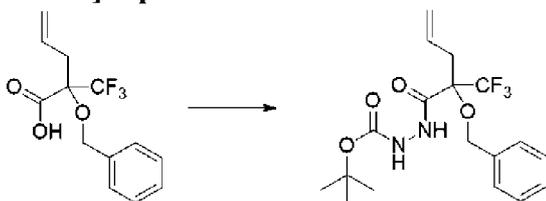
(300 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Очистка посредством хроматографии на силикагеле (от 20% до 60% DCM в гексанах) обеспечивала получение этил-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноата (22,01 г, 70%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (250 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55-7,25 (m, 5H), 6,00-5,80 (m, 1H), 5,30-5,10 (m, 2H), 4,86 (d,  $J=10,5$  Гц, 1H), 4,68 (d,  $J=10,5$  Гц, 1H), 4,33 (q,  $J=7,0$  Гц, 2H), 2,81 (d,  $J=7,0$  Гц, 2H), 1,34 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 302,113, обнаруженное 303,5 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 4,14 минуты (способ G LC).

### Стадия 3. 2-Бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еновая кислота



[00333] В раствор этил-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноата (28,99 г, 95,902 ммоль) в метаноле (150 мл) добавляли раствор NaOH (7,6714 г, 191,80 ммоль) в воде (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток разбавляли водой (200 мл) и промывали диэтиловым эфиром (200 мл). Водный слой подкисляли с помощью концентрированной HCl до pH 1 и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еновой кислоты (28,04 г, 99%) в виде светло-желтой жидкости.  $^1\text{H}$  ЯМР (250 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55-7,28 (m, 5H), 5,97-5,69 (m, 1H), 5,33-5,17 (m, 2H), 4,95-4,66 (m, 2H), 2,91 (d,  $J=7,1$  Гц, 2H) ppm. Один способный к обмену протон не наблюдали в ЯМР.

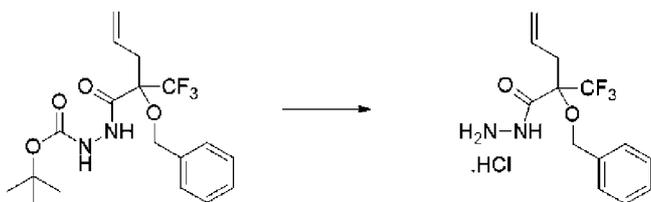
### Стадия 4. *трет*-Бутил-*N*-[[2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]амино]карбамат



[00334] В раствор 2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еновой кислоты (300 г, 1,094 моль) в DMF (2 л) добавляли HATU (530 г, 1,394 моль) и DIEA (400 мл, 2,296 моль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин. В смесь добавляли *трет*-бутил-*N*-аминокарбамат (152 г, 1,150 моль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 36 ч. Реакционную смесь гасили холодной водой (4 л) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 2 л). Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (от 0% до 40% EtOAc/гексаны) обеспечивала получение *трет*-бутил-*N*-[[2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-

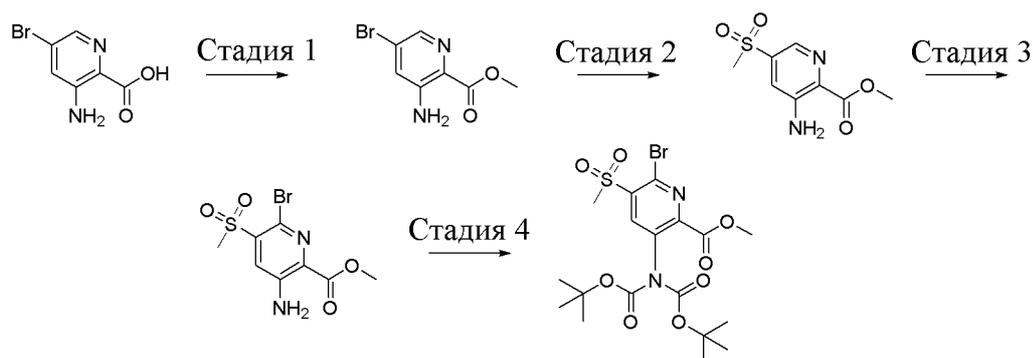
еноил]амино]карбамата (386,49 г, 91%) в виде масла, которое медленно кристаллизовалось в грязно-белое твердое вещество.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  10,00 (d,  $J=37,9$  Гц, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 3H), 6,01-5,64 (m, 1H), 5,32 (d,  $J=17,1$  Гц, 1H), 5,17 (d,  $J=10,1$  Гц, 1H), 4,77 (s, 2H), 2,96 (qd,  $J=15,4, 6,8$  Гц, 2H), 1,39 (d,  $J=17,3$  Гц, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 388,16098, обнаруженное 389,0 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,51 минуты (способ D LC).

**Стадия 5. 2-Бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-енгидразид (гидрохлоридная соль)**



[00335] В раствор *трет*-бутил-*N*-[[2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]амино]карбамата (98,5 г, 240,94 ммоль) в DCM (400 мл) добавляли HCl в диоксане (200 мл 4 М, 800,00 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, концентрировали и совместно выпаривали с DCM и гексанами с получением 2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-енгидразида (гидрохлоридной соли) (81,15 г, 97%) в виде грязно-белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,07 (s, 1H), 7,70-7,16 (m, 5H), 5,87-5,61 (m, 1H), 5,45-5,09 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,6-3,4 (m, 2H), 3,23-3,07 (m, 1H), 3,04-2,87 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 288,10855, обнаруженное 289,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,0 минуты (способ H LC).

**Промежуточное соединение 10. Получение метил-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-6-бром-5-метилсульфонил-пиридин-2-карбоксилата**



**Стадия 1. Метил-3-амино-5-бром-пиридин-2-карбоксилат**



[00336] Серную кислоту (10 мл, 187,6 ммоль) добавляли к раствору 3-амино-5-бром-пиридин-2-карбоновой кислоты (10 г, 43,77 ммоль) в метаноле (250 мл). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 3 дней. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и удаляли приблизительно 2/3 растворителя при пониженном давлении.

Полученную смесь выливали в смесь солевого раствора (200 мл) и льда (200 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 200 мл). Органические слои объединяли и промывали с помощью воды (70 мл), 5% NaHCO<sub>3</sub> (70 мл) и солевого раствора (70 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением метил-3-амино-5-бром-пиридин-2-карбоксилата (4,56 г, 45%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,96 (s, 3H), 5,82 (br. s, 2H), 7,24 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,06 (d, *J*=1,8 Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 229,96909, обнаруженное 231,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,51 минуты (способ EE LC).

### Стадия 2. Метил-3-амино-5-метилсульфонил-пиридин-2-карбоксилат



[00337] Смесь метил-3-амино-5-бром-пиридин-2-карбоксилата (9,79 г, 42,372 ммоль), метилсульфинилоксинария (8,8 г, 86,2 ммоль), йодида меди(I) (8,8 г, 46,206 ммоль), *L*-пролина (34 мг, 0,2953 ммоль) и DMF (195 мл) в атмосфере азота нагревали при 130°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли к EtOAc (1,2 л) при перемешивании. Смесь фильтровали через диатомовую землю и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат промывали 28% водным раствором NH<sub>3</sub> (1 × 100 мл, затем 1 × 50 мл) и солевым раствором (50 мл), высушивали с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до приблизительно 160 мл с получением осадка. Осадок собирали путем фильтрования и высушивали с получением метил-3-амино-5-метилсульфонил-пиридин-2-карбоксилата (6,35 г, 65%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6) δ 8,23 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,73 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,09 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,29 (s, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 230,03613, обнаруженное 231,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,22 минуты (способ E LC).

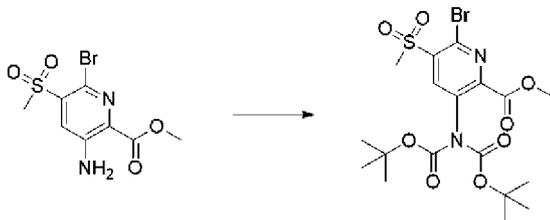
### Стадия 3. Метил-3-амино-6-бром-5-метилсульфонил-пиридин-2-карбоксилат



[00338] К раствору метил-3-амино-5-метилсульфонил-пиридин-2-карбоксилата (8 г, 34,746 ммоль) в ацетонитриле (515 мл) добавляли NBS (12,7 г, 71,355 ммоль). Смесь перемешивали при 35°C в течение 64 ч. Смесь концентрировали с удалением большей части ацетонитрила. Остаток разбавляли этилацетатом (200 мл) и обрабатывали с помощью 10% водного раствора тиосульфата натрия (100 мл). После перемешивания в течение 10 мин. при комнатной температуре добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (100 мл). После перемешивания в течение 5 мин. полученный осадок собирали путем фильтрования, промывали с помощью воды и этилацетата, затем высушивали с получением метил-3-амино-6-бром-5-метилсульфонил-пиридин-2-карбоксилата (6,2 г, 55%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6) δ 7,99 (s, 1H), 7,25 (br. s., 2H),

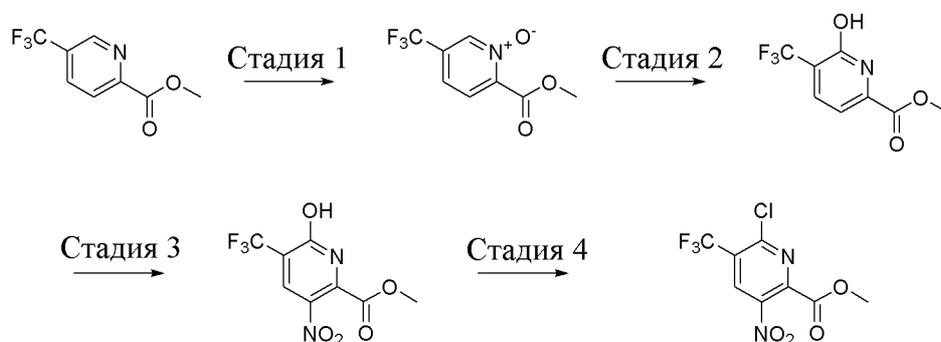
3,83 (s, 3H), 3,42 (s, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 307,94666, обнаруженное 308,8 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,57 минуты (способ E LC).

**Стадия 4. Метил-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-6-бром-5-метилсульфонил-пиридин-2-карбоксилат**

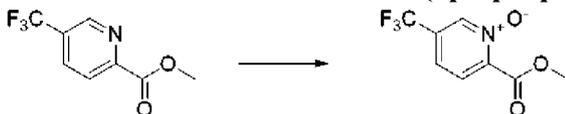


[00339] Смесь метил-3-амино-6-бром-5-метилсульфонил-пиридин-2-карбоксилата (6,2 г, 19,153 ммоль), *трет*-бутоксикарбонил-*трет*-бутилкарбоната (12,825 г, 13,5 мл, 58,764 ммоль), DMAP (373 мг, 3,0532 ммоль) и DCM (185 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (градиент от 0% до 30% этилацетата в гептанах) обеспечивала получение метил-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-6-бром-5-метилсульфонил-пиридин-2-карбоксилата (8,72 г, 89%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,33 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 1,43 (s, 18H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 508,0515, обнаруженное 352,8 (M-155)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,08 минуты (способ E LC).

**Промежуточное соединение 11. Получение метил-6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата**



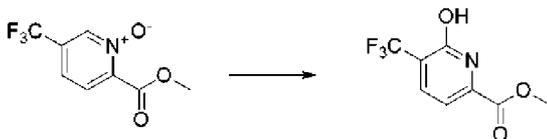
**Стадия 1. Метил-1-оксидо-5-(трифторметил)пиридин-1-ий-2-карбоксилат**



[00340] Пероксигидрат мочевины (62,7 г, 646,53 ммоль) порциями добавляли в перемешиваемый раствор метил-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (40 г, 191,09 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (300 мл) при 0°C. Затем добавляли трифторуксусный ангидрид (107,70 г, 72 мл, 507,65 ммоль) в течение 30 минут при температуре, составлявшей -10°C, на охлаждающей бане (баня со смесью CO<sub>2</sub>/ацетон). Затем реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 минут при температуре, составлявшей 0°C, а затем в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Затем реакционную смесь

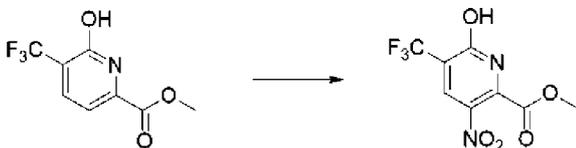
выливали в охлажденную смесь лед-вода (600 мл). Смесь разбавляли дихлорметаном (300 мл), а затем слои разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном ( $2 \times 200$  мл). Объединенную органическую фазу промывали водой ( $2 \times 300$  мл) и солевым раствором ( $1 \times 200$  мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-1-оксидо-5-(трифторметил)пиридин-1-ий-2-карбоксилата (47,6 г, 90%) в виде светло-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  8,89 (s, 1H), 8,02-7,90 (m, 1H), 7,86-7,72 (m, 1H), 3,89 (s, 3H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  -62,00 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 221,02998, обнаруженное 222,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,24 минуты (способ E LC).

### Стадия 2. Метил-6-гидрокси-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат



[00341] Трифторуксусный ангидрид (291,62 г, 193 мл, 1,3885 моль) добавляли по каплям в смесь метил-1-оксидо-5-(трифторметил)пиридин-1-ий-2-карбоксилата (51,058 г, 230,66 ммоль) в DMF (305 мл) при 0°C. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением избытка трифторуксусной кислоты. Остаточный раствор DMF выливали по каплям в охлажденный до 0°C и перемешиваемый объем воды (1000 мл). Осажденное твердое вещество собирали путем фильтрования, а затем промывали водой (300 мл). Твердое вещество высушивали под вакуумом с получением метил-6-гидрокси-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (45,24 г, 86%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,90 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,03 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 4,02 (s, 3H) ppm. Один способный к обмену протон не наблюдали в ЯМР.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -66,39 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 221,03, обнаруженное 222,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,43 минуты (способ E LC).

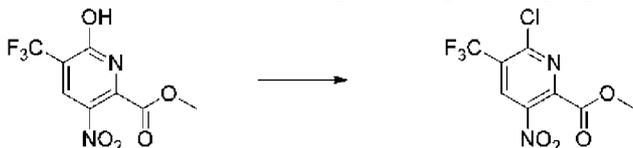
### Стадия 3. Метил-6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат



[00342] В охлажденный льдом раствор метил-6-гидрокси-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (33,04 г, 149,41 ммоль) в серной кислоте (200 мл, 18,4 М, 3,6800 моль) по каплям добавляли азотную кислоту (13 мл, 15,8 М, 205,40 ммоль). Через 5 мин. ледяную баню удаляли и реакцию смесь перемешивали при 38°C в течение ночи. Реакция не была завершена, по каплям добавляли азотную кислоту (3 мл, 15,8 М, 47,400 ммоль) при комнатной температуре и реакцию смесь нагревали при 38°C в течение 4,5 часа. Реакционную смесь медленно выливали в ледяную воду (900 мл) и смесь охлаждали при 0°C в течение 15 минут. Затем полученное твердое вещество выделяли

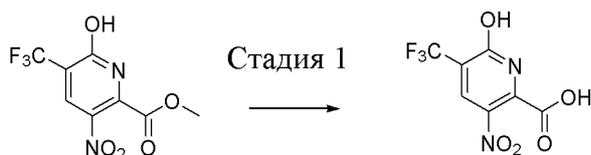
путем фильтрования и промывали водой (600 мл). Твердое вещество высушивали в течение ночи под вакуумом с получением метил-6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (39,49 г, 99%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  8,54 (s, 1H), 3,95 (s, 3H) ppm. Один способный к обмену протон не наблюдали в ЯМР.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  -64,56 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 266,0151, обнаруженное 267,1 (M+1) $^+$ ; время удерживания: 1,64 минуты (способ E LC).

#### Стадия 4. Метил-6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат

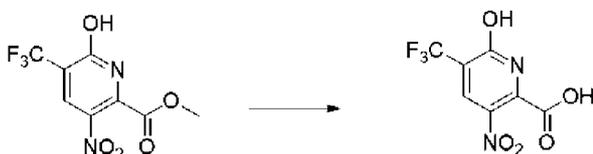


[00343] Смесь метил-6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (10 г, 37,575 ммоль) и фенилдихлорфосфата (48,008 г, 34 мл, 227,55 ммоль) нагревали при 170°C в течение 90 минут. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли этилацетатом (400 мл) и промывали солевым раствором (2 × 200 мл). Органическую фазу высушивали с использованием безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка посредством хроматографии на силикагеле (от 0% до 15% этилацетата в гептанах) обеспечивала получение метил-6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (5,45 г, 50%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,75 (s, 1H), 4,07 (s, 3H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -64,12 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 283,9812, обнаруженное 285,0 (M+1) $^+$ ; время удерживания: 1,95 минуты (способ E LC).

#### Промежуточное соединение 12. Получение 6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты



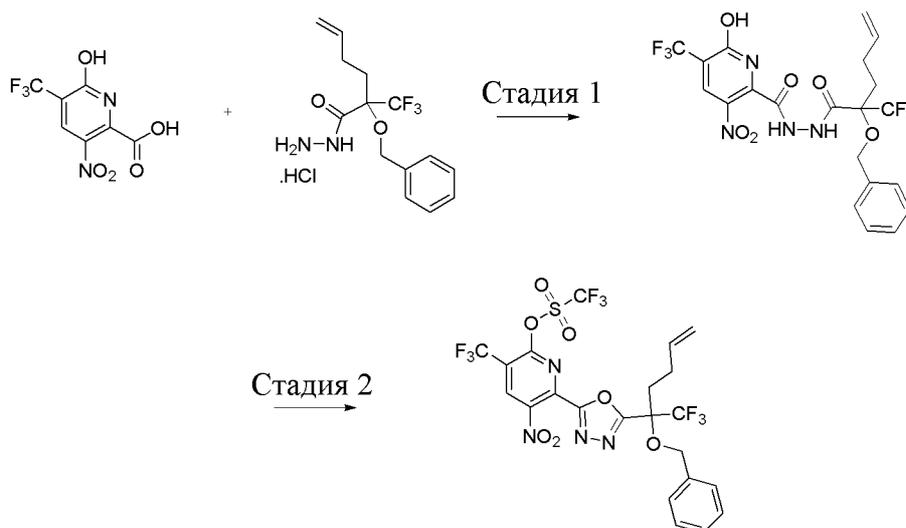
#### Стадия 1. 6-Гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота



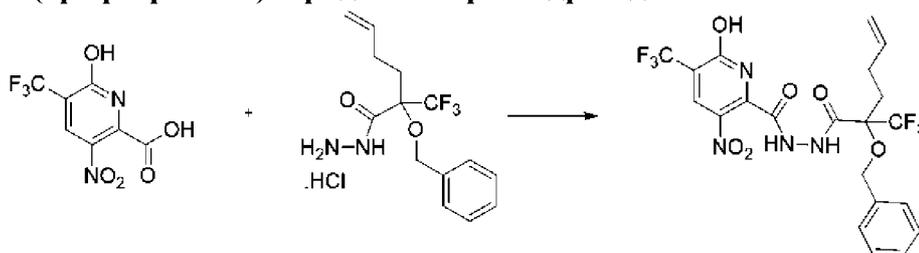
[00344] Смесь метил-6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (32 г, 120,24 ммоль) в THF (180 мл) и воде (180 мл) обрабатывали моногидратом гидроксида лития (15,14 г, 360,79 ммоль) и перемешивали при 27°C в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь охлаждали при комнатной температуре и pH регулировали до 2 с помощью 0,5 М водного раствора хлористоводородной кислоты (380 мл), затем переносили в 1-л делительную воронку с 2-метил-THF и экстрагировали. Слои

разделяли, а затем органический слой промывали водой (150 мл), солевым раствором (150 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (29,61 г, 96%) в виде грязно-белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,45 (s, 1H) ppm. Один способный к обмену протон не наблюдали в ЯМР.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -64,53 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 251,9994, обнаруженное 253,0 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 0,79 минуты (способ E LC).

**Промежуточное соединение 13. Получение [6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]трифторметансульфоната**



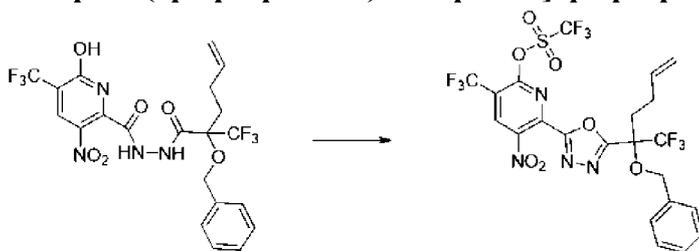
**Стадия 1. *N'*-[2-Бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразид**



[00345] В раствор 6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (29,92 г, 102,66 ммоль) в ацетонитриле (300 мл) и DMF (60 мл) добавляли CDI (17,48 г, 107,80 ммоль). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч. при комнатной температуре, затем добавляли порциями 2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразид (гидрохлоридная соль) (33,04 г, 97,534 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 26°C в течение 19 часов. Реакционную смесь переносили в экстракционную воронку с промыванием водой (300 мл) и 2-Ме-ТНФ (400 мл). Смесь экстрагировали с помощью 2-Ме-ТНФ (3 × 400 мл). Объединенный органический слой промывали 0,5 н. водным раствором HCl (3 × 300 мл), солевым раствором (3 × 250 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении.

Затем полученное два раза растворяли в дихлорметане (2 × 300 мл) и летучие вещества удаляли путем выпаривания при пониженном давлении с получением *N'*-[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (58,5 г, 94%) в виде остатка, представляющего собой коричневую пену. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 536,11304, обнаруженное 537,2 (M+1)<sup>+</sup>. Время удерживания: 2,03 минуты (способ E LC).

**Стадия 2. [6-[5-[1-Бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]трифторметансульфонат**

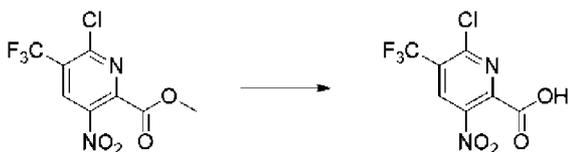


[00346] При 0°C в раствор *N'*-[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (9,76 г, 16,922 ммоль) в дихлорметане (190 мл) добавляли DIPEA (8,0136 г, 10,8 мл, 62,004 ммоль) с последующим добавлением трифторметилсульфонилтрифторметансульфоната (12,410 г, 7,4 мл, 43,985 ммоль). Ледяную баню удаляли через 20 мин. и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часа. Смесь переносили в делительную воронку, заполненную ледяным 1,0 н. водным раствором HCl и EtOAc (300 мл). Органический слой разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 150 мл). Объединенный органический слой снова промывали 1,0 н. ледяным водным раствором HCl (60 мл) и соевым раствором (3 × 40 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка посредством хроматографии на силикагеле (от 0% до 10% EtOAc в гептанах) обеспечивала получение [6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]трифторметансульфоната (5,334 г, 40%) в виде оранжевого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,74 (s, 1H), 7,50-7,27 (m, 5H), 5,87-5,68 (m, 1H), 5,12-4,96 (m, 2H), 4,88 (d, *J*=10,6 Гц, 1H), 4,67 (d, *J*=10,9 Гц, 1H), 2,60-2,16 (m, 4H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -62,68 (s, 3F), -71,80 (s, 3F), -73,04 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 650,0518, обнаруженное 651,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,94 минуты (способ C LC).

**Промежуточное соединение 14. Получение 6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты**

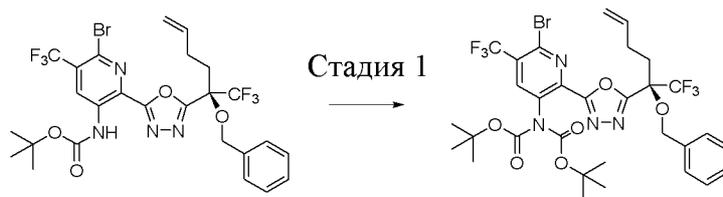


**Стадия 1. 6-Хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота**

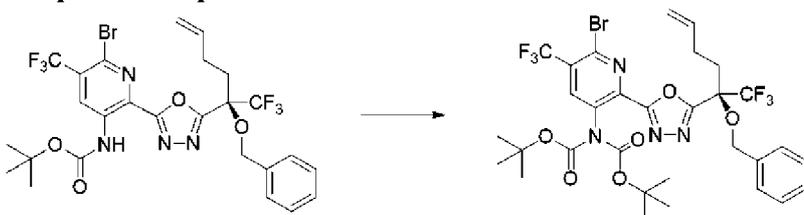


[00347] В раствор метил-6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (1,14 г, 4,006 ммоль) в THF (48,51 мл) и воде (24,26 мл) при 0°C добавляли моногидрат гидроксида лития (201,7 мг, 4,807 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры, затем перемешивали в течение 2 часов. Раствор подкисляли до pH ~2-3 путем добавления 1 н. HCl, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали водой и соевым раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (1,05 г, 97%) в виде прозрачной жидкой смолы. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 269,9655, обнаруженное 271,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,37 минуты (способ S LC).

**Промежуточное соединение 15. Получение *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата**



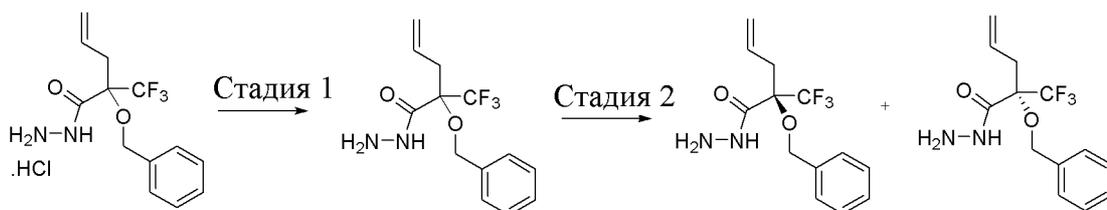
**Стадия 1. *трет*-Бутил-*N*-[2-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамат**



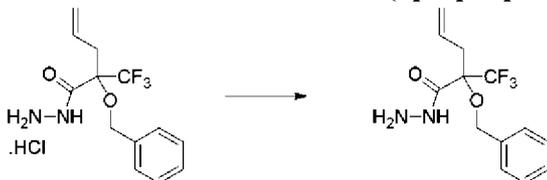
[00348] К раствору *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (222 г, 340,8 ммоль) в МТВЕ (1,333 л) добавляли DIPEA (65,3 мл, 374,9 ммоль), затем DMAP (2,09 г, 17,11 ммоль). Добавляли раствор ди-*трет*-бутилдикарбоната (111,6 г, 511,3 ммоль) в МТВЕ (250 мл) на протяжении 8 минут (без экзотермического эффекта) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Добавляли 1 л воды и разделяли слои. Органический слой промывали с помощью KHSO<sub>4</sub> (886 мл 0,5 М, 443,0 ммоль), 300 мл солевого раствора, высушивали с помощью MgSO<sub>4</sub> и выпаривали большую часть (> 95%) МТВЕ путем ротационного выпаривания при 45°C с получением густого масла. Добавляли 1,125 л гептана, обеспечивали вращение на бане с ротационным испарителем

при 45°C до растворения, затем выпаривали 325 мл растворителя путем ротационного выпаривания. Обеспечивали снижение температуры бани с ротационным испарителем до комнатной температуры, и продукт начинал кристаллизоваться во время выпаривания. Затем помещали колбу в морозильную камеру при -20°C в течение ночи. Полученное твердое вещество фильтровали и промывали с помощью холодного гептана и высушивали при комнатной температуре в течение 3 дней с получением *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата (240,8 г, 94%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,95 (s, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 1H), 5,83-5,67 (m, 1H), 5,08-5,00 (m, 1H), 5,00-4,94 (m, 1H), 4,79 (d, *J*=10,4 Гц, 1H), 4,64 (d, *J*=10,4 Гц, 1H), 2,57-2,26 (m, 3H), 2,26-2,12 (m, 1H), 1,41 (s, 18H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 750,14874, обнаруженное 751,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,76 минуты (способ D LC).

**Промежуточное соединение 16. Получение (2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-енгидразида и (2*S*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-енгидразида**



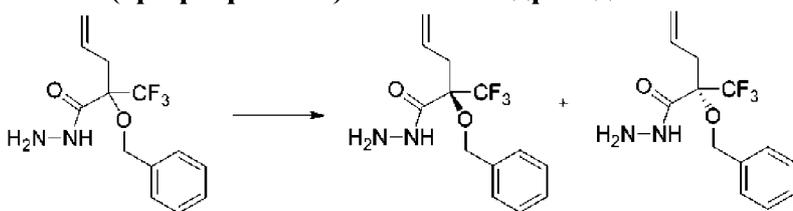
**Стадия 1. 2-Бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-енгидразид**



[00349]

*трет*-Бутил-*N*-[[2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]амино]карбамат (386,49 г, 995,1 ммоль) растворяли в DCM (1,25 л) и толуоле (250 мл) и обрабатывали с помощью HCl (750 мл 4 М, 3,000 моль) при комнатной температуре и желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и разбавляли с помощью EtOAc (2 л). Смесь обрабатывали с помощью NaOH (600 мл 2 М, 1,200 моль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин. Органическую фазу отделяли, промывали с помощью 1 л солевого раствора, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* и применяли непосредственно на следующей стадии (присутствуют следы толуола), 2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-енгидразид (286 г, 100%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,34 (s, 1H), 7,40-7,22 (m, 5H), 5,69 (ddt, *J*=17,1, 10,3, 6,9 Гц, 1H), 5,33-5,23 (m, 1H), 5,15 (dd, *J*=10,3, 1,8 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,05-2,87 (m, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 288,10855, обнаруженное 289,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,32 минуты (способ В LC).

**Стадия 2. (2R)-2-Бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-енгидразид и (2S)-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-енгидразид**

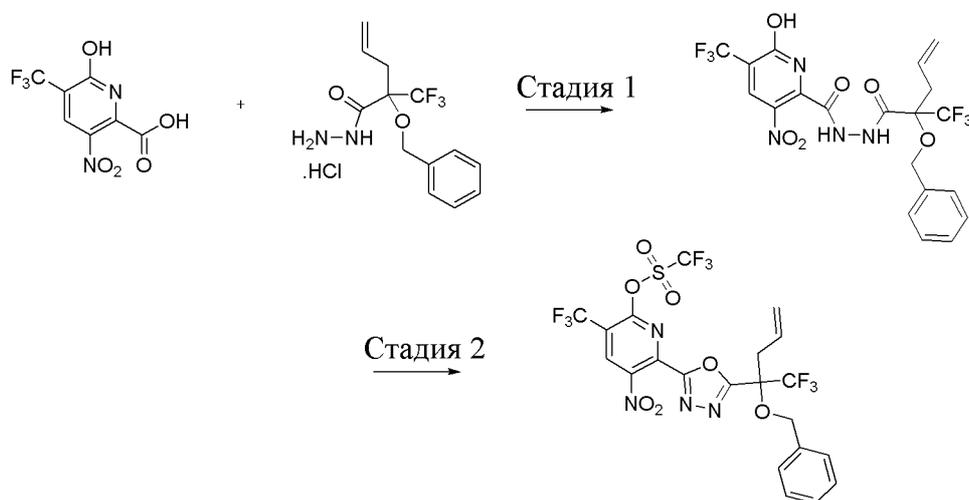


[00350] Рацемический 2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-енгидразид (5,0 г, 17,35 ммоль) разделяли с помощью хиральной SFC с применением колонки ChiralPak IG (250 × 21,2 мм; 5 мкм) при 40°C с применением подвижной фазы 7% MeOH (плюс 20 mM NH<sub>3</sub>), 93% CO<sub>2</sub> при расходе 70 мл/мин. и концентрации образца, составляющей 111 мг/мл в метаноле (без модификатора), объем вводимого образца=160 мкл с давлением на выходе 136 бар, длина волны обнаружения 210 нм, с получением двух продуктов, представляющих собой отдельный энантиомер:

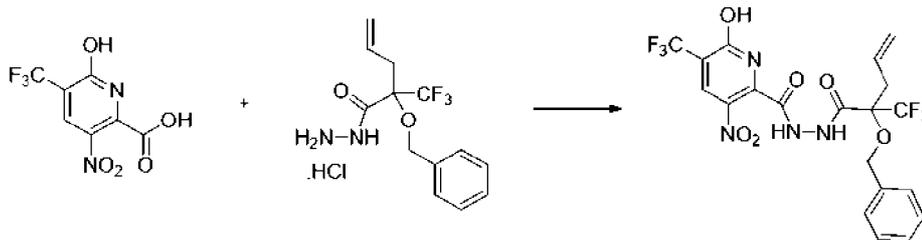
[00351] Элюируемый первым энантиомер выделяли как (2S)-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-енгидразид (1,79 г, 72%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,31 (s, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,38-7,26 (m, 3H), 5,77-5,62 (m, 1H), 5,28 (dq, *J*=17,1, 1,6 Гц, 1H), 5,15 (dq, *J*=10,2, 1,3 Гц, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,44 (d, *J*=4,2 Гц, 2H), 2,99 (dd, *J*=7,4, 1,3 Гц, 1H), 2,91 (dd, *J*=15,4, 6,4 Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 288,10855, обнаруженное 289,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,28 минуты (способ J LC).

[00352] Элюируемый вторым энантиомер выделяли как (2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-енгидразид (1,7 г, 68%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,31 (s, 1H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,39-7,25 (m, 3H), 5,77-5,62 (m, 1H), 5,28 (dq, *J*=17,1, 1,6 Гц, 1H), 5,15 (dq, *J*=10,2, 1,5 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,00 (dd, *J*=15,3, 7,5 Гц, 1H), 2,91 (dd, *J*=15,3, 6,4 Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 288,10855, обнаруженное 289,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,28 минуты (способ J LC).

**Промежуточное соединение 17. Получение [6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]трифторметансульфоната**

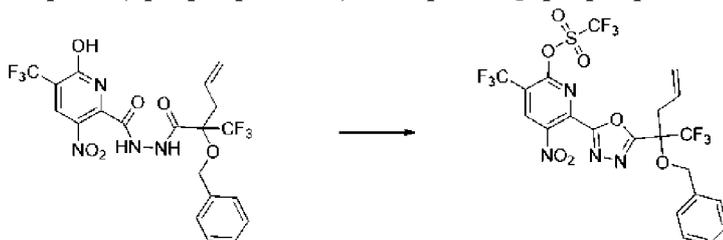


**Стадия 1. *N'*-[2-Бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]-6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразид**



[00353] В раствор 6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (8,5 г, 29,165 ммоль) в ацетонитриле (90 мл) и DMF (18 мл) добавляли CDI (5 г, 30,836 ммоль). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч. при комнатной температуре, затем добавляли 2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-енгидразид (гидрохлоридную соль) (9 г, 27,716 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь переносили в экстракционную воронку с промыванием водой (300 мл) и 2-Ме-THF (400 мл). Смесь экстрагировали с помощью 2-метилтетрагидрофурана (3 × 400 мл). Объединенный органический слой промывали 0,5 н. водным раствором HCl (3 × 300 мл), соевым раствором (3 × 250 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем его растворяли два раза в дихлорметане (2 × 300 мл) и летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением *N'*-[2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]-6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (14,7 г, 75%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 522,0974, обнаруженное 523,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,08 минуты (способ E LC).

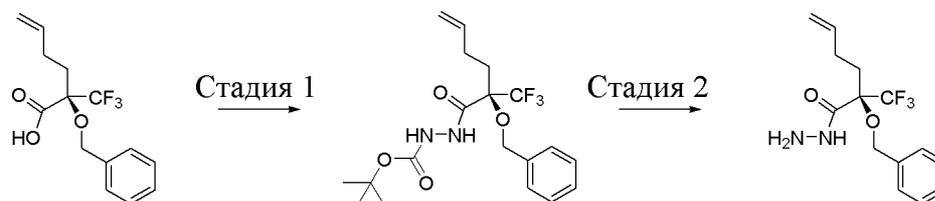
**Стадия 2. [6-[5-[1-Бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]трифторметансульфонат**



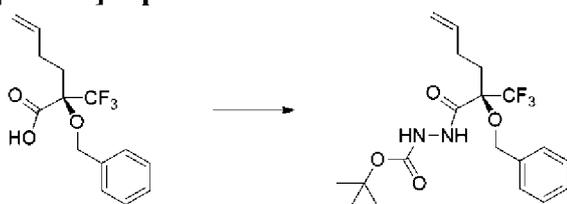
[00354] Добавляли трифторметилсульфонилтрифторметансульфонат (14,758 г, 8,8 мл, 52,308 ммоль) к *N'*-[2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]-6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразиду (14,7 г, 20,712 ммоль) и DIPEA (9,79 г, 13,2 мл, 75,783 ммоль) в дихлорметане (175 мл) при 0°C. Ледяную баню удаляли через 20 мин. и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Смесь переносили в делительную воронку с 1,0 н. ледяным водным раствором HCl (180 мл) и EtOAc (500 мл). Органический слой разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 120 мл). Объединенный органический слой снова промывали 1,0 н. ледяным водным раствором HCl (120 мл) и соевым раствором (3 × 120 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении.

Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (от 0% до 20% этилацетата в гептанах) обеспечивала получение [6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]трифторметансульфоната (5,425 г, 40%) в виде оранжевого вязкого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,65 (s, 1H), 7,36-7,21 (m, 5H), 5,93-5,74 (m, 1H), 5,28-5,10 (m, 2H), 4,78 (d,  $J=10,9$  Гц, 1H), 4,60 (d,  $J=10,6$  Гц, 1H), 3,21-3,05 (m, 2H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62,69 (s, 3F), -71,82 (s, 3F), -73,32 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 636,03613, обнаруженное 637,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 4,0 минуты (способ C LC).

**Промежуточное соединение 18. Получение (2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразида**

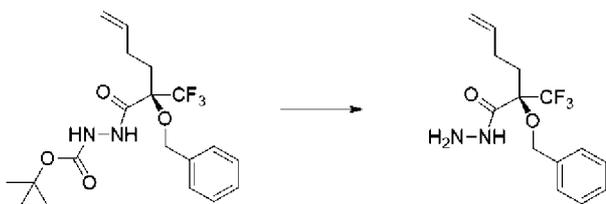


**Стадия 1. *tert*-Бутил-*N*-[(2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамат**



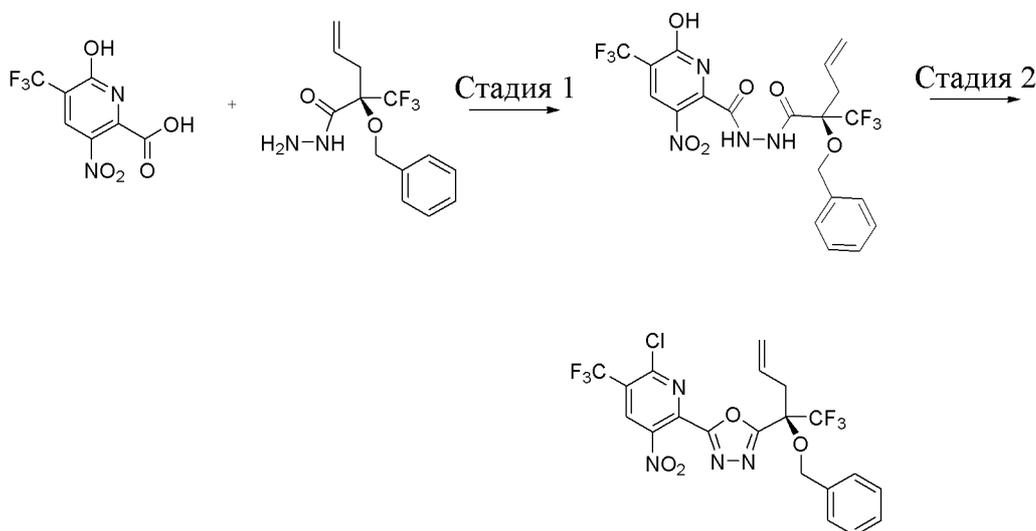
[00355] К раствору (2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еновой кислоты (365 г, 1,266 моль) в DMF (2 л) добавляли НАТУ (612 г, 1,610 моль) и DIEA (450 мл, 2,584 моль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин. К смеси добавляли *tert*-бутил-*N*-аминокарбамат (200 г, 1,513 моль) (небольшой экзотермический эффект при добавлении) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (5 л). Полученный осадок собирали путем фильтрования и промывали водой. Твердое вещество растворяли в EtOAc (2 л) и промывали солевым раствором. Органическую фазу высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Масло разбавляли с помощью EtOAc (500 мл), затем гептаном (3 л), и перемешивали при температуре окружающей среды в течение нескольких часов с получением густой взвеси. Взвесь разбавляли дополнительным количеством гептана и фильтровали, чтобы собрать рыхлое белое твердое вещество (343 г). Фильтрат концентрировали, и очистка с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 40% EtOAc/гексаны) обеспечивала получение *tert*-бутил-*N*-[(2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамата (464 г, 91%, объединенного с продуктом кристаллизации). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 402,17664, обнаруженное 303,0 ( $\text{M}+1-\text{Boc}$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,68 минуты (способ D LC).

**Стадия 2. (2R)-2-Бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразид**

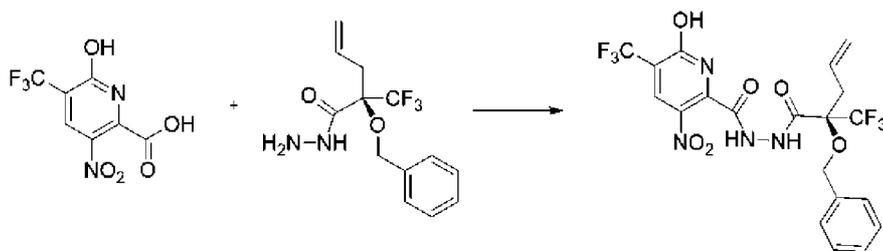


[00356] К раствору *трет*-бутил-*N*-[[*(2R)*-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамата (464 г, 1,153 моль) в DCM (1,25 л) добавляли HCl (925 мл 4 М, 3,700 моль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* с удалением большей части DCM. Смесь разбавляли изопропилацетатом (1 л) и регулировали основность до pH=6 с помощью NaOH (140 г 50% вес/вес, 1,750 моль) в 1 л ледяной воды. Органическую фазу отделяли и промывали с помощью 1 л солевого раствора и объединенные водные фазы экстрагировали с помощью изопропилацетата (1 л). Объединенные органические фазы высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением темно-желтого масла. *(2R)*-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразид (358 г, колич.) <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (s, 1H), 7,44-7,29 (m, 5H), 5,81 (ddt, *J*=16,8, 10,1, 6,4 Гц, 1H), 5,13-4,93 (m, 2H), 4,75 (dd, *J*=10,5, 1,5 Гц, 1H), 4,61 (d, *J*=10,5 Гц, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,43 (ddd, *J*=14,3, 11,0, 5,9 Гц, 1H), 2,26-1,95 (m, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 302,1242, обнаруженное 303,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,0 минуты (способ D LC).

**Промежуточное соединение 19. Получение 2-[[*(1R)*-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-5-[6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазола**

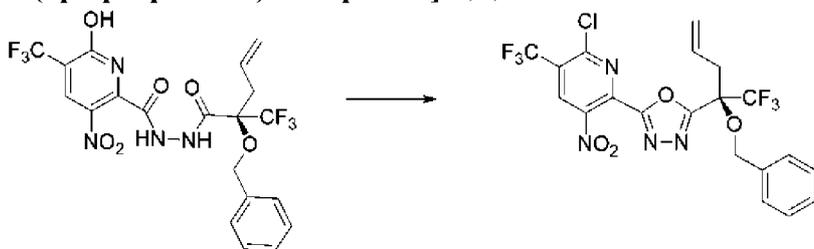


**Стадия 1. *N'*-[[*(2R)*-2-Бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]-6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразид**



[00357] 6-Гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновую кислоту (28,8 г, 114,24 ммоль) и (2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-енгидразид (30 г, 104,07 ммоль) растворяли в смеси этилацетата (300 мл) и триэтиламина (42,108 г, 58 мл, 416,13 ммоль). Добавляли пропилфосфоновый ангидрид (106 г, 50% вес/вес, 166,57 ммоль) при комнатной температуре (от 20°C до 25°C) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакцию затем гасили с помощью 1 М водного хлорида аммония (400 мл), фазы разделяли и органическую фазу промывали 1 М водным хлоридом аммония (400 мл) и затем 1 М бикарбонатом калия (2 × 300 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и фильтровали, затем добавляли гептан (250 мл) и смесь выпаривали до сухого состояния с получением *N'*-[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]-6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (63 г, 61%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,12 (s, 1H), 7,48 (d, *J*=7,1 Гц, 2H), 7,42-7,33 (m, 3H), 5,96-5,83 (m, 1H), 5,35 (d, *J*=16,6 Гц, 1H), 5,20 (d, *J*=10,5 Гц, 1H), 4,90-4,81 (m, 2H), 3,12-2,94 (m, 2H) ppm. Три способных к обмену протона не наблюдали в ЯМР. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 522,0974, обнаруженное 523,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,102 минуты (способ С LC).

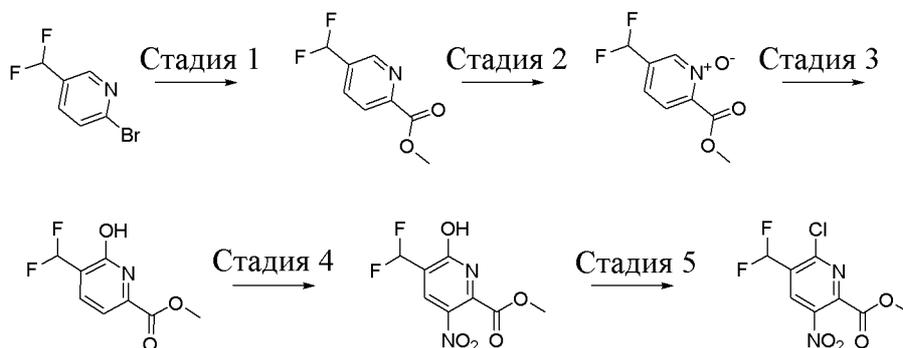
**Стадия 2. 2-[(1*R*)-1-Бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-5-[6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазол**



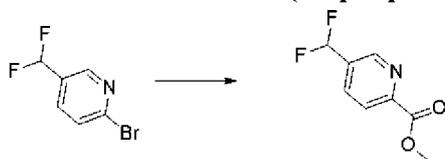
[00358] *N'*-[(2*R*)-2-Бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]-6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразид (45 г, 80,979 ммоль) растворяли в смеси фосфорилтрихлорида (90 мл) и ацетонитрила (90 мл) и добавляли диметилформамид (45 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч. Реакцию затем гасили с помощью 1 М водного раствора бикарбоната калия (1,3 л) при контролировании pH и регулировании с помощью 6 М гидроксида натрия (300 мл). Затем продукт экстрагировали этилацетатом (3 × 500 мл). Органические фазы объединяли и высушивали над сульфатом натрия (150 г), затем фильтровали и концентрировали. Продукт затем загружали в сухом виде с применением 125 г силикагеля и очищали в слое из 600 г диоксида кремния при элюировании с гептанами (2 л) и затем 10% МТВЕ в гептанах (8 л) с получением некоторого количества чистого продукта и некоторого количества загрязненного продукта. Данный загрязненный продукт загружали в сухом виде с применением 50 г диоксида кремния и очищали в слое из 400 г

диоксида кремния при элюировании с гептанами (1 л) и затем 10% МТВЕ в гептанах (6 л) снова с получением чистого продукта и некоторого количества загрязненного продукта. Данный загрязненный продукт дополнительно очищали путем хроматографии с обращенной фазой с применением 100-г колонки  $C_{18}$  и при элюировании с градиентом от 0,1% водной муравьиной кислоты до метанола (продукт элюируется при ~80% метанола). Фракции, содержащие продукт, объединяли, метанол выпаривали под вакуумом и затем водный раствор экстрагировали с помощью этилацетата ( $2 \times 50$  мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и затем выпаривали до сухого состояния с получением большого количества требуемого чистого продукта. Все партии необходимого продукта после каждой очистки объединяли с получением 2-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-5-[6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазола (13,5 г, 30%) в виде светло-желтого масла.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  9,26 (s, 1H), 7,46-7,31 (m, 5H), 5,92 (dd,  $J=16,9, 9,5$  Гц, 1H), 5,39 (d,  $J=16,6$  Гц, 1H), 5,26 (d,  $J=10,3$  Гц, 1H), 4,79 (d,  $J=10,8$  Гц, 1H), 4,63 (d,  $J=10,8$  Гц, 1H), 3,31 (d,  $J=6,8$  Гц, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 522,053, обнаруженное 523,0 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,784 минуты (способ С LC).

#### Промежуточное соединение 20. Получение метил-6-хлор-5-(дифторметил)-3-нитропиридин-2-карбоксилата



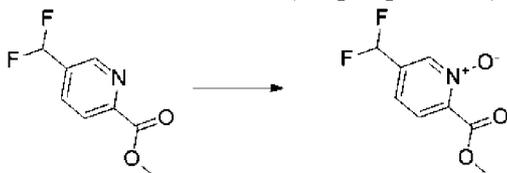
##### Стадия 1. Метил-5-(дифторметил)пиридин-2-карбоксилат



[00359] В автоклав добавляли 2-бром-5-(дифторметил)пиридин (25 г, 120,19 ммоль), метанол (250 мл), триэтиламин (29,04 г, 40 мл, 286,98 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (2,6 г, 3,5533 ммоль). Автоклав продували азотом, затем монооксидом углерода. Смесь нагревали при 130°C и давление монооксида углерода доводили до 120 фунтов/кв. дюйм. Смесь перемешивали в течение 3 ч. при 130°C, затем охлаждали до 25°C. Смесь продували азотом и концентрировали под вакуумом. Полученное твердое вещество разбавляли с помощью этилацетата (500 мл), затем добавляли воду (200 мл) и карбонат натрия (20 г). Смесь энергично перемешивали в

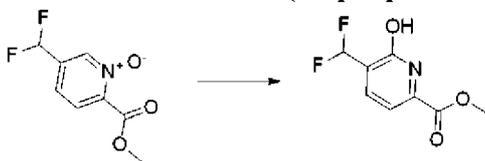
течение 10 минут и слои разделяли. Органический слой промывали водой (200 мл) и соевым раствором (200 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 20% до 50% этилацетата в гептанах с получением метил 5-(дифторметил)пиридин-2-карбоксилата (11,41 г, 51%) в виде грязно-белого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 187,0445, обнаруженное 188,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,48 минуты (способ E LC).

### Стадия 2. Метил-5-(дифторметил)-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксилат



[00360] Добавляли пероксигидрат мочевины (13,7 г, 145,64 ммоль) к раствору метил-5-(дифторметил)пиридин-2-карбоксилата (8,1 г, 43,282 ммоль) в DCE (70 мл). Добавляли трифторуксусный ангидрид (24,025 г, 15,9 мл, 114,39 ммоль) на протяжении 20 минут при температуре -10°C в охлаждающей бане (баня CO<sub>2</sub>/ацетон). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 минут при 0°C и затем в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (150 мл) и доводили до pH=2-3 с помощью 150 мл 1 н. водного раствора гидроксида натрия. Смесь разбавляли дихлорметаном (200 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 × 150 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (150 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением в виде желтого твердого вещества метил-5-(дифторметил)-1-оксидо-пиридин-1-ий-2-карбоксилата (8,39 г, 87%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,41 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,43-7,36 (m, 1H), 6,84-6,47 (m, 1H), 4,03 (s, 3H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, хлороформ-d) δ -115,27 (d, J=55,9 Гц, 2F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 203,0394, обнаруженное 204,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,73 минуты (способ E LC).

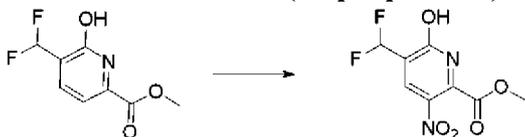
### Стадия 3. Метил-5-(дифторметил)-6-гидроксипиридин-2-карбоксилат



[00361] Добавляли трифторуксусный ангидрид (84,616 г, 56 мл, 402,87 ммоль) по каплям в смесь метил-5-(дифторметил)-1-оксидо-пиридин-1-ий-2-карбоксилата (11,63 г, 47,060 ммоль) в DMF (130 мл) при 0°C на протяжении 30 минут. Смесь перемешивали при 48°C в течение 4 ч., затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением трифторуксусного ангидрида. Остаточный DMF-раствор выливали на протяжении 30 минут в воду (1 л) при 0°C. Осажденное твердое вещество собирали путем

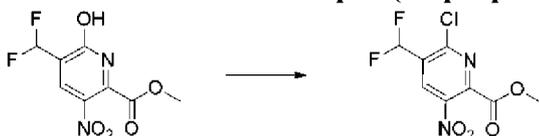
фильтрации и промывали водой (200 мл). Твердое вещество высушивали под вакуумом с получением метил-5-(дифторметил)-6-гидрокси-пиридин-2-карбоксилата (5,74 г, 60%) в виде грязно-белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,29 (br. s., 1H), 7,88 (d,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,07-6,76 (m, 1H), 3,87 (s, 3H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -118,60 (br. s., 2F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 203,0394, обнаруженное 204,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,34 минуты (способ E LC).

#### Стадия 4. Метил-5-(дифторметил)-6-гидрокси-3-нитропиридин-2-карбоксилат



[00362] В охлажденный льдом раствор метил-5-(дифторметил)-6-гидрокси-пиридин-2-карбоксилата (7,43 г, 36,575 ммоль) в серной кислоте (48 мл, 18,4 М, 883,2 ммоль) по каплям добавляли азотную кислоту (2,5 мл, 15,8 М, 39,5 ммоль). Через 5 мин. ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение ночи. Реакционную смесь осаждали во льду-воде (300 мл). Раствор охлаждали при 0°C в течение 15 минут, затем твердое вещество выделяли путем фильтрации и промывали водой (200 мл). Твердое вещество высушивали в течение ночи под вакуумом с получением метил-5-(дифторметил)-6-гидрокси-3-нитропиридин-2-карбоксилата (5,47 г, 56%) в виде грязно-белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,41 (s, 1H), 7,19-6,75 (m, 1H), 3,94 (s, 3H) ppm. Один способный к обмену протон не наблюдали в ЯМР.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -118,87 (d,  $J=54,5$  Гц, 2F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 248,0245, обнаруженное 249,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,6 минуты (способ E LC).

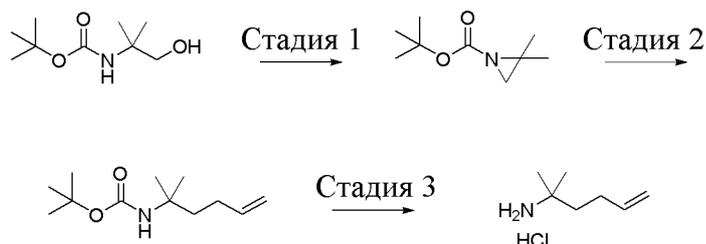
#### Стадия 5. Метил-6-хлор-5-(дифторметил)-3-нитропиридин-2-карбоксилат



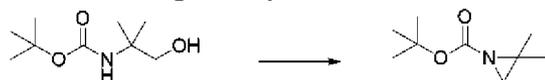
[00363] Метил-5-(дифторметил)-6-гидрокси-3-нитропиридин-2-карбоксилат (2 г, 8,06 ммоль) растворяли в смеси фосфорилтрихлорида (6,58 г, 4 мл, 42,914 ммоль) и ацетонитрила (4 мл) при 0°C (экзотермический эффект). Добавляли по каплям DMF (1,888 г, 2 мл, 25,83 ммоль) при 0°C (экзотермический эффект). Полученную желто-молочную смесь перемешивали при 70°C (предварительно нагретая масляная баня) в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество фосфорилтрихлорида (3,29 г, 2 мл, 21,457 ммоль). Оранжевый раствор перемешивали при 70°C в течение ночи. Охлаждали до 0°C и добавляли метанол (30 мл). Добавляли по каплям 50% насыщенный раствор бикарбоната натрия (50 мл) при 0°C. Добавляли раствор карбоната калия (10 г) в воде (50 мл), метанол (50 мл) и этилацетат (150 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением оранжевого масла, которое очищали путем хроматографии на

силикагеле с применением градиента от 5% до 30% МТВЕ в гептанах с получением метил-6-хлор-5-(дифторметил)-3-нитропиридин-2-карбоксилата (1,92 г, 79%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,70 (s, 1H), 7,16-6,76 (m, 1H), 4,06 (s, 3H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -117,39 (d,  $J=53,1$  Гц, 2F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 265,9906, обнаруженное 267,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,84 минуты (способ E LC).

**Промежуточное соединение 21. Получение 2-метилгекс-5-ен-2-амин (гидрохлоридной соли)**



**Стадия 1. *tert*-Бутил-2,2-диметилазиридин-1-карбоксилат**



[00364] К раствору *tert*-бутил-*N*-(2-гидрокси-1,1-диметил-этил)карбамата (30 г, 155,35 ммоль) в диэтиловом эфире (750 мл) добавляли *p*-TsCl (35,6 г, 186,73 ммоль) и порошкообразный KOH (103 г, 1,5605 моль) при 0°C. Температуру реакции повышали до температуры возврата флегмы и перемешивали в течение 16 часов. Добавляли другую порцию KOH (17 г, 303 ммоль) и реакцию смесь нагревали с обратным холодильником в течение еще 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли простым эфиром (500 мл). Образовавшееся твердое вещество удаляли путем фильтрования через воронку со стеклянной фриттой и промывали с помощью дополнительного количества простого эфира (100 мл). Объединенный эфирный фильтрат промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *tert*-бутил-2,2-диметилазиридин-1-карбоксилата (24,602 г, 88%) в виде прозрачного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  2,04 (s, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,28 (s, 6H) ppm.

**Стадия 2. *tert*-Бутил-*N*-(1,1-диметилпент-4-енил)карбамат**



[00365] В реакционную колбу загружали аллил(хлор)магний в THF (205 мл, 2 М, 410 ммоль) и безводный THF (200 мл). Раствор охлаждали до -30°C и добавляли бромид меди(I) (комплекс с диметилсульфидом) (28 г, 136,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин., затем охлаждали до -78°C. Раствор *tert*-бутил-2,2-диметилазиридин-1-карбоксилата (24,602 г, 136,49 ммоль) в безводном THF (200 мл)

добавляли в реакционную смесь по каплям. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. и затем перемещали в морозильную камеру при  $-20^{\circ}\text{C}$  и хранили в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора хлорида аммония (200 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем разбавляли диэтиловым эфиром (200 мл). Раствор фильтровали через слой целита и промывали с помощью эфира (100 мл). Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром ( $2 \times 200$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 10% диэтилового эфира в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-(1,1-диметилпент-4-енил)карбамата (18,6 г, 61%) в виде светло-желтой жидкости.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  5,82 (ddt,  $J=16,8, 10,2, 6,6, 6,6$  Гц, 1H), 5,09-4,87 (m, 2H), 4,38 (s, 1H), 2,11-1,98 (m, 2H), 1,79-1,64 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,26 (s, 6H) ppm.

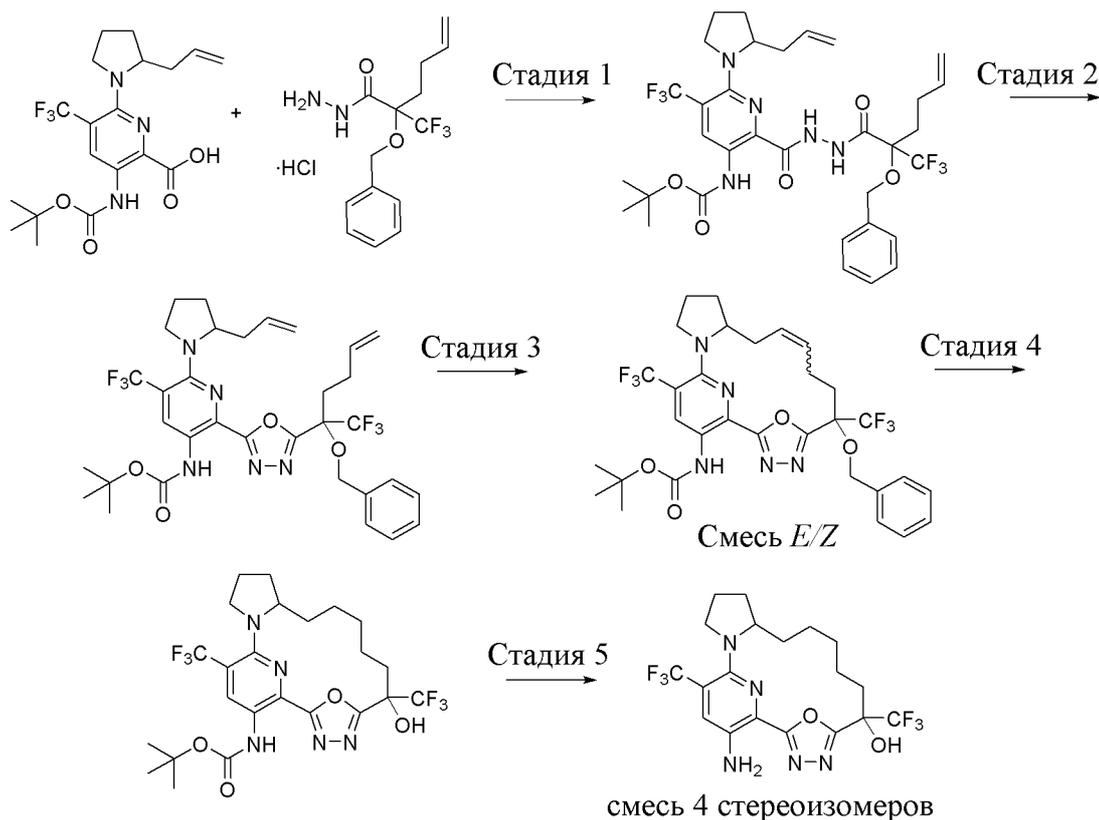
### Стадия 3. 2-Метилгекс-5-ен-2-амин (гидрохлоридная соль)



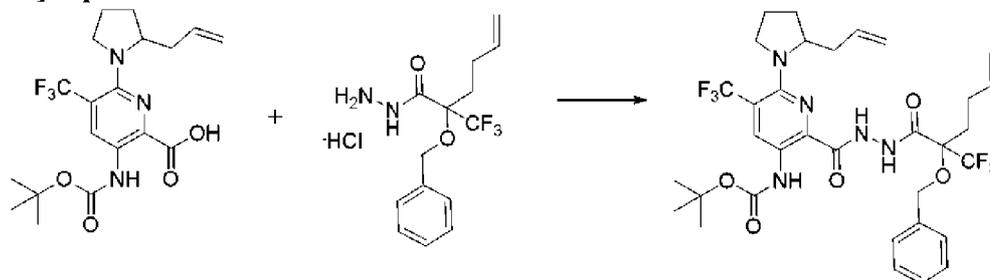
[00366] Раствор *трет*-бутил-*N*-(1,1-диметилпент-4-енил)карбамата (26,6 г, 124,7 ммоль) и HCl в диэтиловом эфире (350 мл, 2 М, 700 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Растворитель удаляли и остаток растирали с гексанами с получением 2-метилгекс-5-ен-2-амин (гидрохлоридной соли) (15,198 г, 77%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  8,08 (s, 3H), 5,92-5,64 (m, 1H), 5,15-4,87 (m, 2H), 2,21-1,96 (m, 2H), 1,72-1,49 (m, 2H), 1,23 (s, 6H) ppm.

### Получение соединений 1-213 и соединений 214-222

**Пример 1. Получение 20-амино-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ола (смеси 4 стереоизомеров) (соединения 1)**



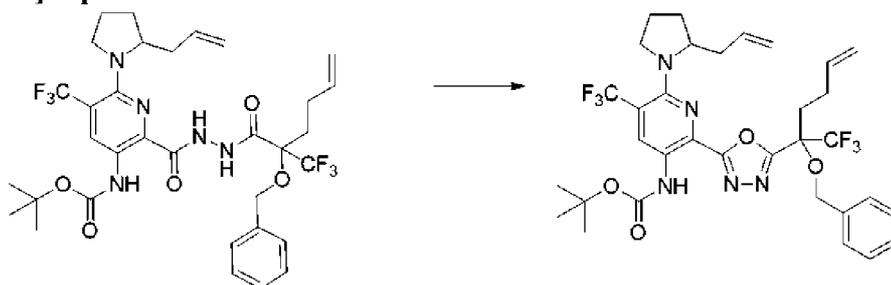
**Стадия 1.** *трет*-Бутил-*N*-[6-(2-аллилпирролидин-1-ил)-2-[[[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамоил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат



[00367] К раствору 6-(2-аллилпирролидин-1-ил)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,4815 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) последовательно добавляли 2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразид (гидрохлоридную соль) (180 мг, 0,5314 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид (гидрохлоридную соль) (140 мг, 0,7303 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (моногидрат) (100 мг, 0,653 ммоль) и триэтиламин (101,64 мг, 0,14 мл, 1,0044 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали с помощью водного 1 н. HCl (30 мл), насыщенного водного бикарбоната натрия (30 мл), солевого раствора (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 10% этилацетата в гептанах с получением *трет*-бутил-*N*-[6-(2-аллилпирролидин-1-ил)-2-[[[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамоил]-5-(трифторметил)-3-

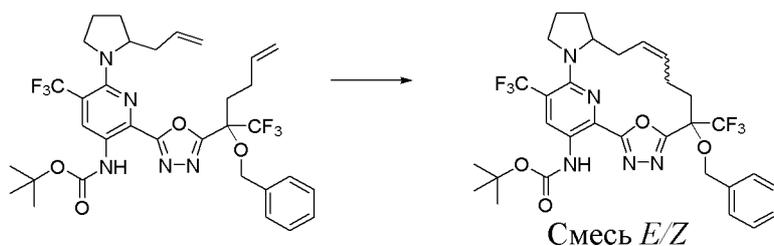
пиридил]карбамата (300 мг, 89%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  1,51 (s, 9H), 1,65-1,81 (m, 2H), 1,88-2,00 (m, 1H), 2,07-2,34 (m, 5H), 2,37-2,59 (m, 2H), 3,27-3,43 (m, 1H), 3,56-3,71 (m, 1H), 4,25-4,40 (m, 1H), 4,66-4,77 (m, 1H), 4,78-4,91 (m, 1H), 4,93-5,19 (m, 4H), 5,69-5,91 (m, 2H), 7,32-7,51 (m, 5H), 9,01 (br. s., 1H), 9,16 (dd,  $J=18,8, 5,9$  Гц, 1H), 9,85-10,01 (m, 1H), 10,05 (br. s., 1H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  от -75,2 до -72,1 (m, 3F), -57,8 (d,  $J=9,2$  Гц, 1F) ppm. Время удерживания: 2,82 минуты (способ В LC).

**Стадия 2. *трет*-Бутил-*N*-[6-(2-аллилпирролидин-1-ил)-2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат**



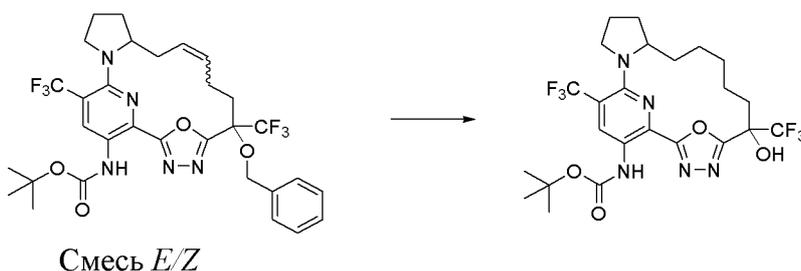
[00368] Раствор *трет*-бутил-*N*-[6-(2-аллилпирролидин-1-ил)-2-[[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамоил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (2,45 г, 3,5016 ммоль) и DIPEA (1,1872 г, 1,6 мл, 9,1858 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) нагревали при 50°C, затем добавляли порциями *n*-толуолсульфонилхлорид (815 мг, 4,2749 ммоль) при 50°C. Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали, повышали основность с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии с обращенной фазой с применением градиента от 70% до 100% ацетонитрила в воде, содержащего 0,1% муравьиной кислоты, с получением *трет*-бутил-*N*-[6-(2-аллилпирролидин-1-ил)-2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (2,2 г, 92%) в виде желтого вязкого материала.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  1,51 (s, 9H), 1,64-1,78 (m, 2H), 1,86-2,08 (m, 2H), 2,16-2,57 (m, 6H), 3,32-3,44 (m, 1H), 3,53-3,69 (m, 1H), 4,35-4,49 (m, 1H), 4,58-4,69 (m, 1H), 4,71-4,87 (m, 1H), 4,88-5,10 (m, 4H), 5,60-5,84 (m, 2H), 7,24-7,43 (m, 5H), 8,99 (s, 1H), 9,55 (br. s., 1H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -73,0 (s, 3F), -57,3 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 681,27496, обнаруженное 682,5 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,19 минуты (способ К LC).

**Стадия 3. *трет*-Бутил-*N*-6-(бензилокси)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-20-ил]карбамат (смесь *E/Z*)**



[00369] К дегазированному раствору *трет*-бутил-*N*-[6-(2-аллилпирролидин-1-ил)-2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (155 мг, 0,2274 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (15 мл) добавляли катализатор Граббса 2-го поколения (40 мг, 0,047 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 0,75 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли ди(этиленгликоль)виниловый эфир (125,84 мг, 0,13 мл, 0,9522 ммоль) с гашением катализатора, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 10% этилацетата в гептанах с получением *трет*-бутил-*N*-6-(бензилокси)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-20-ил]карбамата (смесь *E/Z*) (125 мг, 84%) в виде зелено-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 1,46 (s, 9H), 1,60-1,79 (m, 2H), 1,86-2,00 (m, 1H), 2,00-2,25 (m, 3H), 2,26-2,53 (m, 2H), 2,58-2,82 (m, 1H), 3,39-3,67 (m, 3H), 3,83-4,05 (m, 1H), 4,51-4,65 (m, 1H), 4,89-5,00 (m, 1H), 5,36-5,55 (m, 2H), 7,11-7,28 (m, 5H), 8,81-8,98 (m, 2H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -75,0 и -74,1 (2s, 3F), -55,5 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 653,24365, обнаруженное 654,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,94 минуты (способ К LC).

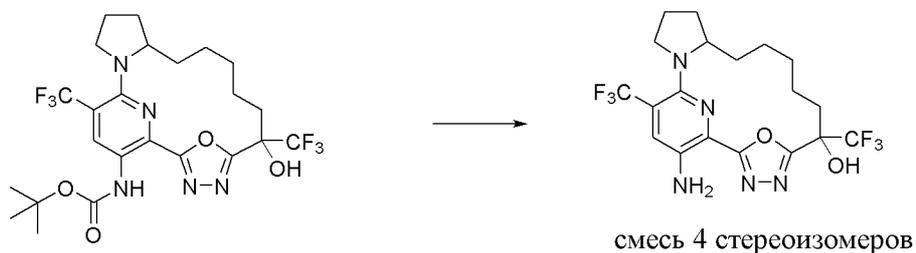
**Стадия 4. *трет*-Бутил-*N*-[6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамат**



[00370] В дегазированный азотом раствор *трет*-бутил-*N*-6-(бензилокси)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-20-ил]карбамата (смесь *E/Z*) (30 мг, 0,0459 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли SiliaCat Pd<sup>0</sup> (73 мг, 0,24 ммоль/г, 0,0175 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 64 часов в атмосфере водорода из баллона при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали с помощью метанола и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с

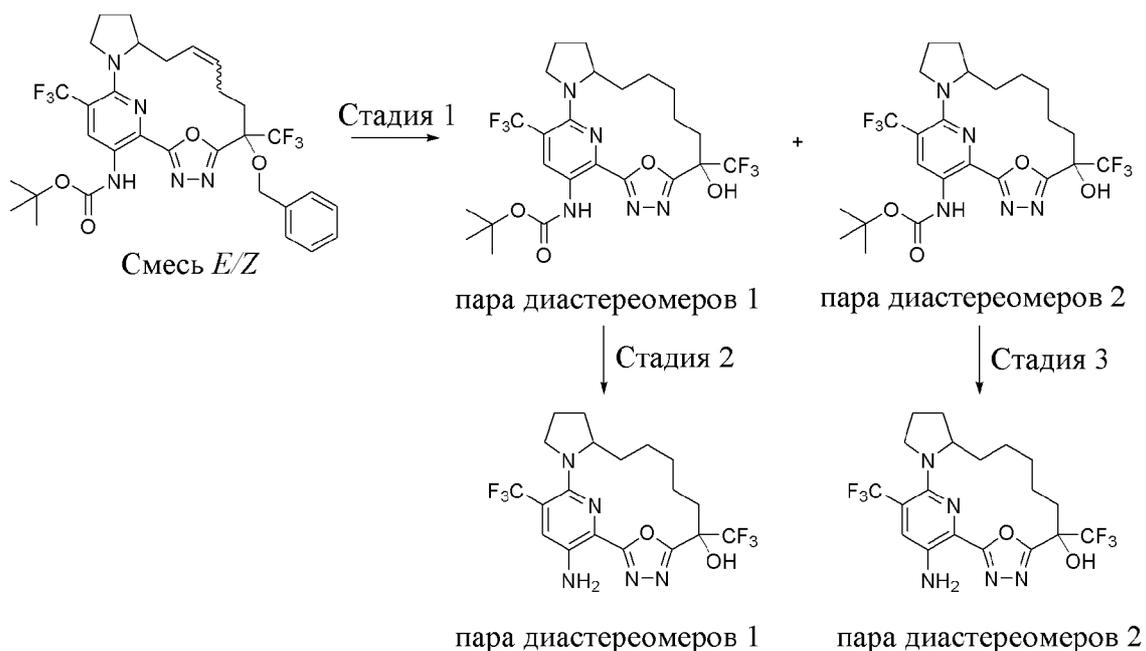
применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гептанах с получением *трет*-бутил-*N*-[6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамата (15 мг, 58%) в виде желтой смолы.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  1,20-1,27 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,48-1,59 (m, 5H), 1,85-1,98 (m, 1H), 1,99-2,65 (m, 4H), 3,30-3,62 (m, 3H), 3,87-4,18 (m, 2H), 8,75-8,97 (m, 2H) ppm. Один способный к обмену протон не наблюдали в ЯМР.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  -80,8 и -77,4 (s, 3F), от -55,4 до -54,9 (m, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 565,2124, обнаруженное 566,4 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,73 минуты (способ К LC).

**Стадия 5. 20-Амино-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ол (смесь 4 стереоизомеров) (соединение 1)**

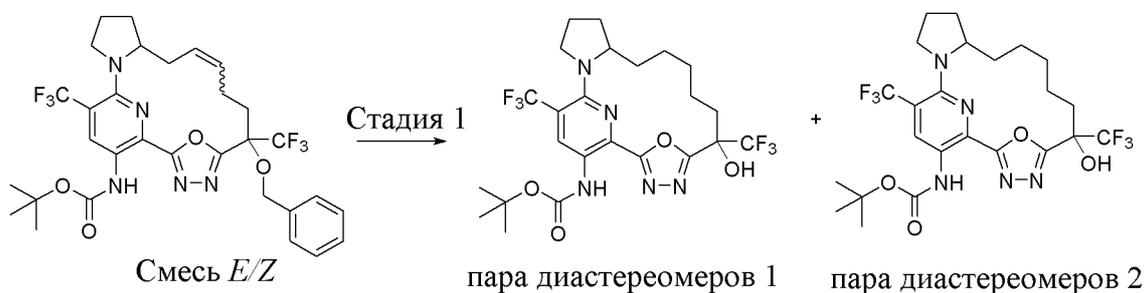


[00371] TFA (1,4800 г, 1 мл, 12,98 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-*N*-[6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамату (30 мг, 0,053 ммоль) в DCM (2 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 × 10 мл). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гептанах с получением 20-амино-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ола (смесь 4 стереоизомеров) (10 мг, 39%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0,80-1,01 (m, 2H), 1,13-1,36 (m, 3H), 1,42-1,68 (m, 4H), 1,71-1,87 (m, 1H), 1,91-2,08 (m, 1H), 2,12-2,29 (m, 1H), 2,36-2,75 (m, 2H), 3,31-3,47 (m, 1H), 3,52-3,75 (m, 1H), 3,86-4,23 (m, 1H), 7,62 (s, 1H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  -82,0 и -78,8 (s, 3F), -58,1 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 465,15994, обнаруженное 466,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,84 минуты (способ F LC).

**Пример 2. Получение 20-амино-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ола (пара диастереомеров 1) (соединение 2) и 20-амино-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ола (пара диастереомеров 2) (соединение 3)**



**Стадия 1.** *трет*-Бутил-*N*-[6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамат (пара диастереомеров 1) и *трет*-бутил-*N*-[6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамат (пара диастереомеров 2)

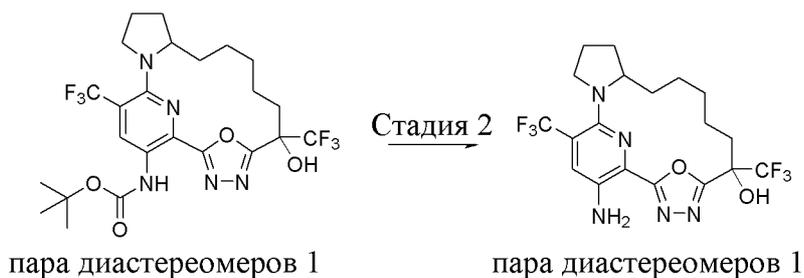


[00372] В дегазированный азотом раствор *трет*-бутил-*N*-6-(бензилокси)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-20-ил]карбамата (смесь *E/Z*) (675 мг, 1,0327 ммоль) в метаноле (60 мл) добавляли SiliaCat Pd<sup>0</sup> (1,6 г, 0,24 ммоль/г, 0,384 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов в атмосфере водорода из баллона при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали с помощью метанола и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гептанах с получением *трет*-бутил-*N*-[6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамата (пара диастереомеров 1) (190 мг, 33%) в виде желтого твердого вещества и элюируемой первой пары диастереомеров. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 0,79-0,91 (m, 1H), 0,94-1,10 (m, 1H), 1,25 (br. s., 1H), 1,41-1,68 (m, 13H), 1,70-1,84 (m, 1H), 1,85-2,07 (m, 2H), 2,08-

2,27 (m, 2H), 2,28-2,44 (m, 1H), 2,54-2,74 (m, 1H), 3,40-3,71 (m, 3H), 3,94-4,14 (m, 1H), 8,80-9,10 (m, 2H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -77,4 (s, 3F), -55,1 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 565,2124, обнаруженное 566,3 (M+1) $^{+}$ ; время удерживания: 8,407 минуты (способ L LC).

[00373] Продолжение элюирования обеспечивало получение *трет*-бутил-*N*-[6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамата (пара диастереомеров 2) (165 мг, 28%) в виде желтого твердого вещества и элюируемой второй пары диастереомеров.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  0,81-0,98 (m, 2H), 1,41-1,60 (m, 13H), 1,61-1,89 (m, 3H), 1,93-2,25 (m, 3H), 2,35-2,62 (m, 2H), 3,46-3,69 (m, 3H), 3,95-4,13 (m, 1H), 8,91 (br. s., 2H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -80,8 (s, 3F), -55,1 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 565,2124, обнаруженное 566,4 (M+1) $^{+}$ ; время удерживания: 8,426 минуты (способ L LC).

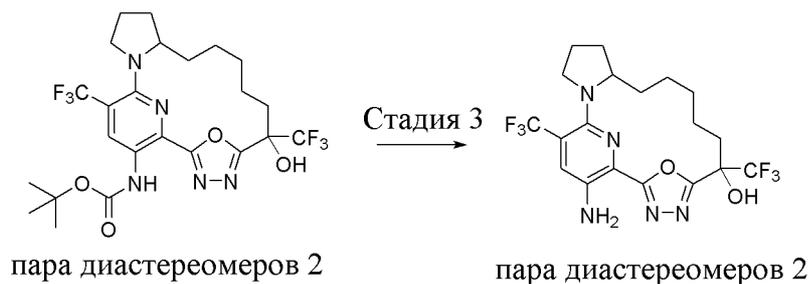
**Стадия 2. 20-Амино-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ол (пара диастереомеров 1) (соединение 2)**



[00374] TFA (2,9600 г, 2 мл, 25,96 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-*N*-[6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамату (пара диастереомеров 1) (190 мг, 0,336 ммоль) в DCM (4 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 × 10 мл). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гептанах с получением 20-амино-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ола (пары диастереомеров 1) (117 мг, 71%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  0,71-0,91 (m, 1H), 1,32-1,62 (m, 6H), 1,65-1,80 (m, 1H), 1,81-2,00 (m, 2H), 2,02-2,16 (m, 1H), 2,18-2,36 (m, 1H), 2,38-2,62 (m, 2H), 3,18-3,31 (m, 1H), 3,39-3,56 (m, 1H), 3,78-3,94 (m, 1H), 6,10 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,69 (s, 1H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  -79,3 (s, 3F), -55,8 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 465,15994, обнаруженное 466,2 (M+1) $^{+}$ ; время удерживания: 3,82 минуты (способ F LC).

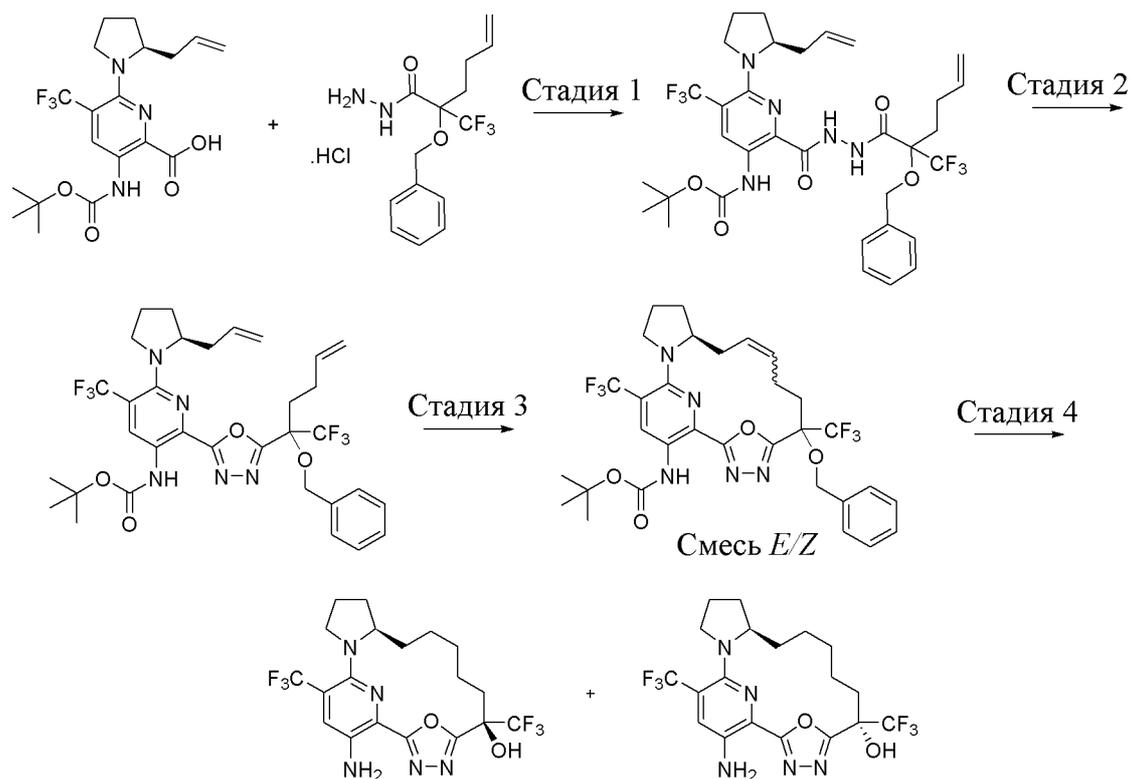
**Стадия 3. 20-Амино-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-**

**тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ол (пара диастереомеров 2) (соединение 3)**

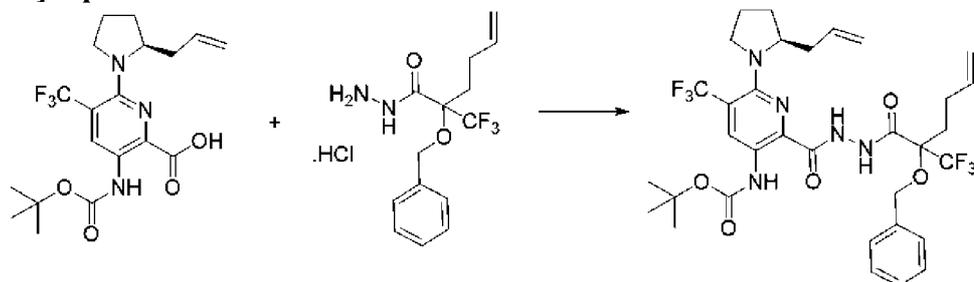


[00375] TFA (2,9600 г, 2 мл, 25,96 ммоль) добавляли к трет-бутил-N-[6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамату (пара диастереомеров 2) (165 мг, 0,2918 ммоль) в DCM (4 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 × 10 мл). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гептанах с получением 20-амино-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ола (пары диастереомеров 2) (90 мг, 65%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  0,72-0,94 (m, 1H), 1,21-1,54 (m, 5H), 1,55-1,79 (m, 3H), 1,81-1,93 (m, 1H), 1,94-2,18 (m, 2H), 2,19-2,41 (m, 2H), 3,17-3,30 (m, 1H), 3,41-3,60 (m, 1H), 3,88-4,09 (m, 1H), 6,10 (br. s., 2H), 7,53 (s, 1H), 7,69 (s, 1H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  -76,5 (s, 3F), -55,9 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 465,15994, обнаруженное 466,2 (M+1) $^+$ ; время удерживания: 3,78 минуты (способ F LC).

**Пример 3. Получение (6*R*,12*R*)-20-амино-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (соединения 4) и (6*S*,12*R*)-20-амино-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (соединения 5)**



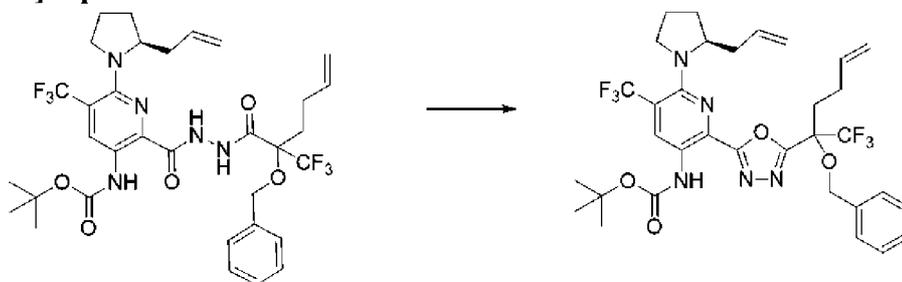
**Стадия 1.** *трет*-Бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[[[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамоил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат



[00376] К раствору 6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (7,8 г, 18,78 ммоль) в NMP (70 мл) добавляли 2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразид (гидрохлоридную соль) (6,4 г, 18,89 ммоль) и DIEA (8,5 г, 65,77 ммоль) с последующим добавлением NATU (10,7 г, 28,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч., затем смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 50 мл). Органические фазы объединяли и высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 5% EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[[[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамоил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (10,2 г, 78%). <sup>1</sup>H (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 1,52 (s, 9H), 1,67-1,79 (m, 2H), 1,95-1,97 (m, 1H), 2,14-2,29 (m, 5H), 2,43-2,53 (m, 2H), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,61-3,67 (m, 1H), 4,31-4,36 (m, 1H),

4,71-4,75 (m, 1H), 4,84-4,87 (m, 1H), 4,99-5,14 (m, 4H), 5,75-5,88 (m, 2H), 7,38-7,43 (m, 5H), 9,01 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 9,12-9,20 (m, 1H), 9,92-9,99 (m, 1H), 10,06 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 699,2855, обнаруженное 700,4 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,39 минуты (способ А LC).

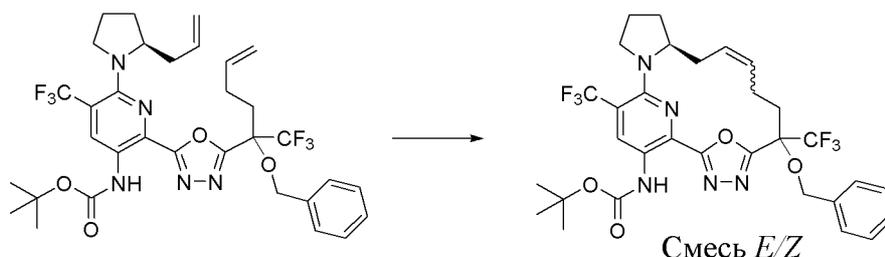
**Стадия 2. *трет*-Бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат**



[00377] *трет*-Бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[[[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамоил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат (19,3 г, 27,58 ммоль) растворяли в ацетонитриле (385 мл), затем добавляли DIEA (14,5 мл, 83,25 ммоль) и нагревали до 50°C. К данному желтому раствору медленно добавляли *n*-толуолсульфонилхлорид (7,9 г, 41,44 ммоль) и оранжевый раствор нагревали при 70° в течение 6 ч. Добавляли другую часть *n*-толуолсульфонилхлорида (0,8 г, 4,196 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Насыщенно-оранжевый раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (400 мл) и бикарбонатную фазу обратно экстрагировали дважды с помощью этилацетата (2 × 150 мл). Объединенные органические фазы промывали еще один раз с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (200 мл) и солевого раствора (200 мл). Объединенные органические фазы высушивали, фильтровали и выпаривали с получением насыщенно-оранжевого масла. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 5% этилацетата и гексанов с получением *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-

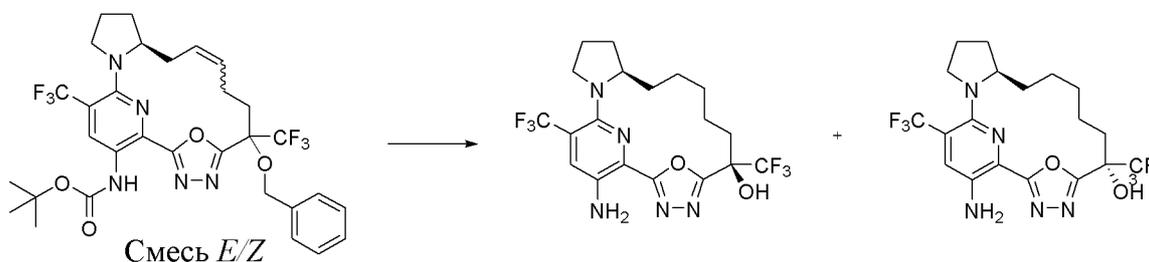
(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (16,5 г, 88%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,58 (d,  $J=3,4$  Гц, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,48-7,20 (m, 5H), 5,75 (dddd,  $J=17,6, 15,4, 7,0, 4,6$  Гц, 2H), 5,10-4,93 (m, 4H), 4,82 (dd,  $J=31,7, 10,9$  Гц, 1H), 4,67 (dd,  $J=10,9, 6,4$  Гц, 1H), 4,45 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 3,64 (q,  $J=8,7$  Гц, 1H), 3,40 (t,  $J=8,4$  Гц, 1H), 2,61-2,17 (m, 6H), 2,14-1,87 (m, 2H), 1,84-1,64 (m, 2H), 1,57 (s, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 681,27496, обнаруженное 682,0 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,52 минуты (способ М LC).

**Стадия 3. *трет*-Бутил-*N*-[(12*S*)-6-бензилокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетразатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(20),2,4,9,17(21),18-гексаен-20-ил]карбамат (смесь *E/Z*)**



[00378] Дегазированный раствор *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (10,47 г, 14,131 ммоль) в DCE (2000 мл) нагревали до 50°C в атмосфере азота в течение 15 мин. Затем добавляли катализатор Чжана 1В (2 г, 2,722 ммоль) и смесь нагревали до 70°C и поддерживали при данной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество катализатора Чжана 1В (0,5 г, 0,6805 ммоль) и продолжали нагревание в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 10% EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-[(12*S*)-6-бензилокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетразатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,9,17(21),18-гексаен-20-ил]карбамата (смесь *E/Z*) (5,87 г, 61%) в виде пены интенсивного желто-зеленого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,01 (s, 1H), 8,98 (d, *J*=6,8 Гц, 1H), 7,38-7,21 (m, 5H), 5,64-5,47 (m, 2H), 5,02 (q, *J*=11,3 Гц, 1H), 4,68 (q, *J*=11,0 Гц, 1H), 4,15-3,92 (m, 1H), 3,75-3,42 (m, 3H), 2,92-2,81 (m, 1H), 2,79-2,64 (m, 1H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,48-2,35 (m, 1H), 2,31-2,16 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,55 (s, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 653,2437, обнаруженное 654,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 4,29 минуты (способ G LC).

**Стадия 4. (6*R*,12*R*)-20-Амино-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетразатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (соединение 4) и (6*S*,12*R*)-20-амино-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетразатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (соединение 5)**



[00379] К Pd/C (250 мг 10% вес/вес, 0,2349 ммоль) добавляли *трет*-бутил-*N*-[(12*S*)-6-бензилокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетразатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,9,17(21),18-гексаен-20-ил]карбамат (смесь *E/Z*) (1,4 г, 2,142 ммоль) в дегазированном MeOH (10 мл) и смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (10 мг, 4,961 ммоль) в течение 3 дней. Смесь фильтровали через целит и

промывали с помощью MeOH. Фильтрат выпаривали и неочищенный продукт хроматографировали на 40-г колонке с силикагелем при элюировании с градиентом от 0% до 25% EtOAc в гексанах с получением промежуточного соединения, представляющего собой N-Вос-защищенный продукт, в виде смеси диастереомеров. Данный материал затем растворяли в DCM (10 мл) и добавляли TFA (1 мл, 12,98 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* и неочищенное масло хроматографировали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C<sub>18</sub> при элюировании с градиентом от 30% до 100% ацетонитрила в воде с получением 650 мг смеси диастереомеров. Данную смесь подвергали хиральной SFC с применением колонки ChiralPak AS-H (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с применением 10% метанола в подвижной фазе из CO<sub>2</sub> на протяжении 6 минут (скорость потока=70 мл/мин.), что обеспечивало получение двух диастереомерных продуктов.

[00380] Элюируемый первым диастереомер выделяли как (6R,12R)-20-амино-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (261,4 мг, 52%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,46 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,01 (q, *J*=9,8, 9,1 Гц, 2H), 3,65 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 3,51-3,38 (m, 1H), 2,57-2,40 (m, 2H), 2,18 (dtd, *J*=12,5, 6,3, 3,5 Гц, 1H), 2,12-1,95 (m, 2H), 1,84 (p, *J*=10,0, 9,5 Гц, 1H), 1,77-1,37 (m, 8H), 0,94 (s, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 465,15994, обнаруженное 466,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,17 минуты (способ D LC).

[00381] Элюируемый вторым диастереомер выделяли как (6S,12R)-20-амино-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (256,4 мг, 51%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,59 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,62 (t, *J*=8,6 Гц, 1H), 3,43 (s, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,36 (t, *J*=12,4 Гц, 1H), 2,28-2,09 (m, 2H), 2,07-1,71 (m, 3H), 1,61 (d, *J*=22,0 Гц, 6H), 1,01 (s, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 465,15994, обнаруженное 466,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,12 минуты (способ D LC).

#### **Стадия 5. Получение характеристик твердой формы аморфного соединения 4 (чистая форма)**

Раздел 14.01 А. Порошковая рентгеновская дифракция

[00382] XRPD-дифрактограмму аморфного соединения 4 (чистой формы), полученного на стадии 4, получали с применением общего способа порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), и она представлена на **ФИГ. 1**.

Раздел 14.02 В. Термогравиметрический анализ (TGA)

[00383] Данные TGA для аморфного соединения 4 (чистая форма) собирали с помощью прибора серии Discovery от TA Instruments с использованием системы TRIOS. Кривая TGA для аморфного соединения 4 (чистая форма) представлена на **ФИГ. 2**. Кривая TGA демонстрирует потерю веса, составляющую 1,69%, от ~40 до 155°C при изменении, составляющем 10,00°C/мин., до 350,00°C.

Раздел 14.03 С. Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии

[00384] Данные DSC для аморфного соединения 4 (чистая форма) собирали с помощью прибора серии Discovery от TA Instruments с использованием системы TRIOS. DSC проводили с применением следующего модулированного способа DSC:

1. Уравновешивание при  $-20,00^{\circ}\text{C}$ ,
2. Модулирование на  $\pm 1,00^{\circ}\text{C}$  каждые 60 секунд,
3. Изотермический режим в течение 5,00 мин., затем
4. Изменение, составляющее  $2,00^{\circ}\text{C}/\text{мин.}$ , до  $250,00^{\circ}\text{C}$ .

[00385] Термограмма DSC для аморфного соединения 4 (чистая форма) представлена на **ФИГ. 3**. На термограмме показана срединная точка  $T_g$  при  $77,6^{\circ}\text{C}$ .

### Стадия 6. Получение характеристик твердой формы кристаллической формы А соединения 5 (чистая форма)

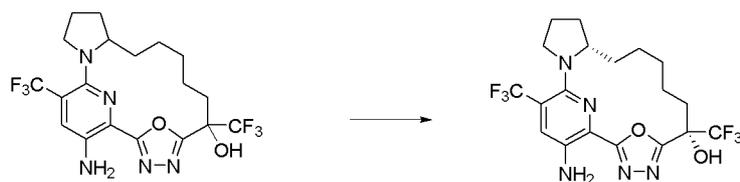
Раздел 14.04 А. Рентгеновская дифракция монокристаллов

[00386] Монокристаллы кристаллической формы А соединения 5 (чистая) выращивали из этанола и пентана. Данные рентгеновской дифракции получали при 100 К на дифрактометре Bruker, оснащенный источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ) и детектором CCD. Структуру расшифровывали и уточняли с применением пакета программ SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122), и результаты кратко изложены в **таблице 3** ниже.

### Таблица 3. Подтверждение структуры монокристалла кристаллической формы А соединения 5 (чистая)

| Кристаллическая система | Тетрагональная |
|-------------------------|----------------|
| Пространственная группа | $I4_1$         |
| $a$ (Å)                 | 18,1053(4)     |
| $b$ (Å)                 | 18,1053(4)     |
| $c$ (Å)                 | 13,1201(3)     |
| $\alpha$ (°)            | 90             |
| $\beta$ (°)             | 90             |
| $\gamma$ (°)            | 90             |
| $V$ (Å <sup>3</sup> )   | 4300,8(2)      |
| $Z/Z'$                  | 8/1            |
| Температура             | 100 К          |

### Пример 4. Получение (6*S*,12*S*)-20-амино-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (соединения б)



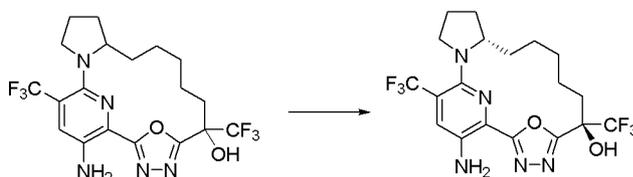
пара диастереомеров 1

### Стадия 1. (6*S*,12*S*)-20-Амино-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-

**тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (соединение 6)**

[00387] 20-Амино-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15,3,1,12,5,012,16]докоза-1(20),2,4,17(21).18-пентаен-6-ол (пара диастереомеров 1) (96,7 мг, 0,2078 ммоль) подвергали хиральной SFC с применением колонки ChiralPak AS-H (250 × 10 мм, размер частиц 5 мкм) с применением 8% метанола в подвижной фазе из CO<sub>2</sub> на протяжении 6 минут (скорость потока=10 мл/мин.), что обеспечивало получение (6*S*,12*S*)-20-амино-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (30,8 мг, 64%) в виде элюируемого вторым отдельного энантиомера; ESI-MS *масса/заряд*: расч. 465,15994, обнаруженное 466,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,13 минуты (способ N LC).

**Пример 5. Получение (6*R*,12*S*)-20-амино-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (соединения 7)**



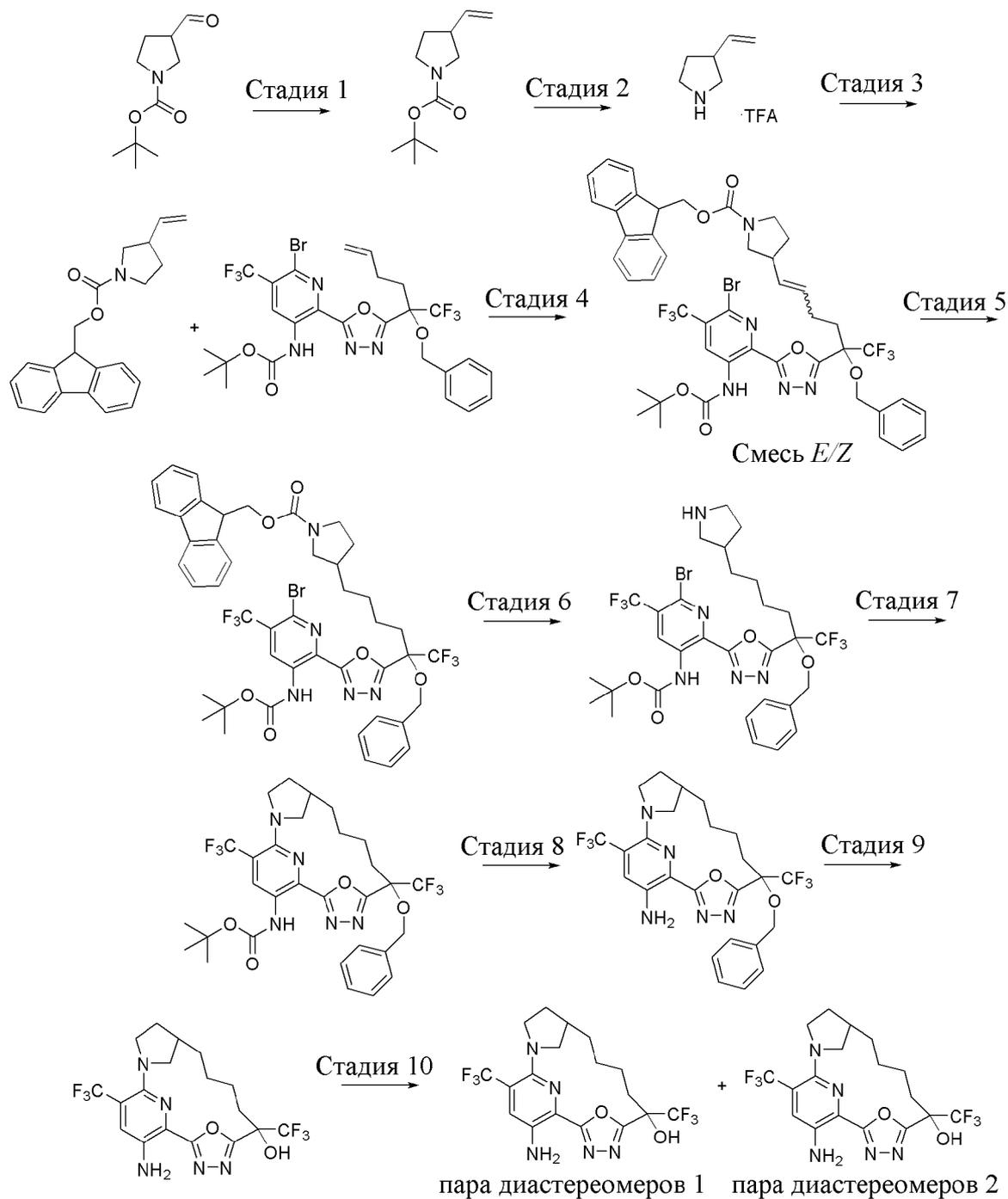
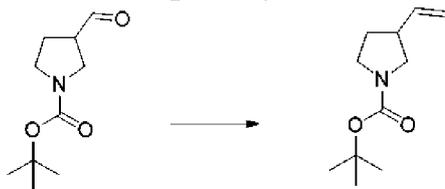
пара диастереомеров 2

**Стадия 1. (6*R*,12*S*)-20-Амино-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (соединение 7)**

[00388] 20-Амино-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ол (пара диастереомеров 2) (80 мг, 0,1719 ммоль) очищали путем хиральной SFC с применением 5-мкм колонки ChiralPak AS-H (250 × 10 мм); 40°C и 8% MeOH (без модификатора) в CO<sub>2</sub> в качестве элюента с применением скорости потока 10,0 мл/мин. при объеме введения 70 мкл с получением элюируемого первым энантиомера (6*R*,12*S*)-20-амино-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (19,9 мг, 50%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,73 (s, 1H), 7,58 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,02 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 3,52 (t, *J*=8,5 Гц, 1H), 3,30 (d, *J*=9,0 Гц, 2H), 2,35 (ddd, *J*=25,1, 14,1, 6,2 Гц, 2H), 2,21-2,12 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,94 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 1,79-1,68 (m, 2H), 1,64 (s, 1H), 1,58-1,46 (m, 2H), 1,46-1,33 (m, 2H), 0,88 (q, *J*=5,7, 4,9 Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 465,15994, обнаруженное 466,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,1 минуты (способ A LC).

**Пример 6. Получение 16-амино-10,18-бис(трифторметил)-20-окса-2,12,13,19-тетраазатетрацикло[13.3.1.12,5.111,14]геникоза-1(19),11,13,15,17-пентаен-10-ола (пары диастереомеров 1) (соединения 8) и 16-амино-10,18-бис(трифторметил)-20-окса-2,12,13,19-тетраазатетрацикло[13.3.1.12,5.111,14]геникоза-1(19),11,13,15,17-пентаен-**

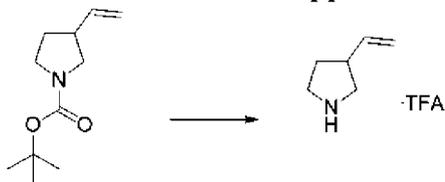
## 10-ола (пары диастереомеров 2) (соединения 9)

Стадия 1. *tert*-Бутил-3-винилпирролидин-1-карбоксилат

[00389] Медленно добавляли *n*-бутиллитий (26,6 мл 2,5 М в гексанах, 66,5 ммоль) к суспензии бромида метилтрифенилфосфония (23,8 г, 66,625 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) при 0°C. Полученный оранжевый раствор перемешивали при 0°C в течение 5

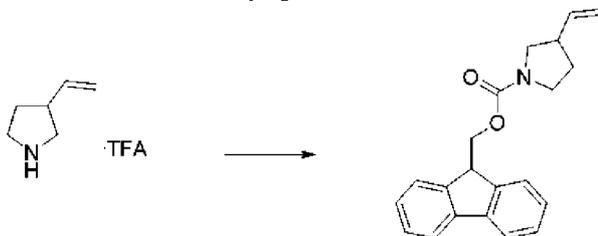
минут. Медленно добавляли раствор *трет*-бутил-3-формилпирролидин-1-карбоксилата (12,5 г, 62,736 ммоль) в тетрагидрофуране (75 мл) с применением капельной воронки при поддержании реакционной смеси при 0°C. После перемешивания в течение 15 минут при 0°C реакционную смесь нагревали до комнатной температуры на протяжении 2,5 часа. Снова реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили с помощью насыщенного водного хлорида аммония (200 мл) и экстрагировали с применением диэтилового эфира (3 × 150 мл). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 15% EtOAc в гептанах с получением *трет*-бутил-3-винилпирролидин-1-карбоксилата (10,18 г, 82%) в виде прозрачной жидкости. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,45 (s, 9H), 1,60-1,77 (m, 1H), 1,99 (dtd, J=12,5, 6,4, 3,4 Гц, 1H), 2,69-2,85 (m, 1H), 2,96-3,12 (m, 1H), 3,19-3,36 (m, 1H), 3,38-3,63 (m, 2H), 4,97-5,15 (m, 2H), 5,76 (dt, J=17,1, 8,6 Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 197,14159, обнаруженное 142,2 (M<sup>-</sup>Bu+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,08 минуты (способ В LC).

### Стадия 2. 3-Винилпирролидин (трифторацетатная соль)



[00390] Трифторуксусную кислоту (47,360 г, 32 мл, 415,35 ммоль) медленно добавляли к *трет*-бутил-3-винилпирролидин-1-карбоксилату (8 г, 40,553 ммоль) в дихлорметане (32 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем концентрировали. Добавляли толуол (40 мл) и концентрировали с получением 3-винилпирролидина (трифторацетатной соли) (13,3 г, 93%) в виде коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,87 (br. s., 2H), 5,81-5,64 (m, 1H), 5,28-5,09 (m, 2H), 3,56-3,40 (m, 2H), 3,39-3,25 (m, 1H), 3,10-2,91 (m, 2H), 2,32-2,16 (m, 1H), 1,96-1,79 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-d) δ -75,96 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 97,08915, обнаруженное 98,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,33 минуты (способ О LC).

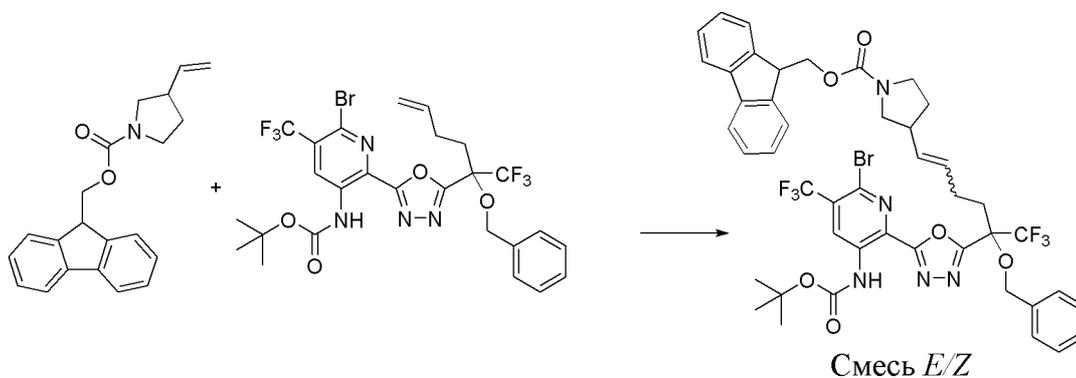
### Стадия 3. 9H-Флуорен-9-илметил-3-винилпирролидин-1-карбоксилат



[00391] 9H-Флуорен-9-ил-метил-карбонилхлорид (550 мг, 2,126 ммоль) добавляли к 3-винилпирролидину (трифторацетатной соли) (500 мг, 1,4206 ммоль) и диизопропилэтиламину (556,50 мг, 0,75 мл, 4,3058 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при комнатной температуре. Раствор перемешивали в течение 2 дней, затем добавляли воду (20

мл) и смесь экстрагировали с помощью DCM (2 × 20 мл). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 20% этилацетата в гептанах с получением 9*H*-флуорен-9-илметил-3-винилпирролидин-1-карбоксилата (458 мг, 100%) в виде прозрачного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,54-1,75 (m, 1H), 1,84-2,04 (m, 1H), 2,66-2,85 (m, 1H), 2,90-3,05 (m, 1H), 3,13-3,27 (m, 1H), 3,28-3,49 (m, 2H), 4,15-4,37 (m, 3H), 4,93-5,18 (m, 2H), 5,69-5,87 (m, 1H), 7,21-7,47 (m, 4H), 7,62 (d, *J*=7,3 Гц, 2H), 7,88 (d, *J*=7,6 Гц, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 319,15723, обнаруженное 320,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,36 минуты (способ В LC).

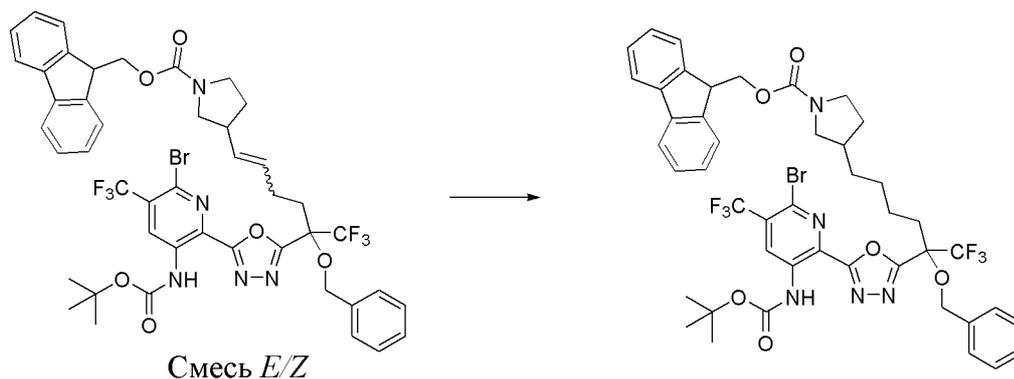
**Стадия 4. 9*H*-Флуорен-9-илметил-3-[5-бензилокси-5-[5-[6-бром-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6,6,6-трифтор-гекс-1-енил]пирролидин-1-карбоксилат (смесь *E/Z*)**



[00392] К дегазированному раствору *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (1,63 г, 2,5023 ммоль) и 9*H*-флуорен-9-ил-метил-3-винилпирролидин-1-карбоксилата (3,6 г, 11,271 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (8 мл) добавляли катализатор Граббса 2-го поколения (129 мг, 0,1516 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гептанах с получением 9*H*-флуорен-9-ил-метил-3-[5-бензилокси-5-[5-[6-бром-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6,6,6-трифтор-гекс-1-енил]пирролидин-1-карбоксилата (смесь *E/Z*) (1,3 г, 47%) в виде грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 1,56 (s, 9H), 1,60-1,76 (m, 1H), 1,90-2,03 (m, 1H), 2,10-2,23 (m, 1H), 2,28-2,55 (m, 3H), 2,65-2,85 (m, 1H), 3,01-3,14 (m, 1H), 3,29-3,43 (m, 1H), 3,47-3,64 (m, 2H), 4,18-4,29 (m, 1H), 4,31-4,41 (m, 2H), 4,63-4,74 (m, 1H), 4,76-4,88 (m, 1H), 5,37-5,56 (m, 2H), 7,28-7,45 (m, 7H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,57-7,65 (m, 2H), 7,73-7,81 (m, 2H), 9,35 (s, 1H), 10,16-10,22 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -72,5 (br. s., 3F), -63,8 (br. s., 3F) ppm. Время удерживания: 2,96 минуты (способ К LC).

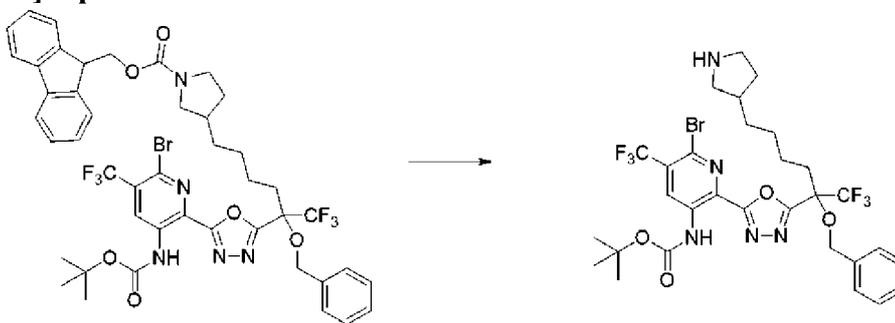
**Стадия 5. 9*H*-Флуорен-9-илметил-3-[5-бензилокси-5-[5-[6-бром-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6,6,6-**

**трифтор-гексил]пирролидин-1-карбоксилат**



[00393] В дегазированный азотом раствор *9H*-флуорен-9-ил-метил-3-[5-бензилокси-5-[5-[6-бром-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6,6,6-трифтор-гекс-1-енил]пирролидин-1-карбоксилата (смесь *E/Z*) (205 мг, 0,2175 ммоль) в этилацетате (16 мл) добавляли палладий на угле (46 мг, 0,0216 ммоль) и реакцию перемешивали в течение 2 ч. в атмосфере водорода из баллона при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали с помощью этилацетата и фильтрат выпаривали с получением *9H*-флуорен-9-ил-метил-3-[5-бензилокси-5-[5-[6-бром-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6,6,6-трифтор-гексил]пирролидин-1-карбоксилата (190 мг, 92%) в виде янтарной смолы. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 1,34-1,46 (m, 4H), 1,56 (s, 9H), 1,91-2,18 (m, 3H), 2,25-2,50 (m, 3H), 2,85-2,99 (m, 1H), 3,25-3,40 (m, 1H), 3,44-3,66 (m, 3H), 4,18-4,29 (m, 1H), 4,30-4,41 (m, 2H), 4,63-4,74 (m, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 7,26-7,44 (m, 7H), 7,46-7,54 (m, 2H), 7,56-7,65 (m, 2H), 7,72-7,80 (m, 2H), 9,34 (s, 1H), 10,19 (br. s., 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -72,5 (br. s., 3F), -63,8 (br. s., 3F) ppm. Время удерживания: 2,97 минуты (способ К LC).

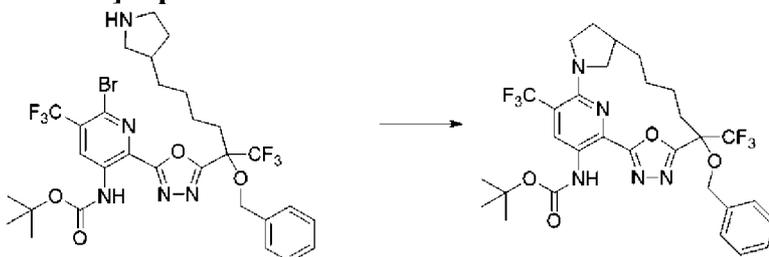
**Стадия 6. трет-Бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-5-пирролидин-3-ил-1-(трифторметил)пентил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат**



[00394] Пиперидин (172,20 мг, 0,2 мл, 2,0224 ммоль) добавляли к *9H*-флуорен-9-ил-метил-3-[5-бензилокси-5-[5-[6-бром-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6,6,6-трифтор-гексил]пирролидин-1-карбоксилату (75 мг, 0,0794 ммоль) в THF (5 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем

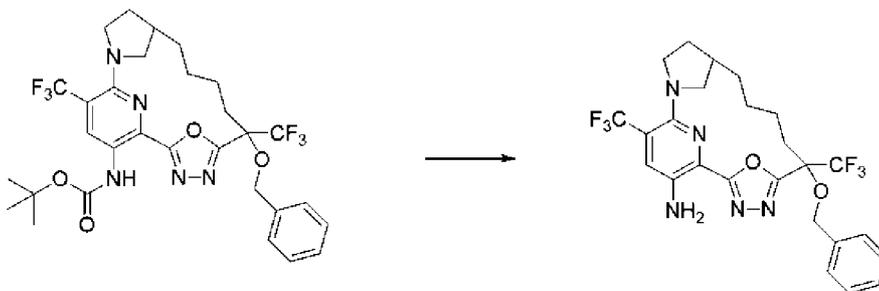
хроматографии с обращенной фазой (колонка  $C_{18}$ ) с применением градиента от 5% до 70% - 100% метанола в воде, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, с получением *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-5-пирролидин-3-ил-1-(трифторметил)пентил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (27 мг, 43%) в виде прозрачного масла.  $^1H$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  1,31-1,47 (m, 4H), 1,49-1,71 (m, 10H), 1,96-2,25 (m, 4H), 2,26-2,44 (m, 2H), 2,62-2,74 (m, 1H), 3,07-3,19 (m, 1H), 3,22-3,42 (m, 2H), 4,64-4,73 (m, 1H), 4,74-4,83 (m, 1H), 7,29-7,44 (m, 3H), 7,44-7,53 (m, 2H), 8,42 (br. s. 1H), 9,35 (s, 1H), 10,18 (s, 1H) ppm.  $^{19}F$  ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  -72,5 (br. s., 3F), -63,8 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 721,16986, обнаруженное 722,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,01 минуты (способ К LC).

**Стадия 7. *трет*-Бутил-*N*-[10-(бензилокси)-10,18-бис(трифторметил)-20-окса-2,12,13,19-тетраазатетрацикло[13.3.1.12,5.111,14]геникоза-1(18),11,13,15(19),16-пентаен-16-ил]карбамат**



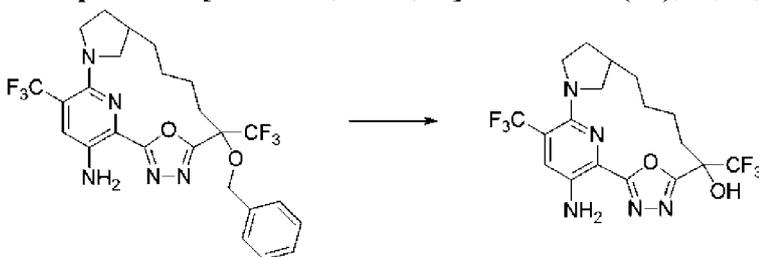
[00395] Добавляли DIPEA (51,940 мг, 0,07 мл, 0,4019 ммоль) к *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-5-пирролидин-3-ил-1-(трифторметил)пентил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамату (32 мг, 0,0443 ммоль) в ацетонитриле (7 мл) и смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 50 мл). Органические фазы объединяли, промывали с помощью солевого раствора (50 мл), высушивали с использованием безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 10% этилацетата в гептанах с получением *трет*-бутил-*N*-[10-(бензилокси)-10,18-бис(трифторметил)-20-окса-2,12,13,19-тетраазатетрацикло[13.3.1.12,5.111,14]геникоза-1(18),11,13,15(19),16-пентаен-16-ил]карбамата (23 мг, 79%) в виде зелено-желтой смолы.  $^1H$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*):  $\delta$  9,03-9,32 (m, 1H), 8,90-9,01 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 5H), 4,61-4,83 (m, 2H), 4,44-4,59 (m, 1H), 4,10-4,19 (m, 1H), 3,28-3,51 (m, 2H), 3,09-3,26 (m, 1H), 2,52-2,68 (m, 1H), 2,20-2,38 (m, 1H), 1,93-2,17 (m, 3H), 1,73-1,92 (m, 1H), 1,39-1,60 (m, 9H), 1,22-1,37 (m, 4H) ppm.  $^{19}F$  ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  -60,41 (s, 1,5F), -60,90 (s, 1,5F), -74,03 (s, 1,5F), -74,94 (br. s., 1,5F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 641,24365, обнаруженное 642,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,14 минуты (способ O LC).

**Стадия 8. 10-(Бензилокси)-10,18-бис(трифторметил)-20-окса-2,12,13,19-тетраазатетрацикло[13.3.1.12,5.111,14]геникоза-1(18),11,13,15(19),16-пентаен-16-амин**



[00396] TFA (1,4800 г, 1 мл, 12,98 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-*N*-[10-(бензилокси)-10,18-бис(трифторметил)-20-окса-2,12,13,19-тетраазатетрацикло[13.3.1.12,5.111,14]геникоза-1(18),11,13,15(19),16-пентаен-16-ил]карбамату (60 мг, 0,0935 ммоль) в DCM (2 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 × 10 мл). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 10-(бензилокси)-10,18-бис(трифторметил)-20-окса-2,12,13,19-тетраазатетрацикло[13.3.1.12,5.111,14]геникоза-1(18),11,13,15(19),16-пентаен-16-амина (36 мг, 71%) в виде зелено-желтой смолы. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,34 (s, 1H), 7,29-7,13 (m, 5H), 5,51-5,06 (m, 2H), 4,85-4,72 (m, 1H), 4,71-4,60 (m, 1H), 4,59-4,43 (m, 1H), 3,53-3,27 (m, 1H), 3,25-2,84 (m, 2H), 2,70-2,50 (m, 1H), 2,43-2,21 (m, 1H), 2,14-1,91 (m, 3H), 1,66-1,28 (m, 6H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*): δ от -62,15 до -60,08 (m, 3F), -75,57 до -73,50 (m, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 541,1912, обнаруженное 542,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,65 минуты (способ O LC).

**Стадия 9. 16-Амино-10,18-бис(трифторметил)-20-окса-2,12,13,19-тетраазатетрацикло[13.3.1.12,5.111,14]геникоза-1(19),11,13,15,17-пентаен-10-ол**



[00397] В дегазированный азотом раствор 10-(бензилокси)-10,18-бис(трифторметил)-20-окса-2,12,13,19-тетраазатетрацикло[13.3.1.12,5.111,14]геникоза-1(18),11,13,15(19),16-пентаен-16-амина (42 мг, 0,0776 ммоль) в метаноле (6 мл) добавляли SiliaCat Pd<sup>0</sup> (120 мг, 0,24 ммоль/г, 0,0288 ммоль) и реакцию перемешивали в течение 2 дней в атмосфере водорода из баллона при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали с помощью метанола и фильтрат выпаривали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гептанах с получением 16-амино-10,18-бис(трифторметил)-20-окса-2,12,13,19-тетраазатетрацикло[13.3.1.12,5.111,14]геникоза-1(19),11,13,15,17-пентаен-10-ола (17 мг, 48%) в виде желтого твердого вещества и рацемической смеси 4 стереоизомеров. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,70-7,64 (m, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 6,52 (br. s, 1H), 6,36 (br.

s. 1H), 4,49-4,32 (m, 1H), 4,19-4,04 (m, 1H), 3,04-2,83 (m, 2H), 2,21-1,82 (m, 5H), 1,65-1,25 (m, 6H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  -59,86 (br. s., 1,5F), -60,32 (br. s., 1,5F), -77,43 (br. s., 1,5F), -78,51 (br. s., 1,5F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 451,1443, обнаруженное 452,2 (M+1) $^{+}$ ; время удерживания: 3,52 минуты (способ С LC).

**Стадия 10. 16-Амино-10,18-бис(трифторметил)-20-окса-2,12,13,19-тетраазатетрацикло[13.3.1.12,5.111,14]геникоза-1(19),11,13,15,17-пентаен-10-ол (пара диастереомеров 1) (соединение 8) и 16-амино-10,18-бис(трифторметил)-20-окса-2,12,13,19-тетраазатетрацикло[13.3.1.12,5.111,14]геникоза-1(19),11,13,15,17-пентаен-10-ол (пара диастереомеров 2) (соединение 9)**

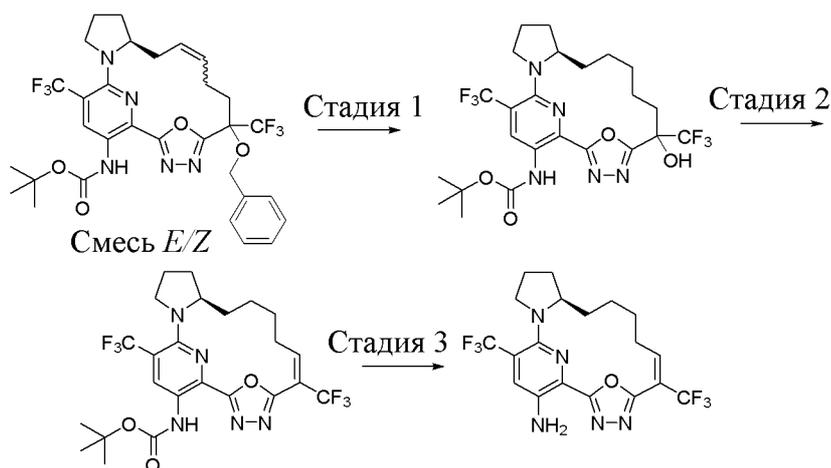


[00398] 16-Амино-10,18-бис(трифторметил)-20-окса-2,12,13,19-тетраазатетрацикло[13.3.1.12,5.111,14]геникоза-1(19),11,13,15,17-пентаен-10-ол (14 мг, 0,03102 ммоль), рацемическую смесь 4 стереоизомеров, очищали путем препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки  $\text{C}_{18}$  и градиента от 30% до 65% ацетонитрила в воде, содержащей 5 мМ хлористоводородной кислоты, в течение 30 мин. с получением двух отдельных пар диастереомеров.

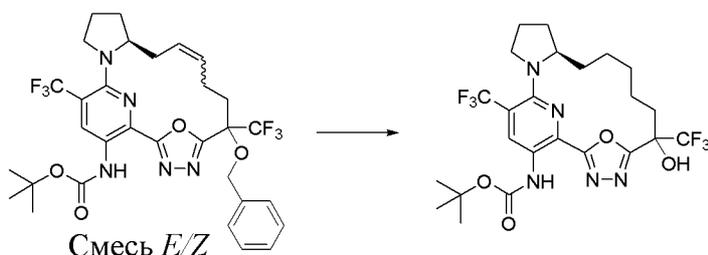
[00399] Элюируемую первой парю диастереомеров выделяли как 16-амино-10,18-бис(трифторметил)-20-окса-2,12,13,19-тетраазатетрацикло[13.3.1.12,5.111,14]геникоза-1(19),11,13,15,17-пентаен-10-ол (пара диастереомеров 1) (5,6 мг, 78%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 451,1443, обнаруженное 452,0 (M+1) $^{+}$ ; время удерживания: 1,58 минуты (способ А LC).

[00400] Элюируемую второй парю диастереомеров выделяли как 16-амино-10,18-бис(трифторметил)-20-окса-2,12,13,19-тетраазатетрацикло[13.3.1.12,5.111,14]геникоза-1(19),11,13,15,17-пентаен-10-ол (пара диастереомеров 2) (1,7 мг, 24%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 451,1443, обнаруженное 452,0 (M+1) $^{+}$ ; время удерживания: 1,62 минуты (способ А LC).

**Пример 7. Получение (6*E*,12*R*)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,6,17,19-гексаен-20-амина (соединения 10)**

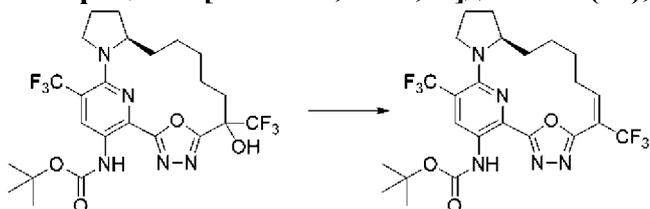


**Стадия 1.** *трет*-Бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетразатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-20-ил]карбамат



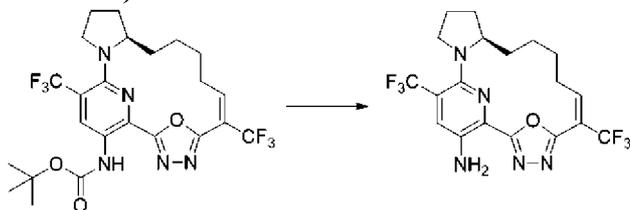
[00401] В раствор *трет*-бутил-*N*-[(12*S*)-6-бензилокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетразатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,9,17(21),18-гексаен-20-ил]карбамата (смесь *E/Z*) (6,87 г, 10,090 ммоль) в MeOH (150 мл) в сосуде для гидрогенизации добавляли 10% Pd/C (2,7 г, 2,5371 ммоль). Реакционную смесь продували азотом три раза, затем заполняли обратно водородом два раза перед тем, как ее подвергли гидрогенизации при 60 фунтов/кв. дюйм в течение 67 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и слой на фильтре промывали с помощью MeOH (3 × 100 мл). Объединенные фильтраты концентрировали путем ротационного выпаривания с получением *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетразатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-20-ил]карбамата (5,71 г, 95%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 565,2124, обнаруженное 566,5 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,92 минуты. Данный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (способ G LC).

**Стадия 2.** *трет*-Бутил-*N*-[(6*E*,12*R*)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетразатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,6,17,19-гексаен-20-ил]карбамат



[00402] *трет*-Бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетразатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-20-ил]карбамат (14 мг, 0,02476 ммоль) растворяли в пиридине (1,5 мл) и к раствору медленно добавляли POCl<sub>3</sub> (105 мкл, 1,126 ммоль). Смесь герметизировали и нагревали при 50°C в течение 20 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью метанола, затем фильтровали. Полученный материал очищали путем препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C<sub>18</sub> при элюировании с градиентом от 50% до 99% ацетонитрила в воде (+ 5 мМ HCl) с применением 15 минутного времени проведения с получением в виде желтого твердого вещества *трет*-бутил-*N*-[(6*E*,12*R*)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,6,17,19-гексаен-20-ил]карбамата (6,4 мг, 47%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,13 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,41 (t, *J*=9,1 Гц, 1H), 4,26 (q, *J*=8,7 Гц, 1H), 3,59 (q, *J*=8,6, 8,2 Гц, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,04 (d, *J*=12,4 Гц, 1H), 2,44 (t, *J*=12,7 Гц, 1H), 2,26-2,17 (m, 1H), 2,13-2,08 (m, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,78 (t, *J*=11,1 Гц, 2H), 1,70 (d, *J*=11,6 Гц, 1H), 1,63-1,56 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,48 (s, 1H), 1,25 (s, 1H), 1,18-1,08 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 547,2018, обнаруженное 548,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,84 минуты (способ MLC).

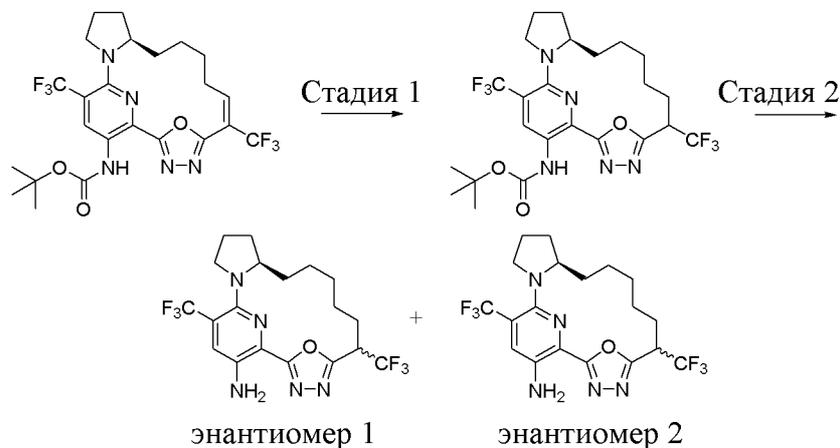
**Стадия 3. (6*E*,12*R*)-6,18-Бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,6,17,19-гексаен-20-амин (соединение 10)**



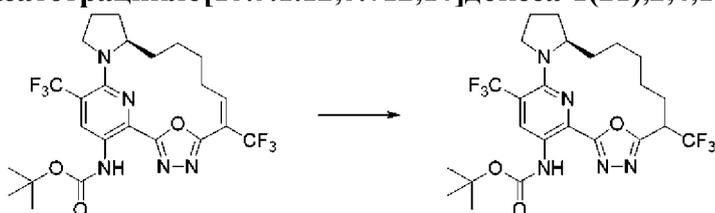
[00403] К раствору *трет*-бутил-*N*-[(6*E*,12*R*)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,6,17,19-гексаен-20-ил]карбамата (17 мг, 0,03105 ммоль) в DCM (0,50 мл) медленно добавляли TFA (0,4 мл, 5,192 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением DCM (15 мл) с получением (6*E*,12*R*)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,6,17,19-гексаен-20-амин (11 мг, 78%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,43 (s, 1H), 7,16-6,96 (m, 1H), 4,59 (bs, 2H), 4,24 (q, *J*=7,8 Гц, 1H), 3,40 (t, *J*=9,1 Гц, 1H), 3,00 (qd, *J*=11,5, 4,2 Гц, 1H), 2,67-2,39 (m, 1H), 2,23 (dtd, *J*=12,5, 6,4, 3,1 Гц, 1H), 2,07 (dd, *J*=12,4, 6,1 Гц, 1H), 1,96 (dq, *J*=13,3, 4,8, 4,4 Гц, 2H), 1,81-1,66 (m, 3H), 1,64-1,48 (m, 2H), 1,26 (s, 1H), 1,15 (td, *J*=12,1, 6,0 Гц, 1H). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 447,14938, обнаруженное 448,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,43 минуты (способ MLC).

**Пример 8. Получение (12*R*)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-амин**

(энантиомера 1) (соединения 11) и (12*R*)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-амина (энантиомера 2) (соединения 12)

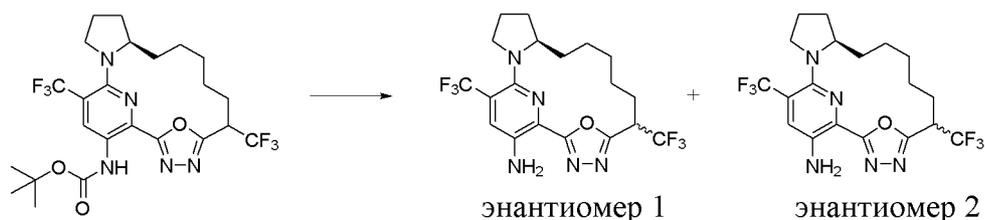


**Стадия 1.** *трет*-Бутил-*N*-[(12*R*)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамат



[00404] К раствору *трет*-бутил-*N*-[(6*E*,12*R*)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,6,17,19-гексаен-20-ил]карбамата (17 мг, 0,03105 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли PtO<sub>2</sub> (1,7 мг, 0,007486 ммоль). Колбу герметизировали резиновой пробкой. Весь воздух подвергли вакуумированию и заполняли газообразным азотом 3 раза. Наконец, весь газообразный азот удаляли и колбу подсоединяли к баллону с водородом. Реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут, фильтровали через целит и концентрировали с получением *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамата (14 мг, 82%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 549,21747, обнаруженное 550,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,88 минуты (способ M LC).

**Стадия 2.** (12*R*)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-амин (энантиомер 1) (соединение 11) и (12*R*)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-амин (энантиомер 2) (соединение 12)



[00405] К раствору *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамата (18 мг, 0,03276 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл, 12,98 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 45 минут и концентрировали. Остаток, растворенный в 1 мл метанола, подвергали препаративной хиральной SFC при введениях 70 мкл через препаративную колонку ChiralCel ODAD (10 × 250 мм, размер частиц 5 мкм) при элюировании с 14% MeOH в CO<sub>2</sub> с получением двух отдельных энантиомеров.

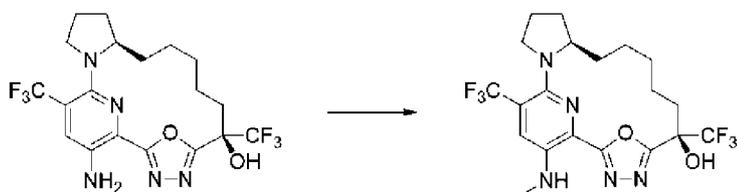
[00406] Элюируемый первым энантиомер выделяли как (12*R*)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-амин (энантиомер 1) (4,2 мг, 56%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,43 (s, 1H), 3,99 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 3,82 (ddd, *J*=11,9, 8,1, 3,0 Гц, 1H), 3,61 (t, *J*=8,5 Гц, 1H), 3,55 (bs, 2H), 3,43 (t, *J*=9,3 Гц, 1H), 2,55 (t, *J*=11,4 Гц, 1H), 2,39 (q, *J*=12,6 Гц, 1H), 2,17 (dtd, *J*=12,3, 6,3, 3,5 Гц, 1H), 1,98 (ddt, *J*=9,8, 6,8, 3,5 Гц, 2H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,57 (m, *J*=28,4, 17,2, 6,4 Гц, 7H), 0,89 (q, *J*=9,9, 9,2 Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 449,16504, обнаруженное 450,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 10,21 минуты (способ Р LC).

[00407] Элюируемый вторым энантиомер выделяли как (12*R*)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-амин (энантиомер 2) (5,0 мг, 65%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,42 (s, 1H), 4,16 (q, *J*=8,7, 8,2 Гц, 1H), 4,00 (td, *J*=8,4, 4,4 Гц, 1H), 3,63 (q, *J*=8,5 Гц, 1H), 3,40 (t, *J*=9,3 Гц, 1H), 2,78 (bs, 2H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,23-2,1 (m, 3H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,86-1,72 (m, 3H), 1,71-1,57 (m, 2H), 1,52-1,45 (m, 3H), 1,04-0,98 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 449,16504, обнаруженное 450,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 10,03 минуты (способ Р LC).

**Пример 9. Получение (6*R*,12*R*)-20-(метиламино)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (соединения 13)**



**Стадия 1. (6*R*,12*R*)-20-(Метиламино)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (соединение 13)**

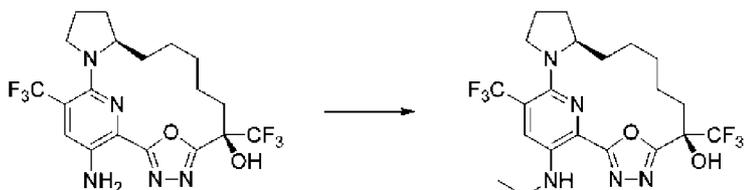


[00408] К раствору (6*R*,12*R*)-20-амино-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (30 мг, 0,06446 ммоль) в DMF (0,6 мл) при комнатной температуре добавляли [бис(триметилсилил)амино]натрий (142 мкл, 1 М, 0,142 ммоль) и затем - йодметан (71 мкл, 1 М, 0,071 ммоль) в THF. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часов. Реакционную смесь разбавляли простым эфиром и промывали с помощью водного 1 М NH<sub>4</sub>Cl. Органический слой высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и выпаривали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 10% до 35% EtOAc в гексанах(12-г колонка) с получением (6*R*,12*R*)-20-(метиламино)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (13,3 мг, 43%) в виде оранжевого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,61 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,31 (q, *J*=5,4 Гц, 1H), 3,91 (q, *J*=8,3 Гц, 1H), 3,54 (q, *J*=8,7 Гц, 1H), 3,32-3,24 (m, 1H), 2,97 (d, *J*=4,9 Гц, 3H), 2,29 (t, *J*=13,0 Гц, 1H), 2,14 (s, 1H), 2,02-1,89 (m, 3H), 1,85-1,68 (m, 1H), 1,51 (d, *J*=24,3 Гц, 7H), 0,84 (d, *J*=12,2 Гц, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -55,43, -79,24 ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 479,1756, обнаруженное 480,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,94 минуты (способ Q LC).

**Пример 10. Получение (6*R*,12*R*)-20-(этиламино)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (соединения 14)**



**Стадия 1. (6*R*,12*R*)-20-(Этиламино)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (соединение 14)**



[00409] К раствору (6*R*,12*R*)-20-амино-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (30 мг, 0,06446 ммоль) в DMF (0,6 мл) при комнатной температуре добавляли [бис(триметилсилил)амино]натрий (142 мкл, 1 М, 0,142 ммоль) и затем бромэтан (71 мкл, 1

М, 0,071 ммоль) в THF. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., разбавляли простым эфиром и промывали с помощью водного 1 М NH<sub>4</sub>Cl и органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 10% до 35% EtOAc в гексанах (12-г колонка) с получением (6*R*,12*R*)-20-(этиламино)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (18,4 мг, 58%) в виде оранжевого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,23 (t, *J*=5,7 Гц, 1H), 3,98-3,85 (m, 1H), 3,54 (q, *J*=8,6 Гц, 1H), 3,37 (m, 3H), 2,29 (t, *J*=13,7 Гц, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,03-1,88 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 1H), 1,65-1,36 (m, 8H), 1,22 (t, *J*=7,0 Гц, 3H), 0,84 (s, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*6) δ -55,40, -79,25 ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 493,19125, обнаруженное 494,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,03 минуты (способ Q LC).

**Пример 11. Получение (6*S*,12*R*)-20-(метиламино)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (соединения 15)**



**Стадия 1. (6*S*,12*R*)-20-(Метиламино)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (соединение 15)**



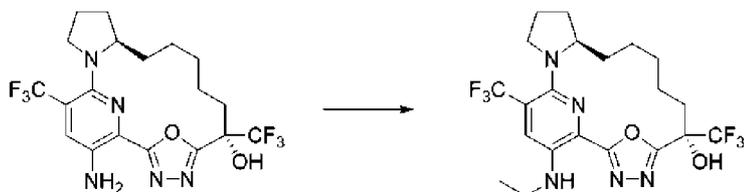
[00410] К раствору (6*S*,12*R*)-20-амино-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (30 мг, 0,06446 ммоль) в DMF (0,6 мл) при комнатной температуре добавляли [бис(триметилсилил)амино]натрий (142 мкл, 1 М, 0,142 ммоль) и затем йодметан (71 мкл, 1 М, 0,071 ммоль) в THF. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., разбавляли простым эфиром и промывали с помощью водного 1 М NH<sub>4</sub>Cl и органический слой высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и выпаривали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 10% до 35% EtOAc в гексанах (12-г колонка) с получением (6*S*,12*R*)-20-(метиламино)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (15,5 мг, 50%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 7,57 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,33 (q, *J*=5,0 Гц, 1H), 4,03 (q, *J*=7,3, 6,8 Гц, 1H), 3,55 (q, *J*=8,6 Гц, 1H), 3,31-

3,22 (m, 1H), 2,97 (d,  $J=4,9$  Гц, 3H), 2,44-2,25 (m, 1H), 2,17 (d,  $J=7,3$  Гц, 1H), 2,05 (q,  $J=8,5$  Гц, 1H), 1,93 (s, 1H), 1,82-1,62 (m, 4H), 1,49 (ddd,  $J=34,0, 18,0, 7,7$  Гц, 5H), 0,97-0,83 (m, 1H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -55,57, -76,40 ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 479,1756, обнаруженное 480,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,93 минуты (способ Q LC).

**Пример 12. Получение (6*S*,12*R*)-20-(этиламино)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (соединения 16)**



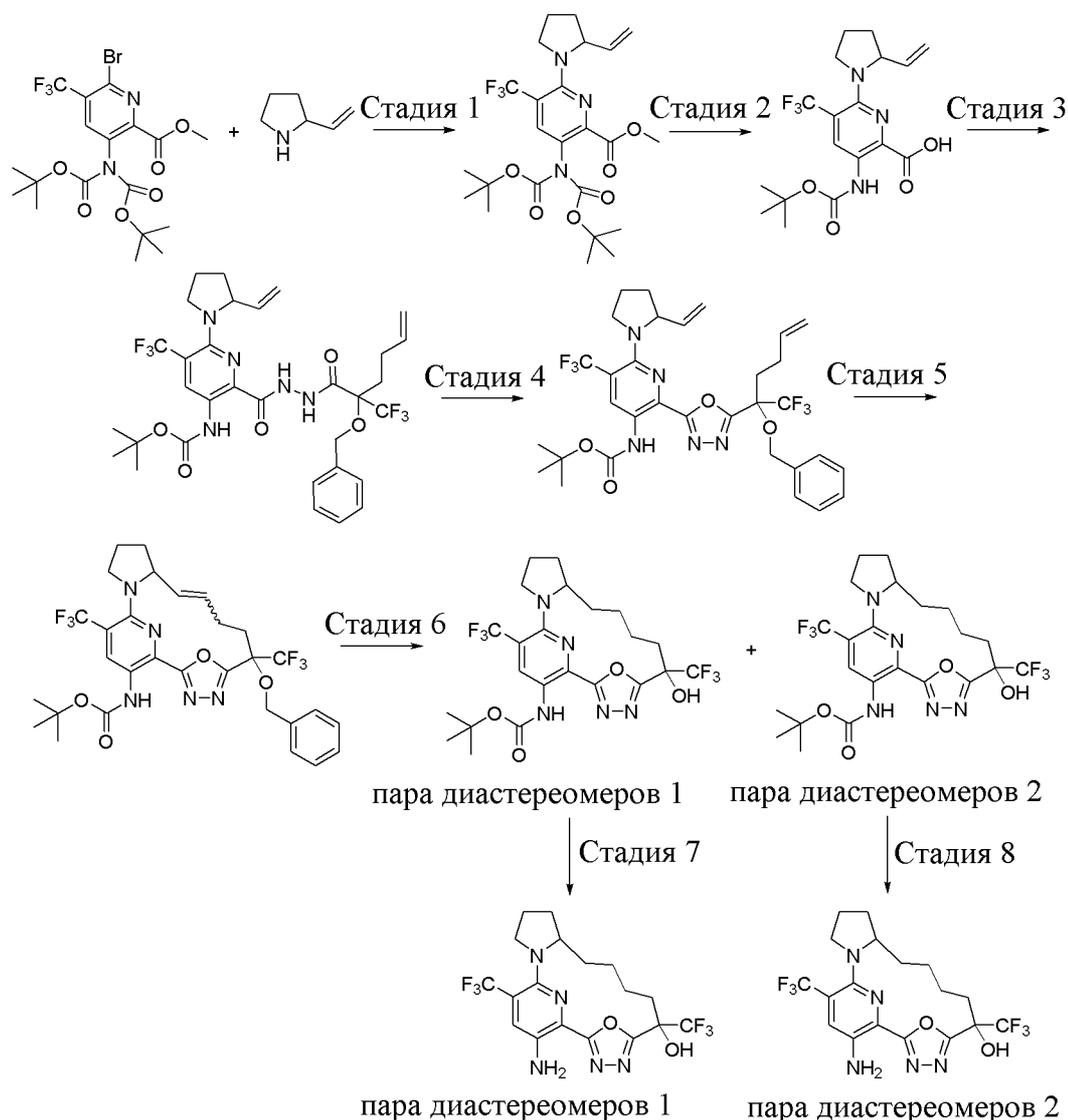
**Стадия 1. (6*S*,12*R*)-20-(Этиламино)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (соединение 16)**



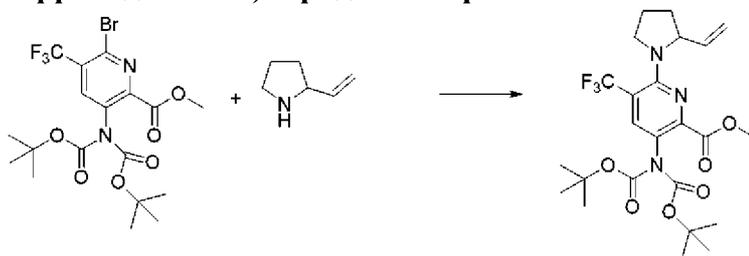
[00411] К (6*S*,12*R*)-20-амино-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-олу (30 мг, 0,06446 ммоль) в DMF (0,6 мл) при комнатной температуре добавляли [бис(триметилсилил)амино]натрий (142 мкл, 1 М, 0,142 ммоль) и затем бромэтан (71 мкл, 1 М, 0,071 ммоль) в THF. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем разбавляли простым эфиром и водным 1 М раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Разделяли слои и органический слой высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и выпаривали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (12-г колонка) с применением градиента от 10% до 35% EtOAc в гексанах, что обеспечивало получение (6*S*,12*R*)-20-(этиламино)-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (16,6 мг, 52%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,55 (s, 2H), 6,24 (t,  $J=5,7$  Гц, 1H), 4,03 (q,  $J=8,7$  Гц, 1H), 3,55 (q,  $J=9,0, 8,5$  Гц, 1H), 3,21-3,40 (m, 3H), 2,44-2,26 (m, 1H), 2,18 (t,  $J=7,2$  Гц, 1H), 2,03 (td,  $J=13,8, 12,6, 7,4$  Гц, 1H), 1,94 (d,  $J=11,7$  Гц, 1H), 1,72 (dq,  $J=21,7, 13,1, 11,4$  Гц, 3H), 1,47 (ddt,  $J=41,4, 15,4, 9,5$  Гц, 6H), 1,24 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H), 0,91 (td,  $J=11,8, 6,0$  Гц, 1H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -55,55, -76,42. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 493,19125, обнаруженное 494,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,02 минуты (способ Q LC).

**Пример 13. Получение 19-амино-6,17-бис(трифторметил)-21-окса-3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,16,18-пентаен-6-ол (пары диастереомеров 1) (соединения 17) и 19-амино-6,17-бис(трифторметил)-21-окса-**

**3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,16,18-пентаен-6-ола (пары диастереомеров 2) (соединения 18)**



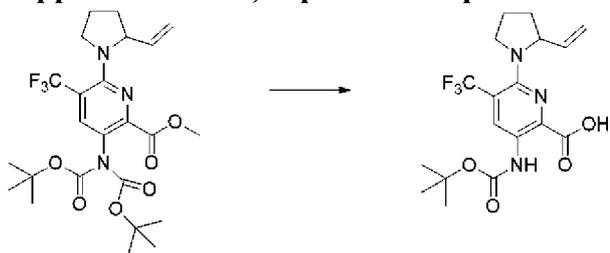
**Стадия 1. Метил-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-5-(трифторметил)-6-(2-винилпирролидин-1-ил)пиридин-2-карбоксилат**



[00412] В 250-мл герметизированном сосуде объединяли 2-винилпирролидин (879 мг, 9,047 ммоль), DIEA (4,75 мл, 27,27 ммоль) и метил-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-6-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (2,5 г, 5,007 ммоль) в ацетонитриле (28 мл) и смесь нагревали при 80°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали с помощью солевого раствора

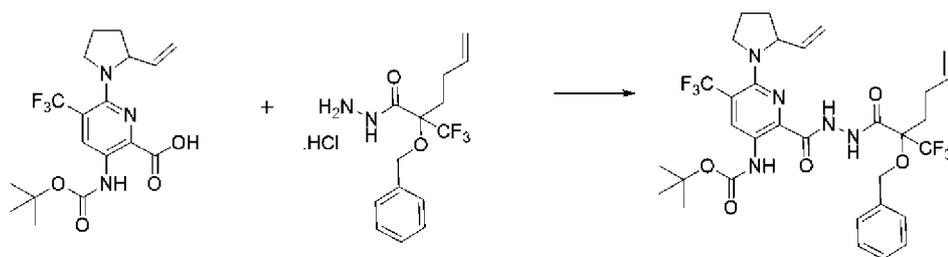
(2 × 25 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 120 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 50% этилацетата в гексанах с получением метил-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-5-(трифторметил)-6-(2-винилпирролидин-1-ил)пиридин-2-карбоксилата (1,93 г, 75%) в виде бежевого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,04 (s, 1H), 5,74 (ddd, *J*=16,7, 10,3, 6,1 Гц, 1H), 5,16-5,06 (m, 1H), 5,03-4,90 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,65 (p, *J*=8,6 Гц, 1H), 3,43 (t, *J*=8,3 Гц, 1H), 2,14 (dq, *J*=11,9, 6,5 Гц, 1H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,71 (ddt, *J*=11,9, 9,2, 7,0 Гц, 1H), 1,35 (s, 18H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 515,2243, обнаруженное 516,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,79 минуты (способ J LC).

**Стадия 2. 3-(*трет*-Бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)-6-(2-винилпирролидин-1-ил)пиридин-2-карбоновая кислота**



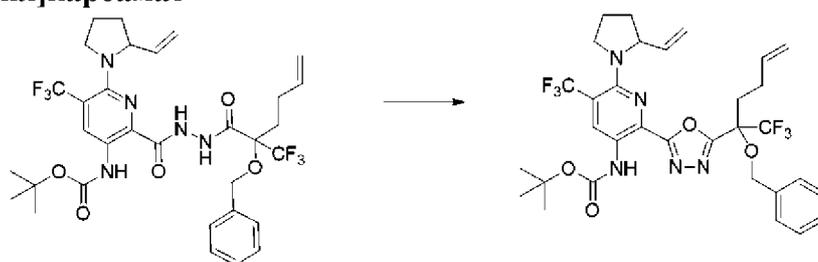
[00413] К раствору метил-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-5-(трифторметил)-6-(2-винилпирролидин-1-ил)пиридин-2-карбоксилата (1,93 г, 3,744 ммоль) в THF (20 мл), метаноле (19 мл) и воде (15 мл) добавляли безводный гидроксид лития (350 мг, 14,32 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. THF и метанол удаляли путем выпаривания, затем добавляли 30 мл 10% водной HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 80% этилацетата в гексанах с получением 3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)-6-(2-винилпирролидин-1-ил)пиридин-2-карбоновой кислоты (1,35 г, 90%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,46 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 5,71 (ddd, *J*=16,9, 10,2, 6,5 Гц, 1H), 5,18 (ddd, *J*=17,1, 2,1, 1,1 Гц, 1H), 5,00-4,88 (m, 2H), 3,61 (q, *J*=8,5 Гц, 1H), 3,29 (s, 1H), 2,12 (dtd, *J*=11,2, 6,5, 3,7 Гц, 1H), 1,93 (dtd, *J*=13,3, 6,7, 3,2 Гц, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,47 (s, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 401,15625, обнаруженное 402,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,72 минуты (способ A LC).

**Стадия 3. *трет*-Бутил-N-[2-[[[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамоил]-5-(трифторметил)-6-(2-винилпирролидин-1-ил)-3-пиридил]карбамат**



[00414] К раствору 3-(*tert*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)-6-(2-винилпирролидин-1-ил)пиридин-2-карбоновой кислоты (1,3 г, 3,239 ммоль) в NMP (16,5 мл) добавляли 2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразид (гидрохлоридную соль) (1,10 г, 3,247 ммоль) и DIEA (2,25 мл, 12,92 ммоль), затем HATU (1,7 г, 4,471 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием солевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 70% этилацетата в гексанах с получением *tert*-бутил-*N*-[2-[[[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамоил]-5-(трифторметил)-6-(2-винилпирролидин-1-ил)-3-пиридил]карбамата (1,75 г, 79%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 685,2699, обнаруженное 686,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,3 минуты (способ J LC).

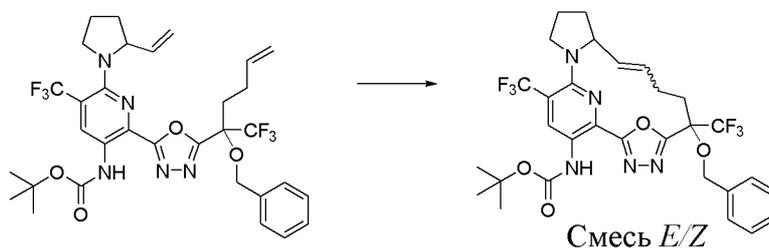
**Стадия 4. *tert*-Бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-6-(2-винилпирролидин-1-ил)-3-пиридил]карбамат**



[00415] Раствор *tert*-бутил-*N*-[2-[[[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамоил]-5-(трифторметил)-6-(2-винилпирролидин-1-ил)-3-пиридил]карбамата (1,75 г, 2,552 ммоль) и DIEA (1,55 мл, 8,899 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) нагревали до 50°C, затем добавляли *n*-толуолсульфонилхлорид (760 мг, 3,986 ммоль) 3 порциями. Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали и гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 50% этилацетата в гексанах с получением *tert*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-

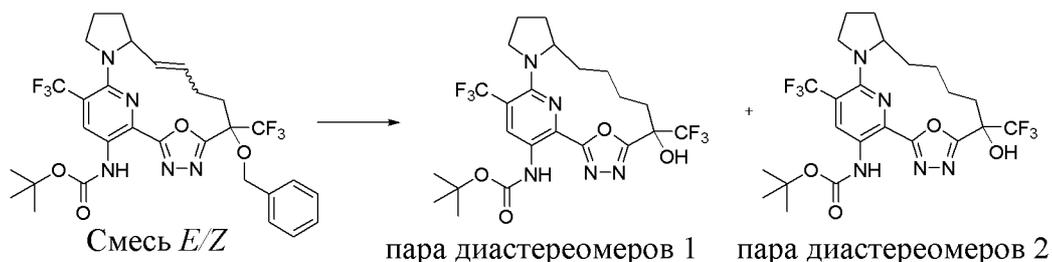
1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-6-(2-винилпирролидин-1-ил)-3-пиридил]карбамата (1,69 г, 99%) в виде желтого остатка.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,49 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,45-7,31 (m, 5H), 5,86 (m,  $J=19,1, 16,7, 10,1, 6,4$  Гц, 1H), 5,64 (m,  $J=17,1, 10,2, 6,9, 5,0$  Гц, 1H), 5,22-5,12 (m, 1H), 5,12-4,94 (m, 2H), 4,90 (dddd,  $J=19,0, 10,2, 1,9, 0,8$  Гц, 1H), 4,83-4,70 (m, 2H), 4,65 (dd,  $J=11,0, 6,9$  Гц, 1H), 3,65 (q,  $J=8,5$  Гц, 1H), 3,39 (t,  $J=8,7$  Гц, 1H), 2,57 (m,  $J=15,7, 10,8, 5,7$  Гц, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,10 (dt,  $J=11,6, 5,8$  Гц, 1H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,46 (s, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 667,25934, обнаруженное 668,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,23 минуты (способ М LC).

**Стадия 5.** *трет*-Бутил-*N*-[6-(бензилокси)-6,17-бис(трифторметил)-21-окса-3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,9,16,18-гексаен-19-ил]карбамат (смесь *E/Z*)



[00416] В 150-мл круглодонной колбе дегазированный раствор *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-6-(2-винилпирролидин-1-ил)-3-пиридил]карбамата (1,67 г, 2,501 ммоль) в DCE (400 мл) нагревали до 50°C в атмосфере азота. Затем добавляли катализатор Чжана 1В (300 мг, 0,4089 ммоль) двумя порциями на протяжении 10 минут. Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч., затем при 80°C в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество катализатора Чжана 1В (300 мг, 0,4089 ммоль) и нагревали при 85°C в течение дополнительных 18 ч. до завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с применением препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки  $\text{C}_{18}$  и градиента от 50% до 99% ацетонитрила в воде (5 mM HCl в качестве модификатора) в течение 15 минут с получением *трет*-бутил-*N*-[6-(бензилокси)-6,17-бис(трифторметил)-21-окса-3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,9,16,18-гексаен-19-ил]карбамата (смесь *E/Z*) (45 мг, 3%) в виде желтого остатка. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 639,228, обнаруженное 640,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,96 минуты (способ М LC).

**Стадия 6.** *трет*-Бутил-*N*-[6-гидрокси-6,17-бис(трифторметил)-21-окса-3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,16,18-пентаен-19-ил]карбамат (пара диастереомеров 1) и *трет*-бутил-*N*-[6-гидрокси-6,17-бис(трифторметил)-21-окса-3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,16,18-пентаен-19-ил]карбамат (пара диастереомеров 2)

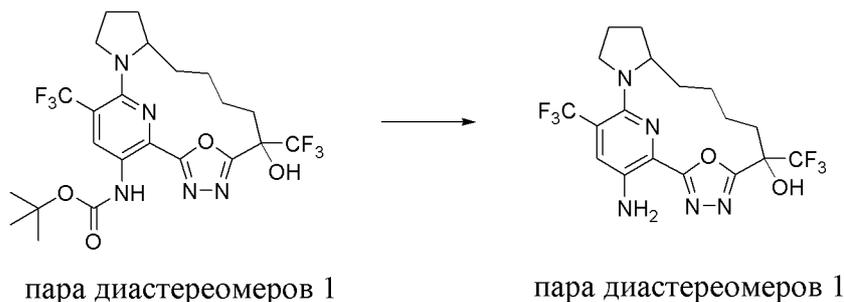


[00417] К раствору *трет*-бутил-*N*-[6-(бензилокси)-6,17-бис(трифторметил)-21-окса-3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,9,16,18-гексаен-19-ил]карбамата (смесь *E/Z*) (45 мг, 0,07036 ммоль) в АсОН (2,5 мл) добавляли Pd/C (9,1 мг 10% вес/вес, 0,008551 ммоль). Смесь помещали в шейкер Парра и дегазировали под вакуумом и заполняли газообразным азотом три раза. Затем весь газообразный азот удаляли и реактор подвергали действию давления 60 фунтов/кв. дюйм с помощью газообразного водорода. Смесь встряхивали в течение 17 ч. По истечении этого времени давление в реакторе сбрасывали и реакцию смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали путем препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C<sub>18</sub> и градиента от 30% до 99% ацетонитрила и воды (5 mM HCl в качестве модификатора) в течение 15 минут с получением двух пар диастереомеров продуктов в виде желтых остатков.

[00418] Элюируемую первой пару диастереомеров выделяли как *трет*-бутил-*N*-[6-гидрокси-6,17-бис(трифторметил)-21-окса-3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,16,18-пентаен-19-ил]карбамат (пара диастереомеров 1) (15 мг, 77%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 551,1967, обнаруженное 552,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,88 минуты (способ J LC).

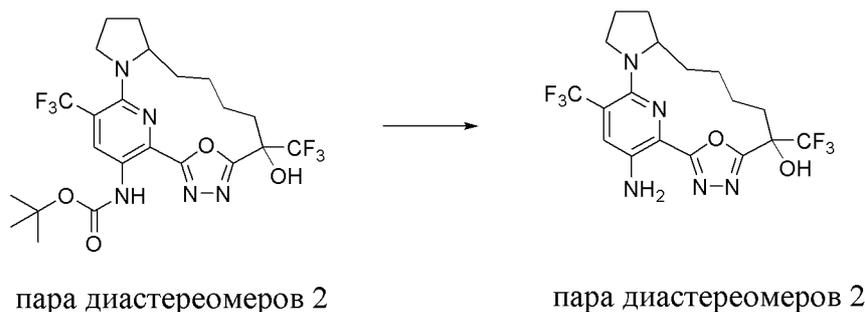
[00419] Элюируемую второй пару диастереомеров выделяли как *трет*-бутил-*N*-[6-гидрокси-6,17-бис(трифторметил)-21-окса-3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,16,18-пентаен-19-ил]карбамат (пара диастереомеров 2) (16 мг, 82%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 551,1967, обнаруженное 552,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,95 минуты (способ J LC).

**Стадия 7. 19-Амино-6,17-бис(трифторметил)-21-окса-3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,16,18-пентаен-6-ол (пара диастереомеров 1) (соединение 17)**



[00420] Растворяли *трет*-бутил-*N*-[6-гидрокси-6,17-бис(трифторметил)-21-окса-3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,16,18-пентаен-19-ил]карбамат (пара диастереомеров 1) (15 мг, 0,0272 ммоль) в DCM (250 мкл) и к смеси добавляли TFA (50 мкл, 0,649 ммоль) и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь выпаривали до сухого состояния, затем разбавляли простым эфиром и повторно концентрировали. Затем остаток очищали с применением препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C<sub>18</sub> и градиента от 10% до 99% ацетонитрила в воде (5 mM HCl) на протяжении времени выполнения 30 минут с получением 19-амино-6,17-бис(трифторметил)-21-окса-3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,16,18-пентаен-6-ола (пары диастереомеров 1) (1,4 мг, 11%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 451,1443, обнаруженное 452,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,93 минуты (способ А LC).

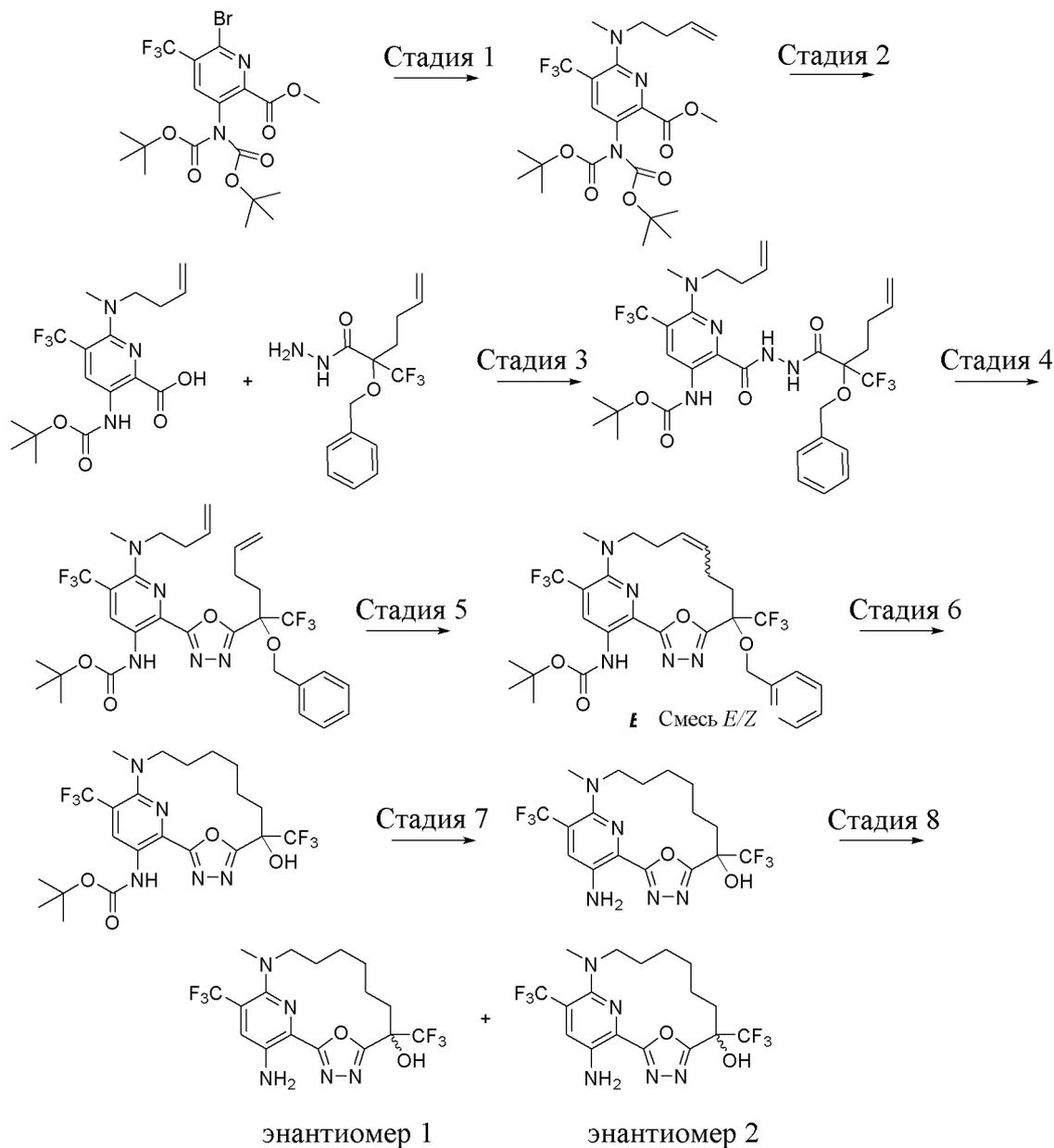
**Стадия 8. 19-Амино-6,17-бис(трифторметил)-21-окса-3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,16,18-пентаен-6-ол (пара диастереомеров 2) (соединение 18)**



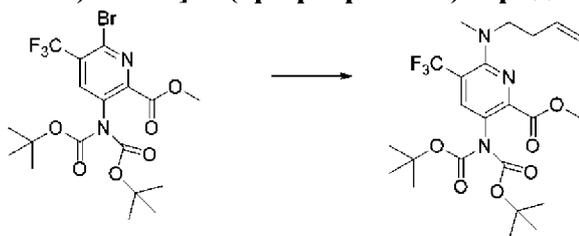
[00421] *трет*-Бутил-*N*-[6-гидрокси-6,17-бис(трифторметил)-21-окса-3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,16,18-пентаен-19-ил]карбамат (пара диастереомеров 2) (16 мг, 0,02901 ммоль) растворяли в DCM (250 мкл), и к смеси добавляли TFA (50 мкл, 0,649 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь выпаривали и остаток очищали с применением препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C<sub>18</sub> и градиента от 30% до 99% ацетонитрила в воде (5 mM HCl) на протяжении времени выполнения 15 минут с получением в виде желтого твердого вещества 19-амино-6,17-бис(трифторметил)-21-окса-3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,16,18-пентаен-6-ола (пары диастереомеров 2) (2,7 мг, 21%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,57 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,47 (s, 1H), 2,42-2,31 (m, 1H), 2,23 (s, 1H), 2,20-2,08 (m, 3H), 2,01 (q, *J*=5,9 Гц, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,76-1,63 (m, 3H), 1,49 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 1,30-1,15 (m, 1H) ppm. Два способных к обмену протона не наблюдали. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 451,1443, обнаруженное 452,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,01 минуты (способ А LC).

**Пример 14. Получение 17-амино-13-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола**

(энантиомера 1) (соединения 19) и 17-амино-13-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 20)



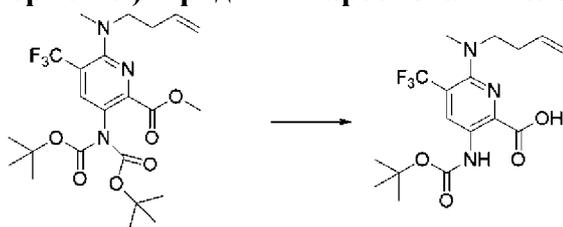
Стадия 1. Метил-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-6-[бут-3-енил(метил)амино]-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат



[00422] В 5-мл герметизированном флаконе для микроволновой обработки объединяли *N*-метилбут-3-ен-1-амин (гидрохлоридную соль) (375 мг, 3,084 ммоль), DIEA (2,001 мл, 11,49 ммоль) и метил-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-6-бром-5-

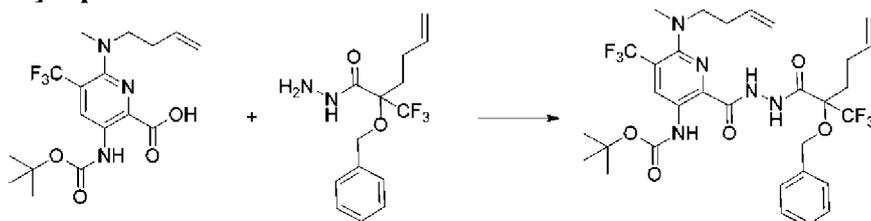
(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (1,0 г, 2,003 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) и смесь нагревали до 70°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали с помощью солевого раствора (2 × 25 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (80-г колонка) с применением градиента от 0% до 50% этилацетата в гексанах с получением метил-3-[бис(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-6-[бут-3-енил(метил)амино]-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (565 мг, 56%) в виде желтого масла. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 503,22433, обнаруженное 504,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,73 минуты (способ J LC).

**Стадия 2. 6-[Бут-3-енил(метил)амино]-3-(*tert*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота**



[00423] К раствору метил-3-[бис(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-6-[бут-3-енил(метил)амино]-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (360 мг, 0,715 ммоль) в THF (3,6 мл) добавляли метанол (3,6 мл) и воду (1,8 мл). Добавляли безводный гидроксид лития (327,8 мг, 13,69 ммоль) и смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. THF и метанол удаляли при пониженном давлении. Добавляли 1 М водный раствор HCl, пока смесь не становилась кислой, затем ее экстрагировали этилацетатом (3 × 75 мл). Органические фазы объединяли, промывали с помощью солевого раствора (75 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-[бут-3-енил(метил)амино]-3-(*tert*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (270 мг, 97%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 389,15625, обнаруженное 390,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,7 минуты (способ R LC).

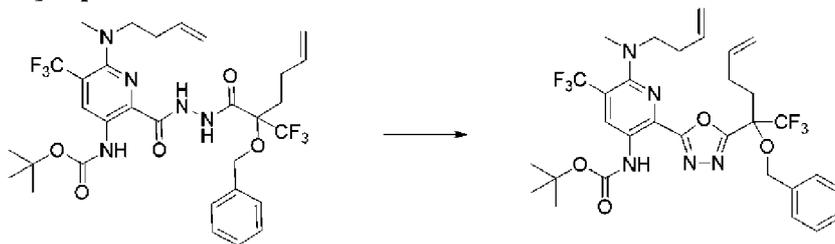
**Стадия 3. *tert*-Бутил-N-[2-[[[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамоил]-6-[бут-3-енил(метил)амино]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат**



[00424] К раствору 6-[бут-3-енил(метил)амино]-3-(*tert*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (415 мг, 1,066 ммоль) в NMP (5,5 мл) добавляли 2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразид (325 мг, 1,075 ммоль) и DIEA

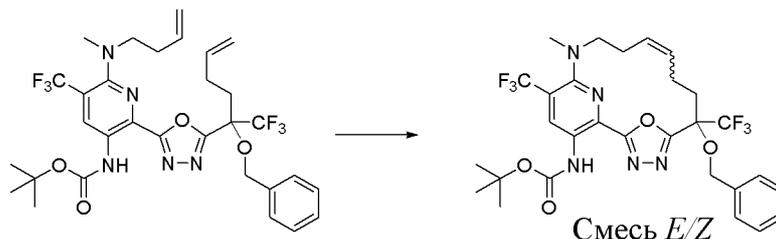
(750 мкл, 4,306 ммоль), затем НАТУ (560 мг, 1,473 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали раствором бикарбоната натрия. Органический слой дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием солевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (80-г колонка) с применением градиента от 0% до 50% этилацетата в гексанах с получением в виде желтой пены *трет*-бутил-*N*-[2-[[[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамоил]-6-[бут-3-енил(метил)амино]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (580 мг, 81%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  10,54 (d,  $J=5,1$  Гц, 2H), 10,32 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 1H), 5,92-5,81 (m, 1H), 5,81-5,70 (m, 1H), 5,12-5,00 (m, 3H), 4,95 (dd,  $J=10,2, 2,0$  Гц, 1H), 4,86 (t,  $J=9,4$  Гц, 2H), 3,36 (dd,  $J=8,6, 6,1$  Гц, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,33-2,28 (m, 2H), 2,26 (d,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,19 (d,  $J=10,0$  Гц, 2H), 1,48 (s, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 673,2699, обнаруженное 674,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,23 минуты (способ J LC).

**Стадия 4. *трет*-Бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-[бут-3-енил(метил)амино]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат**



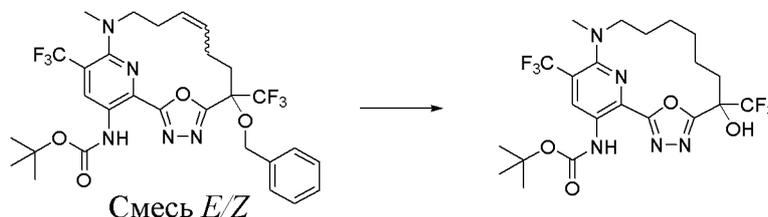
[00425] Раствор *трет*-бутил-*N*-[2-[[[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамоил]-6-[бут-3-енил(метил)амино]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (575 мг, 0,8536 ммоль) и DIEA (550 мкл, 3,158 ммоль) в ацетонитриле (14 мл) нагревали до 50°C, затем добавляли *n*-толуолсульфонилхлорид (255 мг, 1,338 ммоль) 3 порциями. Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали и гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (80-г колонка) с применением градиента от 0% до 50% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-[бут-3-енил(метил)амино]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (540 мг, 97%) в виде желтого остатка.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  9,59 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 3H), 5,89-5,68 (m, 2H), 5,13-4,92 (m, 4H), 4,73 (d,  $J=10,9$  Гц, 1H), 4,65 (d,  $J=10,9$  Гц, 1H), 3,47-3,36 (m, 2H), 2,95 (d,  $J=1,4$  Гц, 3H), 2,44 (td,  $J=14,6, 13,1, 6,8$  Гц, 1H), 2,38-2,23 (m, 5H), 1,47 (s, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 655,25934, обнаруженное 655,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,15 минуты (способ M LC).

**Стадия 5. *трет*-Бутил-*N*-[6-бензилокси-13-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-17-ил]карбамат (смесь *E/Z*)**



[00426] В дегазированный раствор *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-[бут-3-енил(метил)амино]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (540 мг, 0,8236 ммоль) в DCE (130 мл) добавляли катализатор Чжана 1В (91 мг, 0,124 ммоль) двумя порциями на протяжении 10 минут при 50°C в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (80-г колонка) с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-[6-бензилокси-13-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-17-ил]карбамата (смеси *E/Z*) (395 мг, 76%) в виде желтого остатка. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,09 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 4H), 5,67-5,56 (m, 1H), 5,43 (q, *J*=8,3 Гц, 1H), 4,76 (d, *J*=11,0 Гц, 1H), 4,68 (d, *J*=11,0 Гц, 1H), 3,45-3,33 (m, 2H), 3,10-3,02 (m, 3H), 2,62 (d, *J*=8,3 Гц, 2H), 2,45 (s, 2H), 2,24 (dt, *J*=15,6, 6,5 Гц, 2H), 1,47 (d, *J*=4,9 Гц, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 627,228, обнаруженное 628,2 (M+)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,94 минуты (способ MLC).

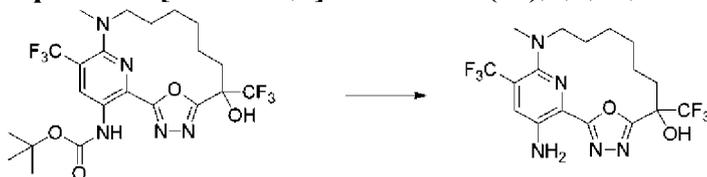
**Стадия 6. *трет*-Бутил-*N*-[6-гидрокси-13-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-17-ил]карбамат**



[00427] К раствору *трет*-бутил-*N*-[6-бензилокси-13-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-17-ил]карбамата (смесь *E/Z*) (390 мг, 0,6214 ммоль) в AcOH (22 мл) добавляли Pd/C (67 мг 10% вес/вес, 0,06296 ммоль). Смесь дегазировали под вакуумом и заполняли газообразным азотом три раза. Затем весь газообразный азот удаляли и реактор подвергали действию давления 60 фунтов/кв. дюйм с помощью газообразного

водорода. Смесь встряхивали в течение 4 ч. в шейкере Парра. Сбрасывали давление в реакторе и добавляли дополнительные 0,2 экв. Pd/C (134 мг 10% вес/вес). Смесь возвращали в шейкер Парра и дегазировали под вакуумом и заполняли газообразным азотом три раза. Затем весь газообразный азот удаляли и реактор подвергали действию давления 55 фунтов/кв. дюйм с помощью газообразного водорода. Смесь встряхивали в течение 3 часов. По истечении данного времени сбрасывали давление в реакторе и добавляли дополнительные 0,7 экв. Pd/C (465 мг 10% вес/вес). Смесь возвращали в шейкер Парра и дегазировали под вакуумом и заполняли газообразным азотом три раза. Затем весь газообразный азот удаляли и реактор подвергали действию давления 45 фунтов/кв. дюйм с помощью газообразного водорода. Смесь встряхивали в течение еще 6 ч. По истечении этого времени давление в реакторе сбрасывали и фильтровали, затем концентрировали под вакуумом. Добавляли EtOAc (25 мл) плюс AcOH (5 мл), затем продували смесь азотом и добавляли 1,0 эквивалента свежего Pd/C (665 мг, 10% вес/вес, 0,6214 ммоль). Смесь помещали в шейкер Парра и дегазировали под вакуумом и заполняли газообразным азотом три раза. Затем весь газообразный азот удаляли и реактор подвергали действию давления 35 фунтов/кв. дюйм с помощью газообразного водорода. Смесь встряхивали в течение еще 3 ч. По истечении этого времени давление в реакторе сбрасывали и реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (40-г колонка) с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-[6-гидрокси-13-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-17-ил]карбамата (209 мг, 62%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  9,10 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 3,44 (td,  $J=14,1, 13,3, 4,3$  Гц, 1H), 3,34 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 3,03 (d,  $J=2,0$  Гц, 3H), 2,15 (d,  $J=8,6$  Гц, 2H), 1,89 (dd,  $J=12,1, 5,3$  Гц, 1H), 1,72-1,65 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,46-1,35 (m, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 539,1967, обнаруженное 540,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,96 минуты (способ JLC).

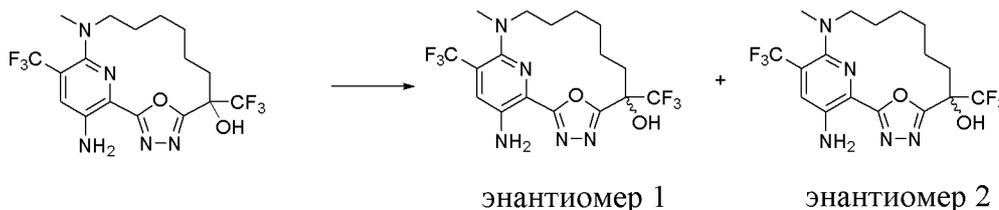
**Стадия 7. 17-Амино-13-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол**



[00428] К раствору *трет*-бутил-*N*-[6-гидрокси-13-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-17-ил]карбамата (185 мг, 0,3429 ммоль) в DCM (3,0 мл) добавляли TFA (1,25 мл, 16,22 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь выпаривали и остаток очищали путем HPLC с обращенной фазой с применением колонки C<sub>18</sub> и градиента от 1% до 99% ацетонитрила в воде (+5 mM HCl) на протяжении 15,0 минут с получением 17-амино-13-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-

тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (130 мг, 86%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 439,1443, обнаруженное 440,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,95 минуты (способ А LC).

**Стадия 8. 17-Амино-13-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 19) и 17-амино-13-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 20)**



[00429] Рацемический 17-амино-13-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (130 мг, 0,2959 ммоль) очищали путем хиральной SFC с применением колонки Phenomenex LUX-4 (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм) при элюировании с 12% метанола/88% CO<sub>2</sub> при скорости потока 70,0 мл/мин. (объем введения 500 мкл) с получением двух отдельных энантиомеров.

[00430] Элюируемый первым энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 17-амино-13-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (45,0 мг, 69%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 7,70 (s, 1H), 7,59 (d, *J*=16,9 Гц, 1H), 4,97 (d, *J*=36,3 Гц, 2H), 3,30-3,13 (m, 2H), 2,87 (d, *J*=1,5 Гц, 3H), 2,14 (t, *J*=7,3 Гц, 2H), 1,93 (dt, *J*=12,6, 6,3 Гц, 1H), 1,72-1,65 (m, 1H), 1,55 (ddt, *J*=37,4, 14,8, 7,4 Гц, 4H), 1,40 (td, *J*=14,2, 12,9, 6,1 Гц, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 439,1443, обнаруженное 440,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,03 минуты (способ А LC).

[00431] Элюируемый вторым энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 17-амино-13-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (44,9 мг, 68%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 7,70 (s, 1H), 7,60 (d, *J*=16,1 Гц, 1H), 4,86 (d, *J*=51,0 Гц, 2H), 3,22 (dtd, *J*=34,7, 13,0, 4,4 Гц, 2H), 2,87 (d, *J*=1,4 Гц, 3H), 2,14 (t, *J*=7,3 Гц, 2H), 1,94 (td, *J*=12,1, 5,6 Гц, 1H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,55 (ddt, *J*=37,4, 14,2, 7,3 Гц, 4H), 1,38 (dt, *J*=14,6, 7,7 Гц, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 439,1443, обнаруженное 440,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,03 минуты (способ А LC).

**Стадия 9. Получение характеристик твердой формы аморфного соединения 19 (чистая форма)**

Раздел 14.05 А. Порошковая рентгеновская дифракция

[00432] XRPD-дифрактограмму аморфного соединения 19 (чистая форма) получали с применением общего способа порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), и она представлена на **ФИГ. 4**.

Раздел 14.06 В. Термогравиметрический анализ (TGA)

[00433] Кривая TGA для аморфного соединения 19 (чистая форма) представлена на **ФИГ. 5**. Кривая TGA демонстрирует потерю веса, составляющую 5,71%, от ~40 до 198,6°C при изменении, составляющем 10,00°C/мин., до 350,00°C.

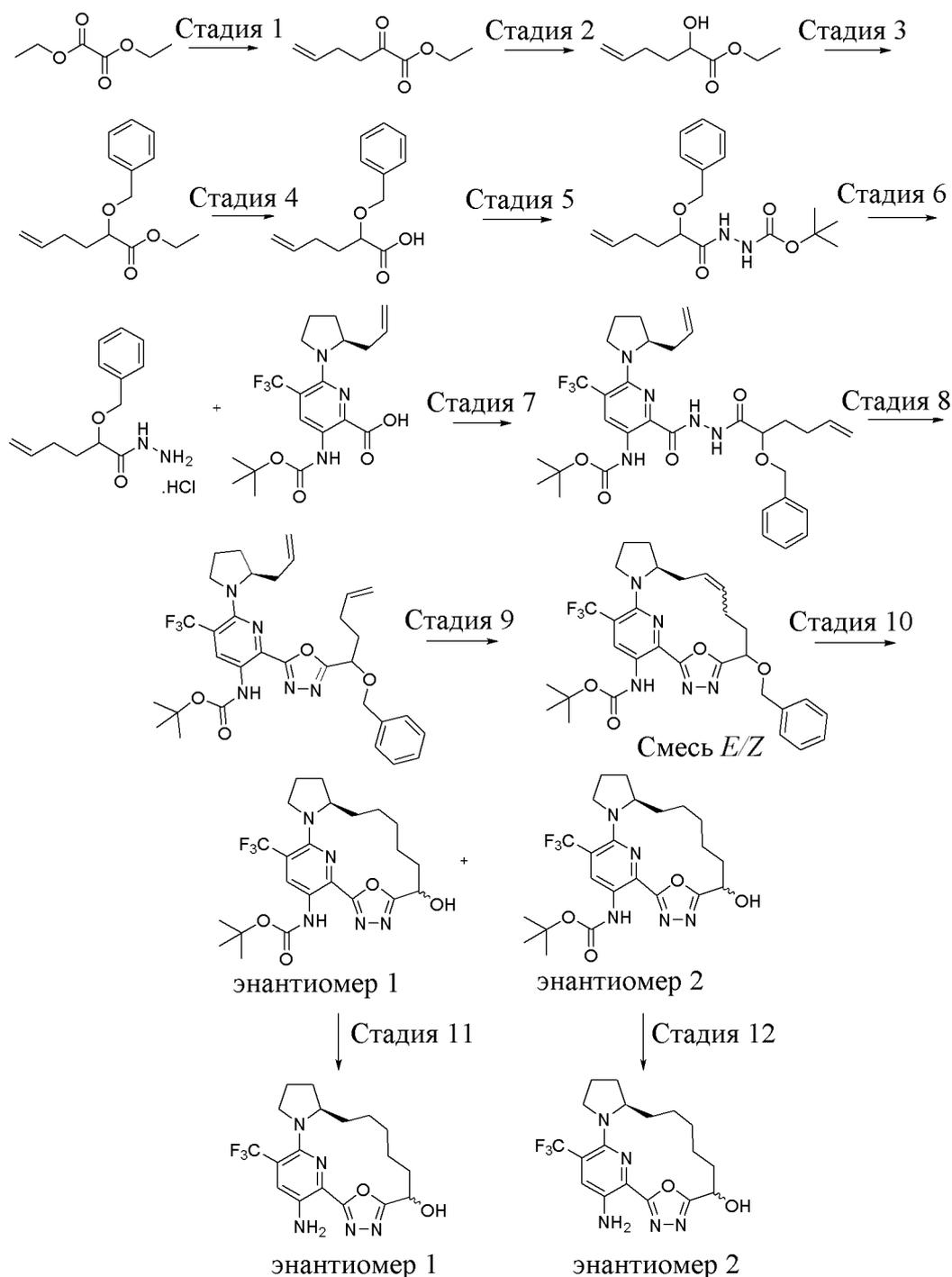
Раздел 14.07 С. Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии

[00434] Данные DSC для аморфного соединения 19 (чистая форма) собирали с помощью следующего способа.

1. от 25°C до 200,00°C, 10°C/мин.,
2. от 200°C до -20°C, -50°C/мин., затем
3. от -20°C до 150°C, 10°C/мин.

[00435] Термограмма DSC для аморфного соединения 19 (чистая форма) представлена на **ФИГ. 6**. На термограмме показана срединная точка T<sub>g</sub> при 69,6°C.

**Пример 15. Получение (12*R*)-20-амино-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 21) и (12*R*)-20-амино-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 22)**



### Стадия 1. Этил-2-оксогекс-5-еноат



[00436] Раствор диэтилоксалата (58,5 г, 400,3 ммоль) в THF (290 мл) в 2-л колбе с механическим перемешиванием в атмосфере азота охлаждали в бане с сухим льдом и добавляли по каплям бром(бут-3-енил)магний (800 мл, 0,5 М, 400 ммоль) на протяжении 1,5 ч. с поддержанием внутренней температуры при  $-70^{\circ}\text{C}$ . Полученный мутный кремообразный раствор перемешивали в течение 2 ч., затем гасили посредством добавления лимонной кислоты (400 мл, 1 М, 400 ммоль), удаляли из холодной бани и перемешивали в

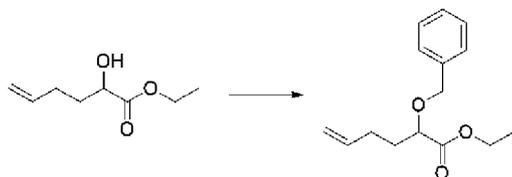
течение 0,5 ч. Фазы разделяли и органическую фазу промывали с помощью насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  ( $3 \times 250$  мл) и солевого раствора ( $2 \times 250$  мл). Водные фазы обратно экстрагировали один раз с помощью МТВЕ (300 мл) и объединенные органические фазы высушивали, фильтровали и выпаривали. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле с градиентом от 0% до 100% DCM в гексанах обеспечивала получение этил-2-оксогекс-5-еноата (49 г, 78%) в виде желтой жидкости.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  5,82 (ddt,  $J=16,8, 10,2, 6,5$  Гц, 1H), 5,07 (dq,  $J=17,1, 1,6$  Гц, 1H), 5,02 (dq,  $J=10,2, 1,4$  Гц, 1H), 4,32 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 2,95 (t,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,45-2,34 (m, 2H), 1,37 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H) ppm.

### Стадия 2. Этил-2-гидроксигекс-5-еноат



[00437] К раствору этил-2-оксогекс-5-еноата (12,4 г, 79,4 ммоль) в дихлорметане (317,6 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (33,66 г, 158,8 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию осторожно гасили посредством добавления насыщенного водного  $\text{NaHCO}_3$ . Полученные слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью DCM ( $2 \times 150$  мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением этил-2-гидроксигекс-5-еноата (12,2 г, 97%) в виде бледно-желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  5,99-5,63 (m, 1H), 5,36 (d,  $J=5,9$  Гц, 1H), 5,21-4,76 (m, 2H), 4,09 (qd,  $J=7,1, 1,3$  Гц, 2H), 3,99 (dt,  $J=7,9, 4,9$  Гц, 1H), 2,08 (tdd,  $J=8,1, 6,6, 1,5$  Гц, 2H), 1,82-1,49 (m, 2H), 1,19 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H) ppm.

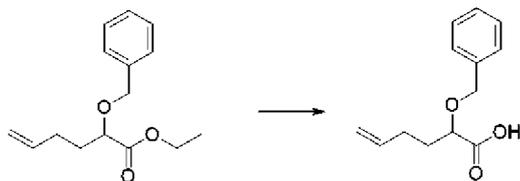
### Стадия 3. Этил-2-бензилоксигекс-5-еноат



[00438] К раствору этил-2-гидроксигекс-5-еноата (12,3 г, 77,75 ммоль) в DMF (65,89 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли порциями гидрид натрия (3,9 г, 60% вес/вес, 97,51 ммоль). Смесь (кремообразную суспензию) перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. К смеси добавляли бромметилбензол (11,61 мл, 97,61 ммоль) и обеспечивали нагревание смеси до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили с помощью добавления 200 мл насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин. Смесь разбавляли с помощью МТВЕ (415,2 мл) и органическую фазу отделяли. Органическую фазу промывали водой (166,2 мл), солевым раствором (50 мл), высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением этил-2-бензилоксигекс-5-еноата (19 г, 98%) в виде оранжевого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  7,39-7,27 (m, 5H), 6,01-5,50 (m, 1H), 5,05-4,91 (m, 2H), 4,65-4,34 (m, 2H), 4,14 (qd,  $J=7,1, 3,6$  Гц, 2H), 3,97 (dd,  $J=7,2, 5,4$  Гц, 1H), 2,10

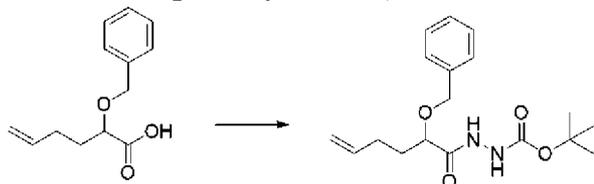
(dtd,  $J=8,0, 6,7, 1,4$  Гц, 2H), 1,74 (dtd,  $J=12,6, 7,1, 6,3, 3,1$  Гц, 2H), 1,21 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H) ppm. Время удерживания: 0,75 минуты (способ S LC).

#### Стадия 4. 2-Бензилоксигекс-5-еновая кислота



[00439] К раствору этил-2-бензилоксигекс-5-еноата (19,3 г, 77,72 ммоль) в MeOH (112,6 мл) и THF (38,6 мл) добавляли NaOH (72,2 мл, 2 М, 144,4 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 ч. Органические растворители удаляли *in vacuo* и остаток разбавляли 1 М NaOH (25 мл) и экстрагировали с помощью МТВЕ (2 × 300 мл). Органические фазы обратно экстрагировали один раз с помощью 100 мл 1 н. NaOH и объединенные водные фазы подкисляли до pH=1 с помощью 10% водного HCl. Водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 150 мл) и органические фазы объединяли и промывали с помощью солевого раствора (150 мл). Органическую фазу высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 2-бензилоксигекс-5-еновой кислоты (13,5 г, 79%) в виде оранжевого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,61 (s, 1H), 7,67-6,71 (m, 5H), 5,79 (ddt,  $J=16,9, 10,2, 6,6$  Гц, 1H), 5,07-4,81 (m, 2H), 4,49 (dd,  $J=103,0, 11,7$  Гц, 2H), 3,88 (dd,  $J=7,8, 4,7$  Гц, 1H), 2,18-2,04 (m, 2H), 1,75 (tqd,  $J=14,9, 7,3, 2,9$  Гц, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 220,10994, обнаруженное 221,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,57 минуты (способ S LC).

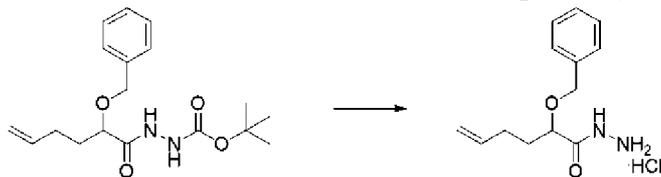
#### Стадия 5. *трет*-Бутил-*N*-(2-бензилоксигекс-5-еноиламино)карбамат



[00440] К раствору 2-бензилоксигекс-5-еновой кислоты (13,5 г, 61,29 ммоль) в DMF (112,2 мл) добавляли HATU (30,71 г, 80,77 ммоль) и DIEA (22,83 мл, 131,1 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин. К смеси добавляли *трет*-бутил-*N*-аминокарбамат (8,424 г, 63,74 ммоль) (небольшой экзотермический эффект после добавления) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 20 мл). Органические слои промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением масла оранжевого цвета. Неочищенный материал затем очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 12 грамм) с применением градиента от 0% до 50% этилацетата в гексанах, что обеспечивало получение *трет*-бутил-*N*-(2-бензилоксигекс-5-еноиламино)карбамата (20 г, 76%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,71 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,52-7,11 (m,

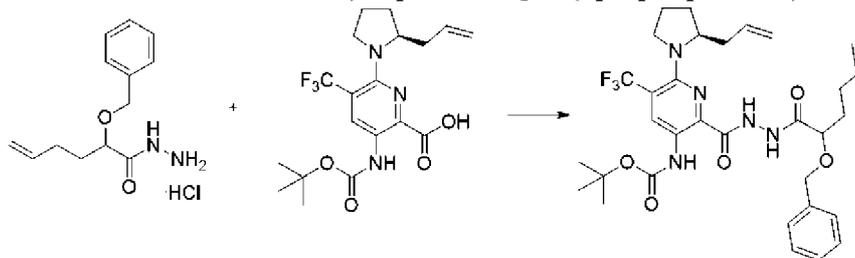
5H), 5,91-5,69 (m, 1H), 5,06-4,88 (m, 2H), 4,48 (dd,  $J=110,1, 11,7$  Гц, 2H), 3,82 (t,  $J=6,3$  Гц, 1H), 2,69 (s, 9H), 2,22-2,01 (m, 2H), 1,81-1,62 (m, 2H) ppm.

**Стадия 6. 2-Бензилоксигекс-5-енгидразид (гидрохлоридная соль)**



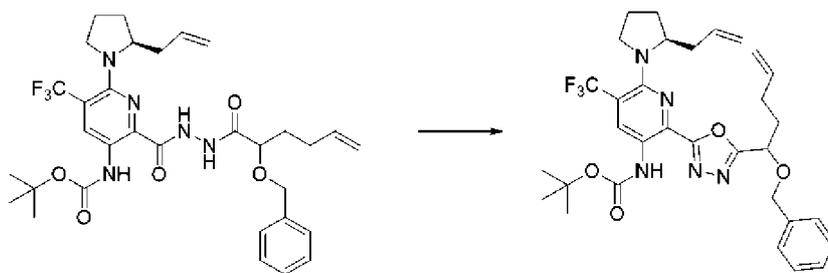
[00441] К раствору *tert*-бутил-*N*-(2-бензилоксигекс-5-еноиламино)карбамата (515 мг, 1,54 ммоль) в дихлорметане (2,962 мл) добавляли HCl (1,782 мл, 4 М в диоксане, 7,128 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали и совместно выпаривали с дихлорметаном и гептанами с получением 2-бензилоксигекс-5-енгидразида (гидрохлоридной соли) (417 мг, 99%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,04 (s, 1H), 10,20 (s, 2H), 7,43-7,26 (m, 5H), 5,79 (ddt,  $J=16,9, 10,3, 6,6$  Гц, 1H), 5,12-4,76 (m, 2H), 4,49 (dd,  $J=67,3, 11,7$  Гц, 2H), 4,01 (t,  $J=6,2$  Гц, 1H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,75 (td,  $J=7,9, 6,0$  Гц, 2H) ppm.

**Стадия 7. *tert*-Бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[(2-бензилоксигекс-5-еноиламино)карбамоил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат**



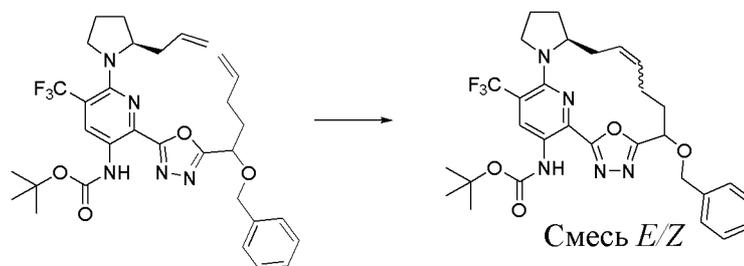
[00442] К раствору 6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-3-(*tert*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (3,5 г, 8,425 ммоль) в NMP (44,87 мл) добавляли 2-бензилоксигекс-5-енгидразид (гидрохлоридную соль) (2,313 г, 8,543 ммоль), DIEA (4,457 мл, 25,59 ммоль) и HATU (4,475 г, 11,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3  $\times$  20 мл). Органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный материал затем очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 12 грамм) с применением градиента от 0% до 70% этилацетата в гексанах с получением *tert*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[(2-бензилоксигекс-5-еноиламино)карбамоил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (2,65 г, 50%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 631,29816, обнаруженное 632,5 ( $M+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 0,76 минуты (способ T LC).

**Стадия 8. *tert*-Бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-(1-бензилоксипент-4-енил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат**



[00443] Раствор *tert*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[(2-бензилоксигекс-5-еноиламино)карбамоил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (2,53 г, 4,005 ммоль) и DIEA (2,425 мл, 13,92 ммоль) в ацетонитриле (57,84 мл) нагревали до 50°C, затем добавляли *n*-толуолсульфонилхлорид (840 мг, 4,406 ммоль) 2 порциями. Смесь нагревали при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали и гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (25 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 25 мл). Объединенные органические вещества высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 12 грамм) с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гексанах с получением *tert*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[(5-(1-бензилоксипент-4-енил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (1,75 г, 71%) в виде желтого полутвердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 613,2876, обнаруженное 614,5 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,9 минуты (способ Т LC).

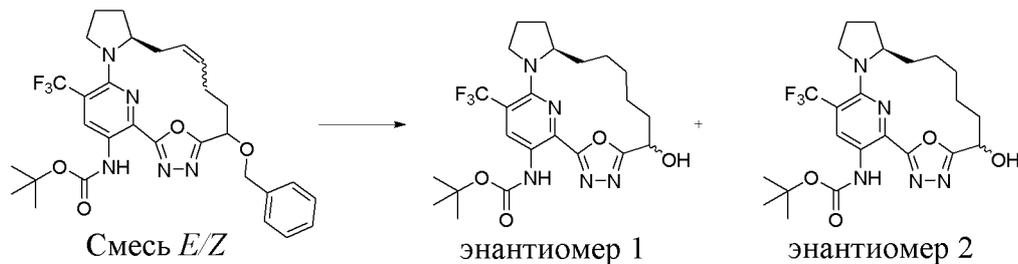
**Стадия 9. *tert*-Бутил-*N*-[(12*S*)-6-(бензилокси)-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-20-ил]карбамат (смесь *E/Z*)**



[00444] В дегазированный раствор *tert*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[(5-(1-бензилоксипент-4-енил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (2,0 г, 3,259 ммоль) в DCE (481,2 мл) добавляли катализатор Чжана 1В (358,7 мг, 0,4889 ммоль) при 50°C в атмосфере азота двумя порциями на протяжении 10 минут. Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (24-г колонка) с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гексанах с получением *tert*-бутил-*N*-[(12*S*)-6-(бензилокси)-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-20-ил]карбамата

(смесь *E/Z*) (110 мг, 6%) в виде желтого остатка. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 585,2563, обнаруженное 586,4 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 0,85 минуты (способ Т LC).

**Стадия 10.** *трет*-Бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамат (энантиомер 1) и *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамат (энантиомер 2)



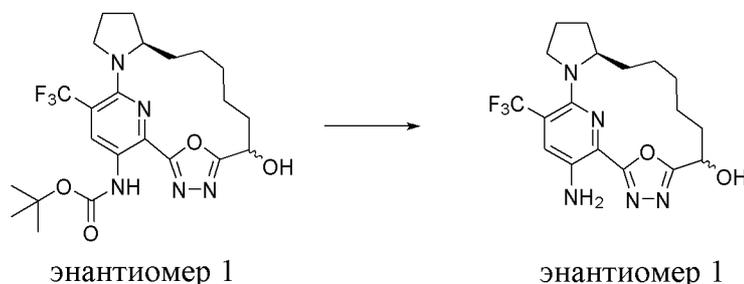
[00445] К раствору *трет*-бутил-*N*-[(12*S*)-6-(бензилокси)-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-20-ил]карбамата (смесь *E/Z*) (200 мг, 0,3415 ммоль) в AcOH (5,4 мл) добавляли Pd/C (145,4 мг, 10% вес/вес, 0,1366 ммоль). Смесь встряхивали в течение ночи в атмосфере водорода с применением шейкера Парра при 45 фунтов/кв. дюйм. Реакционную смесь фильтровали через слой диоксида кремния с тщательным промыванием этилацетатом и затем фильтрат концентрировали с получением желтого остатка, *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамата. Очистка данного материала путем хроматографии на силикагеле (24-г колонка) с применением градиента от 0% до 10% этилацетата в гексанах на протяжении 20 минут обеспечивала разделение двух диастереомеров, каждый из которых выделяли в виде отдельных энантиомеров.

[00446] Элюируемый первым энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамата (энантиомера 1) (50 мг, 59%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,90 (s, 2H), 5,26 (dd, *J*=8,8, 4,2 Гц, 1H), 4,22 (ddt, *J*=9,8, 7,5, 3,9 Гц, 1H), 4,04-3,66 (m, 1H), 3,69-3,42 (m, 2H), 2,44-2,30 (m, 1H), 2,29-2,12 (m, 2H), 2,00 (tdd, *J*=6,8, 4,5, 2,7 Гц, 2H), 1,92-1,73 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,46 (qt, *J*=8,7, 3,8 Гц, 3H), 1,11-0,94 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 497,22498, обнаруженное 498,42 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 0,59 минуты (способ Т LC).

[00447] Элюируемый вторым энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамата (энантиомера 2) (30 мг, 35%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,95 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 5,05 (dd, *J*=10,2, 3,4 Гц, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,69-3,43 (m, 2H), 3,37-2,79 (m, 1H), 2,56

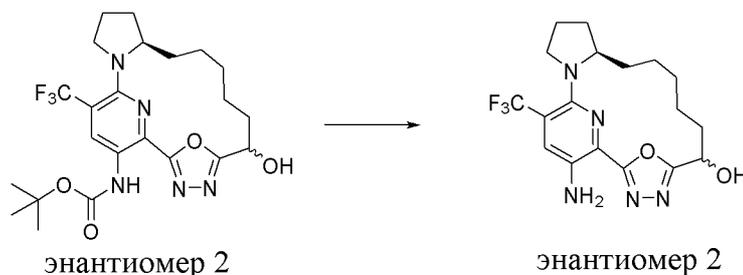
(dddd,  $J=10,4, 8,4, 5,9, 2,3$  Гц, 1H), 2,35-2,12 (m, 2H), 1,99 (ddt,  $J=14,2, 6,5, 3,9$  Гц, 2H), 1,86-1,45 (m, 17H), 1,05-0,90 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 497,22498, обнаруженное 498,42 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,6 минуты (способ Т LC).

**Стадия 11. (12*R*)-20-Амино-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 21)**



[00448] К раствору *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамата (энантиомера 1) (7 мг, 0,01407 ммоль) в DCM (129,8 мкл) добавляли TFA (58,6 мкл, 0,7606 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, затем поглощали в DCM и промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой концентрировали с получением в виде желтого твердого вещества (12*R*)-20-амино-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (4,1 мг, 73%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,34 (s, 1H), 5,16 (dd,  $J=8,7, 4,2$  Гц, 1H), 4,20-4,03 (m, 1H), 3,61-3,50 (m, 1H), 3,38-3,28 (m, 1H), 2,27 (ddt,  $J=9,8, 5,1, 2,6$  Гц, 1H), 2,22-2,09 (m, 2H), 1,90 (dq,  $J=16,7, 7,1, 6,7, 3,5$  Гц, 2H), 1,83-1,66 (m, 2H), 1,64-1,46 (m, 4H), 1,45-1,29 (m, 4H), 0,93 (ddt,  $J=17,2, 11,2, 5,5$  Гц, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 397,17255, обнаруженное 398,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,31 минуты (способ Т LC).

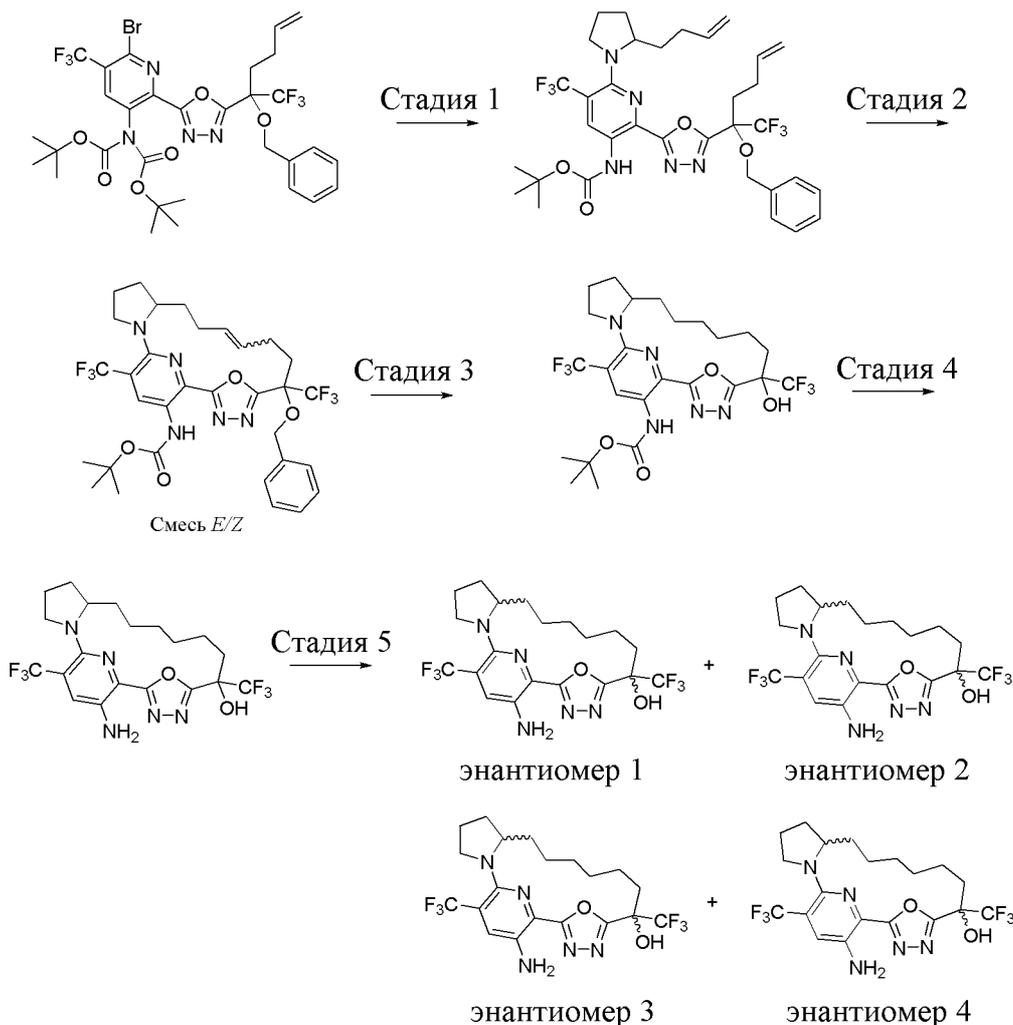
**Стадия 12. (12*R*)-20-Амино-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 22)**



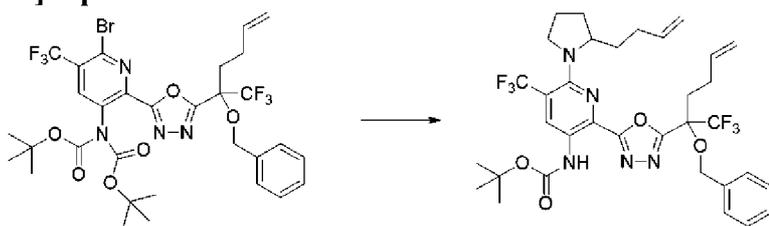
[00449] К раствору *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамата (энантиомера 2) (7 мг, 0,01407 ммоль) в DCM (129,8 мкл) добавляли TFA (58,6

мкл, 0,7606 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, затем поглощали в дихлорметане и промывали с помощью насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой концентрировали с получением (12*R*)-20-амино-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (3,0 мг, 54%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,19 (s, 1H), 4,97 (dd,  $J=10,2, 3,4$  Гц, 1H), 3,96 (dd,  $J=7,8, 2,2$  Гц, 1H), 3,66-3,46 (m, 1H), 3,42-3,26 (m, 1H), 2,58-2,39 (m, 1H), 2,26-2,03 (m, 2H), 1,91 (ddt,  $J=14,1, 6,5, 3,3$  Гц, 2H), 1,79-1,31 (m, 8H), 0,90-0,67 (m, 4H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 397,17255, обнаруженное 398,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,31 минуты (способ T LC).

**Пример 16. Получение 21-амино-6,19-бис(трифторметил)-23-окса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.013,17]трикоза-1(22),2,4,18,20-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 23), 21-амино-6,19-бис(трифторметил)-23-окса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.013,17]трикоза-1(22),2,4,18,20-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 24), 21-амино-6,19-бис(трифторметил)-23-окса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.013,17]трикоза-1(22),2,4,18,20-пентаен-6-ола (энантиомера 3) (соединения 25) и 21-амино-6,19-бис(трифторметил)-23-окса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.013,17]трикоза-1(22),2,4,18,20-пентаен-6-ола (энантиомера 4) (соединения 26)**



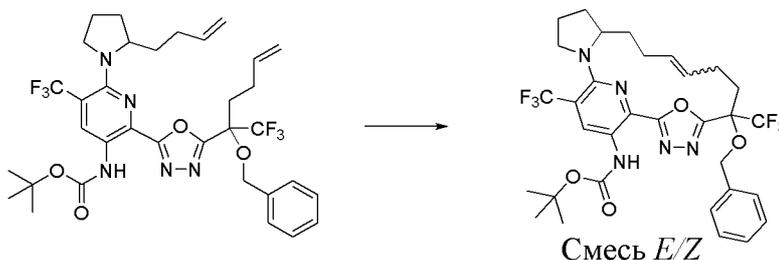
**Стадия 1.** *трет*-Бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-(2-бут-3-енилпирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат



[00450] К раствору *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата (250,3 мг, 0,3331 ммоль) в DMSO (2 мл) добавляли 2-бут-3-енилпирролидин (74 мг, 0,591 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (342 мг, 1,05 ммоль) во флаконе для микроволновой обработки. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 30 мин. при микроволновом излучении. Реакционную смесь затем разбавляли этилацетатом, промывали с помощью насыщенного раствора хлорида аммония, затем солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный коричневый остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением плавного

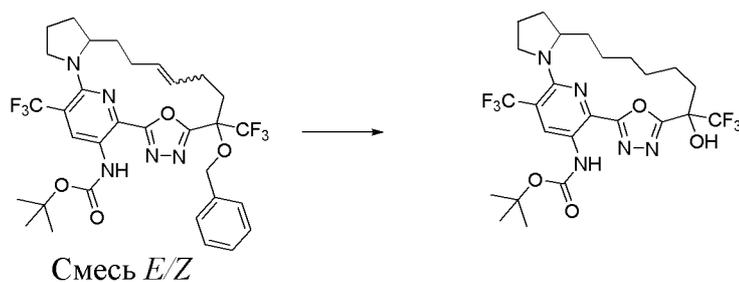
градиента от 0% до 30% EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-(2-бут-3-енилпирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (174 мг, 66%) в виде бесцветного сиропа. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 695,29065, обнаруженное 696,37 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,51 минуты (способ U LC). Небольшое количество продукта все еще содержало вторую защитную группу *N*-Boc, данный материал применяли непосредственно на следующей стадии.

**Стадия 2. *трет*-Бутил-*N*-[6-(бензилокси)-6,19-бис(трифторметил)-23-окса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.013,17]трикоза-1(22),2,4,9,18,20-гексаен-21-ил]карбамат (смесь *E/Z*)**



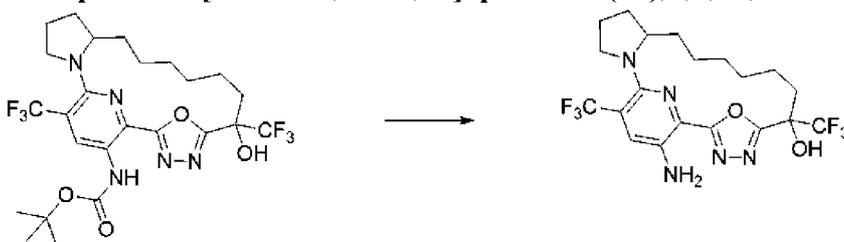
[00451] В дегазированный раствор *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-(2-бут-3-енилпирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (170 мг, 0,2444 ммоль) (загрязненного некоторым количеством исходного материала, содержащего защиту бис-*N*-Boc, см. предыдущую стадию) в DCE (50 мл) добавляли катализатор Чжана 1В (47 мг, 0,05848 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли с помощью смеси 1:4 EtOAc/гексаны и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и полученный коричневатый остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением плавного градиента от 0% до 30% EtOAc в гексанах, что обеспечивало получение *трет*-бутил-*N*-[6-(бензилокси)-6,19-бис(трифторметил)-23-окса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.013,17]трикоза-1(22),2,4,9,18,20-гексаен-21-ил]карбамата (смесь *E/Z*) (87 мг, 53%) в виде ярко-желтого масла. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 667,25934, обнаруженное 668,38 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,37 минуты (способ M LC).

**Стадия 3. *трет*-Бутил-*N*-[6-гидрокси-6,19-бис(трифторметил)-23-окса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.013,17]трикоза-1(22),2,4,18,20-пентаен-21-ил]карбамат**



[00452] К раствору *трет*-бутил-*N*-[6-(бензилокси)-6,19-бис(трифторметил)-23-окса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.013,17]трикоза-1(22),2,4,9,18,20-гексаен-21-ил]карбамата (смесь *E/Z*) (68 мг, 0,1019 ммоль) в AcOH (5 мл) добавляли Pd/C (62 мг, 10% вес/вес, 0,05826 ммоль, 50% воды). Колбу помещали в шейкер Парра с водородом и дегазировали под вакуумом, и заполняли газообразным азотом три раза. Затем весь газообразный азот удаляли и реактор подвергали действию давления 50 фунтов/кв. дюйм с помощью газообразного водорода и встряхивали в течение 2 дней. В колбе сбрасывали давление и смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Полученный коричневый остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением плавного градиента от 0% до 100% EtOAc в гексанах, что обеспечивало получение *трет*-бутил-*N*-[6-гидрокси-6,19-бис(трифторметил)-23-окса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.013,17]трикоза-1(22),2,4,18,20-пентаен-21-ил]карбамата (38 мг, 64%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 579,228, обнаруженное 580,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,86 минуты (способ R LC).

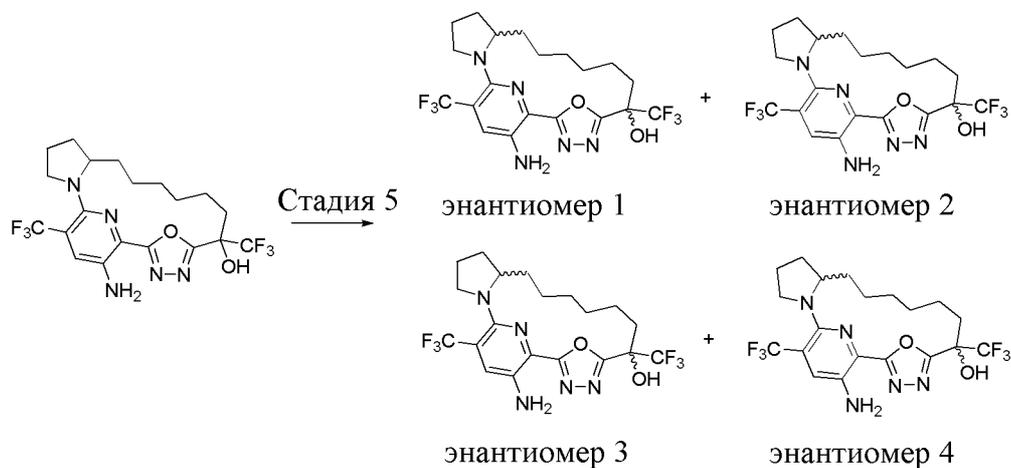
**Стадия 4. 21-Амино-6,19-бис(трифторметил)-23-окса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.013,17]трикоза-1(22),2,4,18,20-пентаен-6-ол**



[00453] *трет*-Бутил-*N*-[6-гидрокси-6,19-бис(трифторметил)-23-окса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.013,17]трикоза-1(22),2,4,18,20-пентаен-21-ил]карбамат (38 мг, 0,06557 ммоль) в предварительно полученном растворе TFA (250 мкл, 3,245 ммоль) и дихлорметана (750 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно 1 ч. Растворитель удаляли путем выпаривания, затем разбавляли остаток в 1 мл DMSO и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 40% до 80% ацетонитрила в воде (+5 mM HCl) на протяжении 30 минут с получением 21-амино-6,19-бис(трифторметил)-23-окса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.013,17]трикоза-1(22),2,4,18,20-пентаен-6-ола (28 мг, 83%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,75 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48-7,35 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,16 (dt, *J*=43,9, 7,8 Гц, 1H), 3,54 (q, *J*=8,9 Гц, 2H), 3,14 (t,

$J=9,0$  Гц, 1H), 2,38-2,25 (m, 1H), 2,16 (dd,  $J=14,6$ , 8,1 Гц, 1H), 1,97 (dd,  $J=8,8$ , 4,3 Гц, 1H), 1,94-1,79 (m, 2H), 1,73 (q,  $J=9,8$ , 8,8 Гц, 1H), 1,61 (s, 1H), 1,52-1,26 (m, 5H), 1,23-1,11 (m, 2H), 1,07-0,92 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 479,1756, обнаруженное 480,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,69 минуты (способ R LC).

**Стадия 5. 21-Амино-6,19-бис(трифторметил)-23-окса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.013,17]трикоза-1(22),2,4,18,20-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 23), 21-амино-6,19-бис(трифторметил)-23-окса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.013,17]трикоза-1(22),2,4,18,20-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 24), 21-амино-6,19-бис(трифторметил)-23-окса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.013,17]трикоза-1(22),2,4,18,20-пентаен-6-ол (энантиомер 3) (соединение 25) и 21-амино-6,19-бис(трифторметил)-23-окса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.013,17]трикоза-1(22),2,4,18,20-пентаен-6-ол (энантиомер 4) (соединение 26)**



[00454] Смесь 21-амино-6,19-бис(трифторметил)-23-окса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.013,17]трикоза-1(22),2,4,18,20-пентаен-6-ола (48,01 мг, 0,09306 ммоль) очищали путем SFC с нормальной фазой с применением колонки LUX-4 (250 × 10 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex, и с двойным градиентом от 10% до 90% подвижной фазы В (подвижная фаза А=CO<sub>2</sub>, подвижная фаза В=метанол (без модификатора), скоростью потока 10 мл/мин. с объемом введения 70 мкл). Данные условия обеспечивали получение 4 энантиомерных продуктов, описанных ниже.

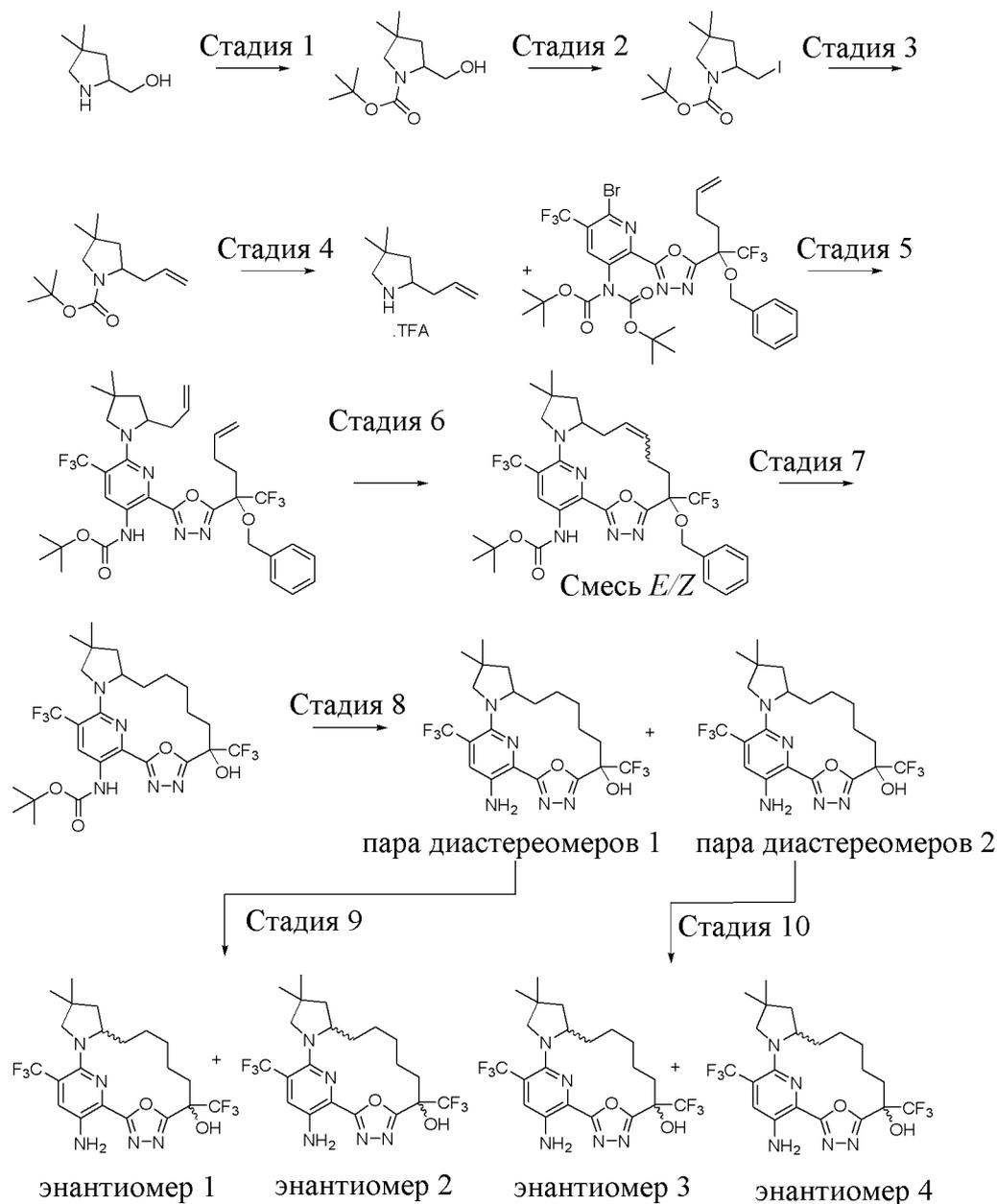
[00455] Элюируемый первым энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 21-амино-6,19-бис(трифторметил)-23-окса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.013,17]трикоза-1(22),2,4,18,20-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (4,8 мг, 43%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,75 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,20 (t,  $J=8,4$  Гц, 1H), 3,54 (q,  $J=8,3$  Гц, 1H), 3,12 (t,  $J=9,0$  Гц, 1H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,22-2,16 (m, 1H), 2,11 (dt,  $J=13,7$ , 8,1 Гц, 1H), 1,95-1,70 (m, 3H), 1,61 (d,  $J=10,6$  Гц, 2H), 1,51-1,29 (m, 4H), 1,27-1,12 (m, 3H), 0,95 (s, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 479,1756, обнаруженное 480,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,87 минуты (способ J LC).

[00456] Элюируемый вторым энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 21-амино-6,19-бис(трифторметил)-23-окса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.013,17]трикоза-1(22),2,4,18,20-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (4,3 мг, 39%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  7,75 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,21 (q,  $J=8,3$  Гц, 1H), 3,54 (q,  $J=8,4$  Гц, 1H), 3,12 (t,  $J=9,0$  Гц, 1H), 2,29 (t,  $J=9,8$  Гц, 1H), 2,22-2,15 (m, 1H), 2,11 (dt,  $J=14,8, 8,0$  Гц, 1H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,61 (d,  $J=9,3$  Гц, 2H), 1,52-1,28 (m, 4H), 1,19 (q,  $J=7,9, 6,7$  Гц, 3H), 0,95 (s, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 479,1756, обнаруженное 480,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,87 минуты (способ J LC).

[00457] Элюируемый третьим энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 21-амино-6,19-бис(трифторметил)-23-окса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.013,17]трикоза-1(22),2,4,18,20-пентаен-6-ола (энантиомера 3) (9,4 мг, 84%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  7,75 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,39 (s, 2H), 4,09 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 3,54 (q,  $J=8,5$  Гц, 1H), 3,21-3,08 (m, 1H), 2,31 (dt,  $J=15,0, 7,1$  Гц, 1H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,97 (t,  $J=10,8$  Гц, 2H), 1,88 (dt,  $J=8,3, 4,8$  Гц, 2H), 1,72 (h,  $J=10,5, 9,6$  Гц, 1H), 1,58-1,50 (m, 1H), 1,47 (dt,  $J=10,7, 5,3$  Гц, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,15 (d,  $J=15,9$  Гц, 2H), 0,99 (dq,  $J=12,0, 6,3$  Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 479,1756, обнаруженное 480,3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,87 минуты (способ J LC).

[00458] Элюируемый четвертым энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 21-амино-6,19-бис(трифторметил)-23-окса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.013,17]трикоза-1(22),2,4,18,20-пентаен-6-ола (энантиомера 4) (9,4 мг, 84%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  7,76 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,10 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 3,54 (q,  $J=8,4$  Гц, 1H), 3,15 (t,  $J=9,0$  Гц, 1H), 2,31 (dt,  $J=14,9, 7,2$  Гц, 1H), 2,16 (dd,  $J=11,7, 6,7$  Гц, 1H), 1,97 (d,  $J=12,5$  Гц, 2H), 1,88 (dt,  $J=8,4, 4,3$  Гц, 2H), 1,80-1,65 (m, 1H), 1,54 (d,  $J=6,8$  Гц, 1H), 1,46 (dt,  $J=11,9, 6,2$  Гц, 2H), 1,34 (ddt,  $J=33,8, 12,9, 6,5$  Гц, 3H), 1,16 (d,  $J=16,0$  Гц, 2H), 1,02-0,94 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 479,1756, обнаруженное 480,1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,85 минуты (способ J LC).

**Пример 17. Получение 20-амино-14,14-диметил-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 27), 20-амино-14,14-диметил-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 28), 20-амино-14,14-диметил-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 3) (соединения 29) и 20-амино-14,14-диметил-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 4) (соединения 30)**



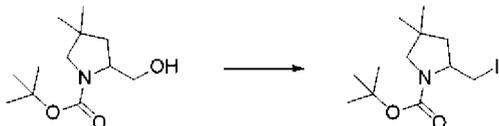
**Стадия 1. *трет*-Бутил-2-(гидроксиметил)-4,4-диметилпирролидин-1-карбоксилат**



[00459] К раствору (4,4-диметилпирролидин-2-ил)метанола (3 г, 23,22 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли триэтиламин (7,1148 г, 9,8 мл, 70,311 ммоль), затем ди-*трет*-бутилдикарбонат (6 г, 27,492 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в этилацетате (150 мл) и затем смесь промывали с помощью 1 н. HCl (150 мл), солевого раствора (150 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали путем хроматографии на

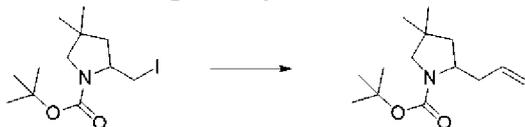
силикагеле (120 г колонка) с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гептанах с получением *трет*-бутил-2-(гидроксиметил)-4,4-диметилпирролидин-1-карбоксилата (4,95 г, 92%) в виде прозрачного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  4,08-3,94 (m, 1H), 3,71-3,51 (m, 2H), 3,32 (d,  $J=10,9$  Гц, 1H), 2,97 (d,  $J=10,9$  Гц, 1H), 1,92-1,69 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,38-1,22 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,01 (s, 3H) ppm. Один способный к обмену протон не наблюдали в ЯМР.

**Стадия 2. *трет*-Бутил-2-(йодметил)-4,4-диметилпирролидин-1-карбоксилат**



[00460] К раствору имидазола (2,9 г, 42,599 ммоль) и трифенилфосфина (6,2 г, 23,638 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (75 мл) при 0°C добавляли йод (6,5 г, 25,61 ммоль) порциями на протяжении 30 мин. Температуру реакции поддерживали на уровне менее 6°C, и смесь становилась темно-оранжевой в виде тянущегося вещества, которое затем становилось светло-желтым и гранулированным при перемешивании. Смесь нагревали до комнатной температуры и добавляли по каплям раствор *трет*-бутил-2-(гидроксиметил)-4,4-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (4,9 г, 21,368 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (25 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов с получением светло-желтой взвеси. Взвесь фильтровали через целит и промывали с помощью диэтилового эфира (75 мл) и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (120-г колонка) с применением градиента от 0% до 20% этилацетата в гептанах с получением *трет*-бутил-2-(йодметил)-4,4-диметилпирролидин-1-карбоксилата (6,7 г, 92%) в виде светло-желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  3,85-3,68 (m, 1H), 3,68-3,27 (m, 3H), 3,05 (d,  $J=10,6$  Гц, 1H), 2,05-1,83 (m, 1H), 1,59-1,44 (m, 10H), 1,11 (s, 3H), 1,00 (s, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 339,0695, обнаруженное 284,1 (M-55)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,29 минуты (способ E LC).

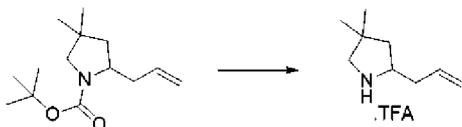
**Стадия 3. *трет*-Бутил-2-аллил-4,4-диметилпирролидин-1-карбоксилат**



[00461] Суспензию йодида меди (4,8 г, 25,203 ммоль) в дегазированном 2-метилтетрагидрофуране (56 мл) охлаждали до -50°C и добавляли по каплям бромид винилмагния (50 мл, 1 M, 50 ммоль) в тетрагидрофуране при поддержании температуры реакции на уровне менее -40°C. После добавления (20 мин.) густую суспензию перемешивали в течение 30 минут с обеспечением повышения температуры до уровня -10°C, после чего она становилась менее густой черной суспензией. Черную суспензию охлаждали до -60°C и добавляли по каплям раствор *трет*-бутил-2-(йодметил)-4,4-диметилпирролидин-1-карбоксилата (5,6 г, 16,509 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (14 мл) при поддержании температуры реакции на уровне менее -50°C. Смесь перемешивали в течение 30 мин. с обеспечением повышения температуры реакционной смеси до -15°C.

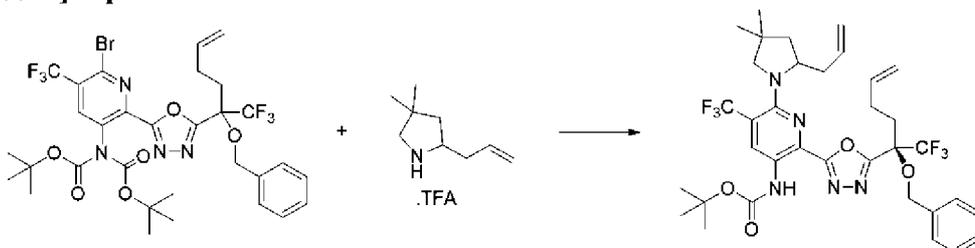
Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора хлорида аммония (25 мл) и органическую фазу отделяли и промывали с помощью насыщенного хлорида аммония (75 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью диэтилового эфира (75 мл) и объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное светло-оранжевое масло очищали путем хроматографии на силикагеле (80-г колонка) с применением градиента от 0% до 20% дихлорметана в гексанах с получением *трет*-бутил-2-аллил-4,4-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,6 г, 40%) в виде светло-желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  5,84-5,59 (m, 1H), 5,14-4,98 (m, 2H), 4,01-3,73 (m, 1H), 3,51-3,19 (m, 1H), 2,90 (d,  $J=10,6$  Гц, 1H), 2,79-2,45 (m, 1H), 2,36-2,15 (m, 1H), 1,76 (ddd,  $J=12,6, 7,3, 1,8$  Гц, 1H), 1,51-1,44 (m, 10H), 1,07 (s, 3H), 0,97 (s, 3H) ppm.

#### Стадия 4. 2-Аллил-4,4-диметилпирролидин (трифторацетатная соль)



[00462] Трифторуксусную кислоту (13,320 г, 9 мл, 116,82 ммоль) на протяжении 15 минут добавляли к раствору *трет*-бутил-2-аллил-4,4-диметилпирролидин-1-карбоксилата (2,35 г, 9,8181 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при  $-20^\circ\text{C}$  в холодной бане. Имел место некоторый экзотермический эффект, и максимальная достигнутая температура составляла  $-10^\circ\text{C}$ . Холодную баню удаляли, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем растворители удаляли под вакуумом. Остаток высушивали под вакуумом на протяжении ночи с получением 2-аллил-4,4-диметилпирролидина (трифторацетатная соль) (3,4 г, 94) в виде темного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  9,13 (br. s., 1H), 8,16 (br. s., 1H), 5,81-5,62 (m, 1H), 5,32-5,08 (m, 2H), 3,93-3,77 (m, 1H), 3,08 (t,  $J=5,4$  Гц, 2H), 2,64-2,38 (m, 2H), 2,09-1,86 (m, 1H), 1,74-1,53 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,19 (s, 3H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  -75,94 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 139,1361, обнаруженное 140,3 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 0,69 минуты (способ С LC).

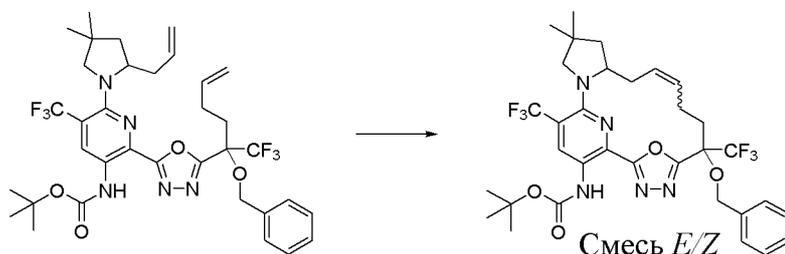
#### Стадия 5. *трет*-Бутил-*N*-[6-(2-аллил-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат



[00463] К раствору *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата (10 г, 1,331 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли карбонат цезия

(2,2 г, 6,752 ммоль) и 2-аллил-4,4-диметилпирролидин (трифторацетатную соль) (685 мг, 2,705 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 30 мин. в микроволновом реакторе. Реакционную смесь выливали на измельченный лед и после таяния льда воду декантировали и полученный пастообразный материал растворяли в этилацетате, промывали с помощью солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный коричневый остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гексанах, что обеспечивало получение *трет*-бутил-*N*-[6-(2-аллил-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (654 мг, 69%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,46 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,40 (dt, *J*=7,6, 1,8 Гц, 2H), 7,38-7,30 (m, 3H), 5,84 (dddt, *J*=19,6, 16,7, 10,1, 6,4 Гц, 1H), 5,75-5,61 (m, 1H), 5,15-4,89 (m, 4H), 4,78-4,61 (m, 2H), 4,54 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 3,35 (d, *J*=10,3 Гц, 1H), 3,03 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 2,49-2,39 (m, 3H), 2,38-2,18 (m, 3H), 1,79 (dd, *J*=12,2, 6,6 Гц, 1H), 1,55 (t, *J*=11,5 Гц, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,12 (s, 3H), 0,85 (d, *J*=2,2 Гц, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 709,3063, обнаруженное 710,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,36 минуты (способ М LC). Небольшое количество продукта все еще содержало вторую защитную группу *N*-Boc, данный материал применяли непосредственно на следующей стадии.

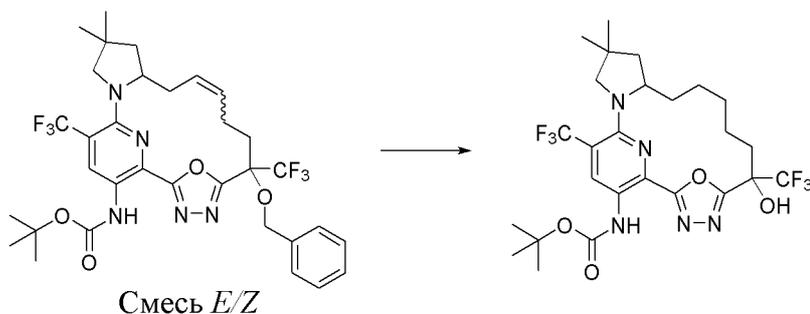
**Стадия 6. *трет*-Бутил-*N*-[6-(бензилокси)-14,14-диметил-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-20-ил]карбамат (смесь *E/Z*)**



[00464] В дегазированный раствор *трет*-бутил-*N*-[6-(2-аллил-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (650 мг, 0,9159 ммоль) (загрязненного некоторым количеством исходного материала, содержащего защиту бис-*N*-Boc, см. предыдущую стадию) в DCE (200 мл) добавляли катализатор Чжана 1В (192 мг, 0,2389 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Смесь разбавляли с помощью смеси 1:4 EtOAc/гексаны и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и полученный коричневый остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением плавного градиента от 0% до 30% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-[6-(бензилокси)-14,14-диметил-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-20-ил]карбамата (смесь *E/Z*) (420 мг, 67%) в виде ярко-желтого масла. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 681,27496,

обнаруженное 682,5 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,18 минуты (способ М LC). Небольшое количество продукта все еще содержало вторую защитную группу *N*-Вос, данный материал применяли непосредственно на следующей стадии.

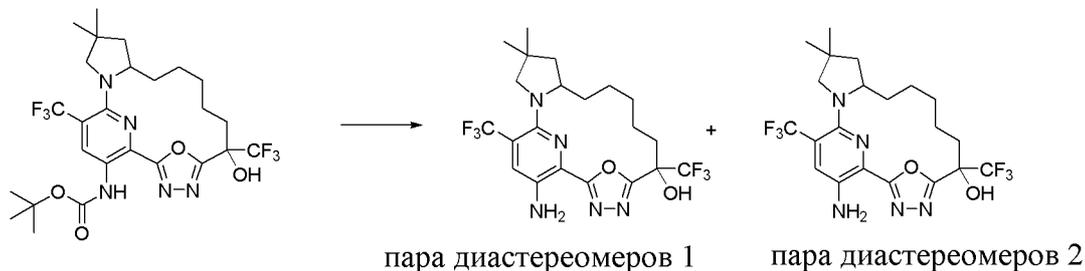
**Стадия 7. *трет*-Бутил-*N*-[6-гидрокси-14,14-диметил-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамат**



[00465] К раствору *трет*-бутил-*N*-[6-(бензилокси)-14,14-диметил-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-20-ил]карбамата (смеси *E/Z*) (420 мг, 0,6161 ммоль) (загрязненного некоторым количеством исходного материала, содержащего защиту бис-*N*-Вос, см. предыдущую стадию) в AcOH (5 мл) добавляли Pd/C (174 мг, 10% вес/вес, 0,1635 ммоль, влажность 50% воды). Колбу помещали в шейкер Парра с водородом и дегазировали под вакуумом, и заполняли газообразным азотом три раза. Затем весь газообразный азот удаляли и реактор подвергали действию давления 40 фунтов/кв. дюйм с помощью газообразного водорода и встряхивали в течение ночи. Сбрасывали давление в колбе и добавляли дополнительное количество Pd/C (182 мг, 0,171 ммоль, 10% вес/вес, влажность 50% воды) и несколько капель 1 М HCl. Смесь помещали в шейкер Парра с водородом и дегазировали под вакуумом, и заполняли газообразным азотом три раза. Затем весь газообразный азот удаляли и реактор подвергали действию давления 60 фунтов/кв. дюйм с помощью газообразного водорода и встряхивали в течение ночи. В колбе сбрасывали давление и смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Полученный коричневый остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением плавного градиента от 0% до 50% этилацетата в гексанах, что обеспечивало получение *трет*-бутил-*N*-[6-гидрокси-14,14-диметил-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамата (170 мг, 46%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 593,24365, обнаруженное 594,36 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,92 минуты (способ М LC).

[00466] В результате данной очистки также выделяли бис-*N*-Вос-продукт, *трет*-бутил-*N*-[(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-[6-гидрокси-14,14-диметил-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамат (84 мг, 20%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 693,2961, обнаруженное 694,34 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,74 минуты (способ М LC).

**Стадия 8. 20-Амино-14,14-диметил-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (пара диастереомеров 1) и 20-амино-14,14-диметил-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (пара диастереомеров 2)**



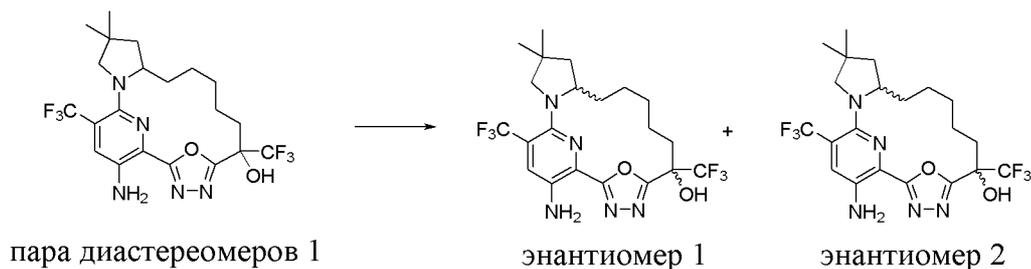
[00467] *трет*-Бутил-*N*-[6-гидрокси-14,14-диметил-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамат (170 мг, 0,2864 ммоль) растворяли в предварительно полученном растворе TFA (200 мкл, 2,596 ммоль) и дихлорметане (800 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. *трет*-Бутил-*N*-[(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-[6-гидрокси-14,14-диметил-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамат (84 мг, 0,1211 ммоль) по отдельности в предварительно полученном растворе TFA (200 мкл, 2,596 ммоль) и дихлорметана (800 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно 1 ч. Растворитель затем удаляли при пониженном давлении. Неочищенные продукты, полученные в результате двух реакций, объединяли и растворяли в 5 мл DMSO и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с двойным градиентом от 85% до 90% ацетонитрила в воде (+5 мМ HCl) на протяжении 30 минут, что обеспечило получение двух отдельных пар диастереомеров.

[00468] Элюируемую первой пару диастереомеров выделяли в виде желтого твердого вещества, 20-амино-14,14-диметил-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (пары диастереомеров 1) (40 мг, 67%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 493,19125, обнаруженное 494,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,26 минуты (способ MLC).

[00469] Элюируемую второй пару диастереомеров выделяли в виде желтого твердого вещества, 20-амино-14,14-диметил-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (пары диастереомеров 2) (46 мг, 77%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 493,19125, обнаруженное 494,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,3 минуты (способ MLC).

**Стадия 9. 20-Амино-14,14-диметил-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 27) и 20-амино-14,14-диметил-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-**

**3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 28)**

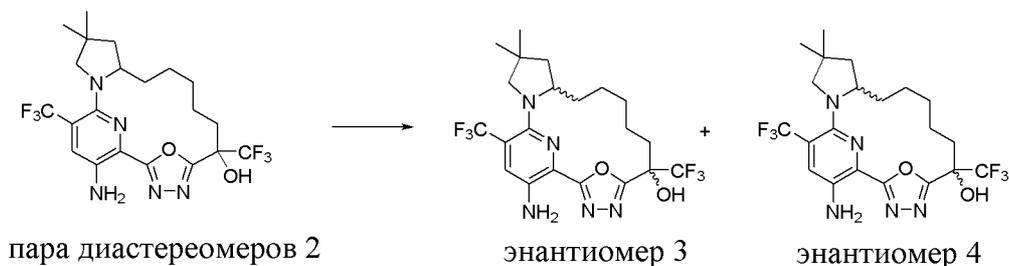


[00470] 20-Амино-14,14-диметил-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (пару диастереомеров 1) (47 мг, 0,09525 ммоль) очищали путем хиральной SFC с применением нормальной фазы и колонки LUX-4 (250 × 10 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex, и градиента от 10% до 90% MeOH в CO<sub>2</sub> с применением скорости потока 10 мл/мин. с объемом введения 70 мкл с получением двух отдельных энантиомеров.

[00471] Элюируемый первым энантиомер выделяли в виде ярко-желтого твердого вещества, 20-амино-14,14-диметил-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (19,4 мг, 83%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*6) δ 7,72 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,33-4,22 (m, 1H), 3,32 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 3,00 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 2,31 (dt, *J*=14,6, 7,3 Гц, 2H), 2,04 (ddd, *J*=14,5, 8,8, 5,8 Гц, 1H), 1,93 (dd, *J*=11,9, 6,2 Гц, 1H), 1,71 (dt, *J*=46,2, 8,5 Гц, 2H), 1,41 (tt, *J*=18,8, 7,7 Гц, 5H), 1,12 (s, 3H), 0,96-0,89 (m, 1H), 0,88 (s, 3H ppm). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 493,19125, обнаруженное 494,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,26 минуты (способ М LC).

[00472] Элюируемый вторым энантиомер выделяли в виде ярко-желтого твердого вещества, 20-амино-14,14-диметил-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (17,9 мг, 76%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*6) δ 7,72 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,27 (q, *J*=10,2 Гц, 1H), 3,32 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 3,00 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 2,32 (dq, *J*=14,9, 6,6 Гц, 2H), 2,04 (ddd, *J*=14,5, 9,0, 6,0 Гц, 1H), 1,93 (dd, *J*=11,9, 6,2 Гц, 1H), 1,75 (q, *J*=8,8, 8,4 Гц, 1H), 1,67 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 1,52-1,31 (m, 5H), 1,12 (s, 3H), 0,93 (d, *J*=6,7 Гц, 1H), 0,88 (s, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 493,19125, обнаруженное 494,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,25 минуты (способ М LC).

**Стадия 10. 20-Амино-14,14-диметил-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (энантиомер 3) (соединение 29) и 20-амино-14,14-диметил-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (энантиомер 4) (соединение 30)**

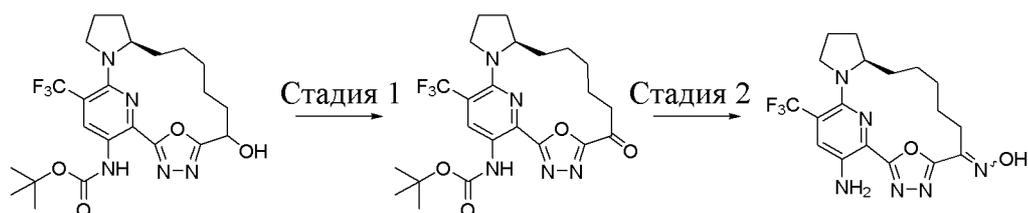


[00473] 20-Амино-14,14-диметил-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (пару диастереомеров 2) (46 мг, 0,09322 ммоль) очищали путем хиральной SFC с применением нормальной фазы и колонки LUX-4 (250 × 10 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex, и градиента от 10% до 90% MeOH в CO<sub>2</sub> с применением скорости потока 10 мл/мин. с объемом введения 70 мкл с получением двух отдельных энантиомеров.

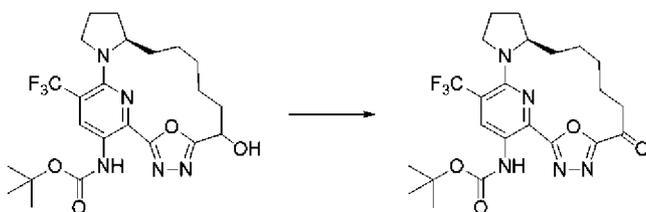
[00474] Элюируемый первым энантиомер выделяли в виде ярко-желтого твердого вещества, 20-амино-14,14-диметил-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 3) (14,6 мг, 63%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,71 (s, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,12 (q, *J*=9,3 Гц, 1H), 3,31 (d, *J*=10,0 Гц, 2H), 3,00 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 2,45 (dt, *J*=12,8, 6,7 Гц, 1H), 2,25 (dq, *J*=9,4, 5,8, 4,7 Гц, 1H), 1,97 (dt, *J*=13,7, 8,7 Гц, 1H), 1,88 (dd, *J*=11,9, 6,2 Гц, 1H), 1,56 (t, *J*=7,6 Гц, 2H), 1,50-1,34 (m, 5H), 1,11 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,84 (s, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 493,19125, обнаруженное 494,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,3 минуты (способ М LC).

[00475] Элюируемый вторым энантиомер выделяли в виде ярко-желтого твердого вещества, 20-амино-14,14-диметил-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 4) (13,7 мг, 60%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,72 (s, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,12 (q, *J*=9,3 Гц, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,00 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 2,45 (d, *J*=12,2 Гц, 1H), 2,23 (d, *J*=10,9 Гц, 1H), 1,97 (dt, *J*=13,4, 8,5 Гц, 1H), 1,89 (dd, *J*=11,9, 6,2 Гц, 1H), 1,55 (s, 2H), 1,42 (q, *J*=12,3, 10,9 Гц, 5H), 1,11 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,82 (s, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 493,19125, обнаруженное 494,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,3 минуты (способ М LC).

**Пример 18. Получение (12*R*)-6-(гидроксиимино)-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-амин (соединения 31)**

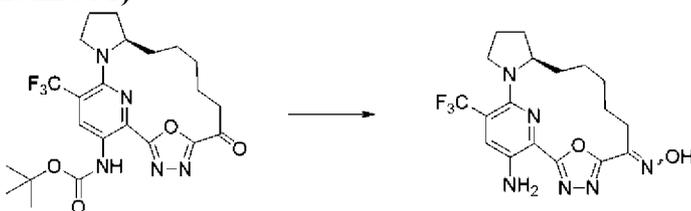


**Стадия 1. трет-Бутил-*N*-[(12*R*)-6-оксо-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамат**



[00476] К раствору *tert*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамата (100 мг, 0,201 ммоль) в DCM (1,628 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (102,3 мг, 0,2412 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (12 г колонка) с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гексанах на протяжении 10 мин. обеспечивала получение *tert*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-оксо-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамата (70 мг, 70%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,98 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 4,00-3,88 (m, 1H), 3,64-3,51 (m, 1H), 3,51-3,41 (m, 1H), 3,22-3,10 (m, 1H), 2,75-2,62 (m, 1H), 2,57 (td, *J*=11,8, 7,1 Гц, 1H), 2,20-1,88 (m, 4H), 1,83-1,56 (m, 6H), 1,48 (s, 10H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 495,20935, обнаруженное 496,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,67 минуты (способ T LC).

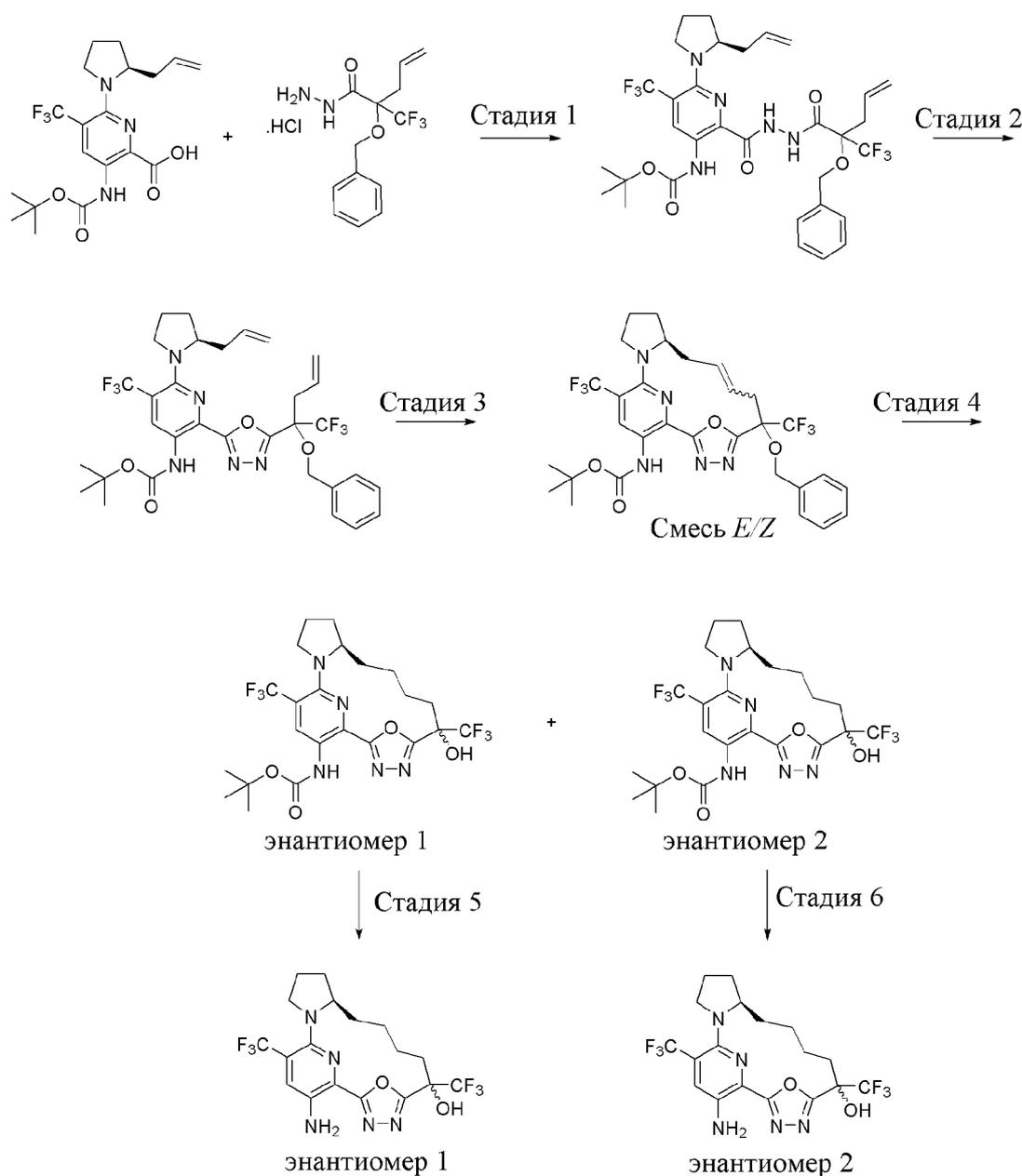
**Стадия 2. (12*R*)-6-(Гидроксиимино)-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-амин (соединение 31)**



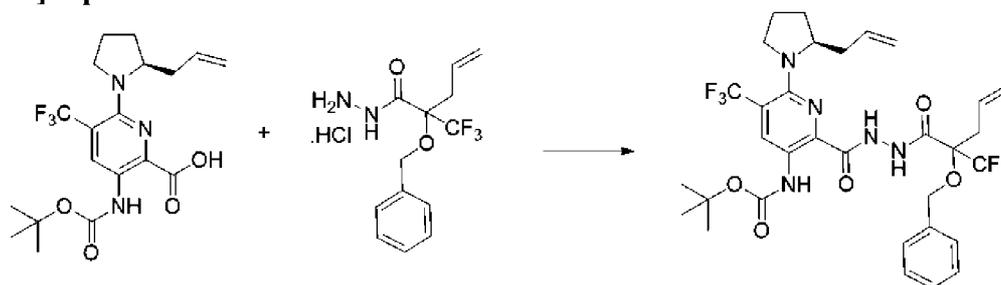
[00477] К раствору *tert*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-оксо-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамата (18 мг, 0,03544 ммоль) в дихлорметане (400 мкл) добавляли TFA (27,30 мкл, 0,3543 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в EtOH (200 мкл) и затем добавляли гидросиламин (гидрохлоридную соль) (3,773 мг, 0,05429 ммоль), затем NaOAc (4,858 мг, 0,05922 ммоль). Смесь нагревали при 75°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 30% до 99% ацетонитрила в воде (+5 mM HCl). Объединяли фракции второго элюирования и основной диастереомер и выпаривали. Полученное твердое вещество растворяли в этилацетате и промывали с помощью насыщенного NaHCO<sub>3</sub>, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением (12*R*)-6-(гидроксиимино)-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-

1(21),2,4,17,19-пентаен-20-амина (10 мг, 69%) в виде оранжевого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,51 (s, 1H), 3,91-3,76 (m, 1H), 3,52 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 3,28 (dd,  $J=17,8, 8,8$  Гц, 1H), 3,20-3,08 (m, 1H), 2,52 (d,  $J=11,9$  Гц, 1H), 2,37 (ddd,  $J=13,8, 9,7, 4,3$  Гц, 1H), 2,20-2,01 (m, 1H), 1,88 (dd,  $J=6,9, 3,3$  Гц, 1H), 1,85-1,61 (m, 3H), 1,60-1,29 (m, 5H), 0,95-0,84 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 410,16782, обнаруженное 411,3 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,99 минуты (способ А LC). Продукт представляет собой отдельный энантиомер с неизвестной стереохимией оксима.

**Пример 19. Получение (11*R*)-19-амино-6,17-бис(трифторметил)-21-окса-3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,16,18-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 32) и (11*R*)-19-амино-6,17-бис(трифторметил)-21-окса-3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,16,18-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 33)**

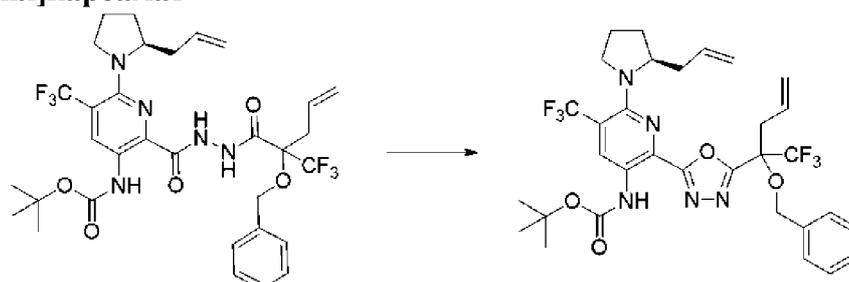


**Стадия 1. *трет*-Бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[[[2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]амино]карбамоил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат**



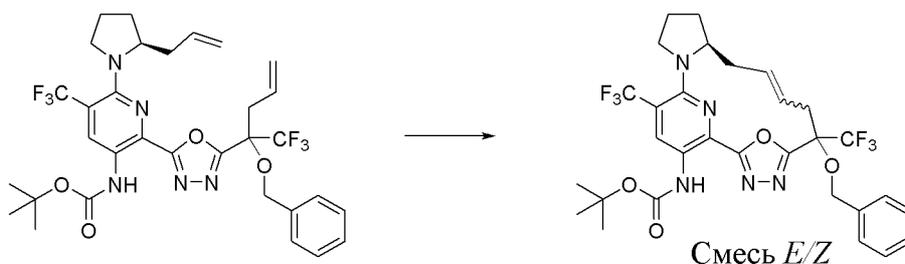
[00478] К раствору 6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (2,3 г, 5,537 ммоль) в NMP (32 мл) добавляли 2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-енгидразид (гидрохлоридную соль) (1,89 г, 5,820 ммоль), DIEA (3,2 мл, 18,37 ммоль) и HATU (2,59 г, 6,812 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием солевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 120 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 50% этилацетата в гексанах с получением в виде желтой пены *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[[[2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]амино]карбамоил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (3,16 г, 83%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,38 (s, 1H), 10,28 (d, *J*=18,9 Гц, 2H), 8,88 (s, 1H), 7,46 (d, *J*=7,4 Гц, 2H), 7,38 (t, *J*=7,4 Гц, 2H), 7,35-7,29 (m, 1H), 5,98-5,84 (m, 1H), 5,83-5,69 (m, 1H), 5,38 (d, *J*=17,1 Гц, 1H), 5,23 (d, *J*=10,3 Гц, 1H), 5,04-4,91 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,70 (ddt, *J*=18,2, 6,9, 3,3 Гц, 1H), 3,55 (q, *J*=8,6 Гц, 1H), 3,36-3,32 (m, 1H), 3,09 (dd, *J*=15,7, 7,5 Гц, 1H), 2,99 (d, *J*=15,8 Гц, 1H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,18 (dd, *J*=17,9, 4,5 Гц, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,93 (t, *J*=8,9 Гц, 1H), 1,75 (dt, *J*=17,8, 8,3 Гц, 1H), 1,66 (dt, *J*=10,3, 7,4 Гц, 1H), 1,47 (s, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 685,2699, обнаруженное 686,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,91 минуты (способ M LC).

**Стадия 2. *трет*-Бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат**



[00479] Раствор *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[[[2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]амино]карбамоил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (3,16 г, 4,609 ммоль) и DIEA (3 мл, 17,22 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) нагревали при 50°C, затем одной порцией добавляли *n*-толуолсульфонилхлорид (1,4 г, 7,343 ммоль). Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали и гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (50 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл) и объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 120 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 40% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (2,59 г, 84%) в виде желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,45 (s, 1H), 8,65 (d, *J*=3,7 Гц, 1H), 7,35 (ddd, *J*=21,4, 7,6, 5,2 Гц, 5H), 5,91 (ddd, *J*=17,5, 12,8, 7,6 Гц, 1H), 5,79-5,62 (m, 1H), 5,41-5,29 (m, 1H), 5,23 (t, *J*=11,8 Гц, 1H), 5,06-4,97 (m, 1H), 4,94 (d, *J*=10,2 Гц, 1H), 4,76 (dd, *J*=14,1, 10,9 Гц, 1H), 4,62 (dd, *J*=10,9, 6,5 Гц, 1H), 4,42-4,31 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,27 (t, *J*=8,2 Гц, 2H), 2,23 (t, *J*=11,8 Гц, 1H), 2,03 (d, *J*=11,3 Гц, 1H), 1,95 (s, 1H), 1,71 (ddd, *J*=18,8, 15,4, 8,1 Гц, 2H), 1,51-1,44 (m, 9H), 1,23 (s, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 667,25934, обнаруженное 668,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,3 минуты (способ М LC).

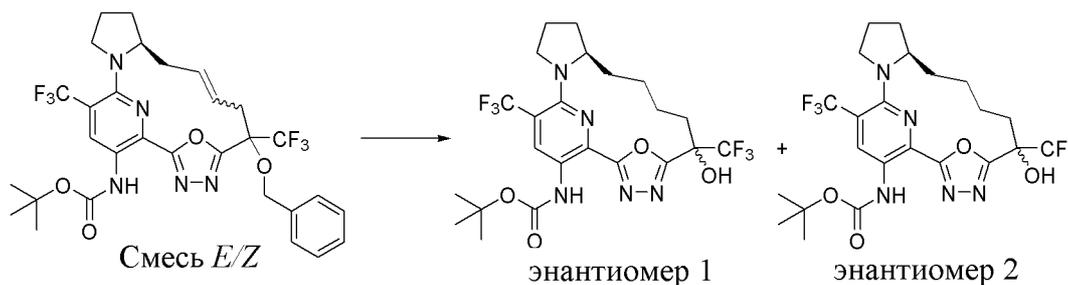
**Стадия 3. *трет*-Бутил-*N*-[(1*S*)-6-(бензилокси)-6,17-бис(трифторметил)-21-окса-3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,8,16,18-гексаен-19-ил]карбамат (смесь *E/Z*)**



[00480] В дегазированный раствор *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (2,59 г, 3,879 ммоль) в DCE (600 мл) добавляли катализатор Чжана 1В (465 мг, 0,6337 ммоль) на протяжении 10 минут двумя порциями при 50°C в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 14 часов. Снова добавляли катализатор Чжана 1В (465 мг, 0,6337 ммоль) и смесь нагревали при 80°C в течение 22 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (120 г колонка) с применением градиента от 100% гексанов до 10% этилацетата в гексанах, что обеспечивало получение *трет*-бутил-*N*-[(1*S*)-6-(бензилокси)-6,17-

бис(трифторметил)-21-окса-3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,8,16,18-гексаен-19-ил]карбамата (смесь *E/Z*) (160 мг, 6,5%) в виде ярко-желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 639,228, обнаруженное 640,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,01 минуты (способ М LC).

**Стадия 4. *трет*-Бутил-*N*-[(11*R*)-6-гидрокси-6,17-бис(трифторметил)-21-окса-3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,16,18-пентаен-19-ил]карбамат (энантиомер 1) и *трет*-бутил-*N*-[(11*R*)-6-гидрокси-6,17-бис(трифторметил)-21-окса-3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,16,18-пентаен-19-ил]карбамат (энантиомер 2)**

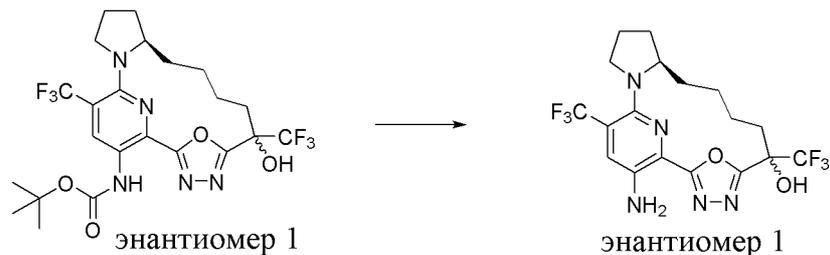


[00481] К раствору *трет*-бутил-*N*-[(11*S*)-6-(бензилокси)-6,17-бис(трифторметил)-21-окса-3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,8,16,18-гексаен-19-ил]карбамата (смесь *E/Z*) (240 мг, 0,3752 ммоль) в AcOH (6 мл) и этилацетате (6 мл) добавляли Pd/C (400 мг, 10% вес/вес, 0,3759 ммоль). Смесь помещали в шейкер Парра и дегазировали под вакуумом и заполняли газообразным азотом три раза. Затем весь газообразный азот удаляли и реактор подвергали действию давления с помощью газообразного водорода. Смесь встряхивали при 80 фунтов/кв. дюйм в течение трех часов, затем при 100 фунтов/кв. дюйм в течение еще четырех часов. Давление в реакторе сбрасывали и фильтровали реакцию смесь и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 40 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 60% этилацетата в гексанах с получением двух энантиомерных продуктов.

[00482] Элюируемый первым энантиомер выделяли в виде желтого остатка, *трет*-бутил-*N*-[(11*R*)-6-гидрокси-6,17-бис(трифторметил)-21-окса-3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,16,18-пентаен-19-ил]карбамата (энантиомера 1) (58,7 мг, 57%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 551,1967, обнаруженное 552,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,42 минуты (способ М LC).

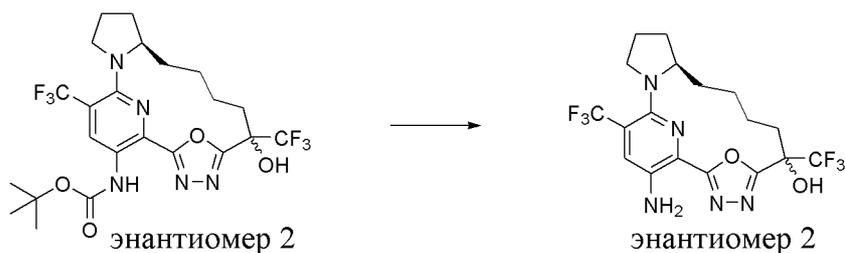
[00483] Элюируемый вторым энантиомер выделяли в виде желтого остатка, *трет*-бутил-*N*-[(11*R*)-6-гидрокси-6,17-бис(трифторметил)-21-окса-3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,16,18-пентаен-19-ил]карбамата (энантиомера 2) (58,5 мг, 57%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 551,1967, обнаруженное 552,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,32 минуты (способ М LC).

**Стадия 5. (11*R*)-19-Амино-6,17-бис(трифторметил)-21-окса-3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,16,18-пентаен-6-ол**

**(энантиомер 1) (соединение 32)**

[00484] К раствору *трет*-бутил-*N*-[(11*R*)-6-гидрокси-6,17-бис(трифторметил)-21-окса-3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,16,18-пентаен-19-ил]карбамата (энантиомера 1) (55 мг, 0,09973 ммоль) в DCM (1000 мкл) добавляли TFA (750 мкл, 9,735 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь выпаривали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 1% до 99% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) на протяжении 15,0 минут, что обеспечивало получение (11*R*)-19-амино-6,17-бис(трифторметил)-21-окса-3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,16,18-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (23,0 мг, 51%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,68 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,83 (q, *J*=7,8 Гц, 1H), 3,51 (q, *J*=8,2 Гц, 2H), 2,35-2,21 (m, 2H), 2,12 (dq, *J*=11,6, 6,0 Гц, 1H), 2,00 (q, *J*=7,9 Гц, 1H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 1H), 1,69-1,50 (m, 3H), 1,48-1,36 (m, 1H), 1,16 (ddd, *J*=13,0, 10,0, 6,1 Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 451,1443, обнаруженное 452,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,05 минуты (способ A LC).

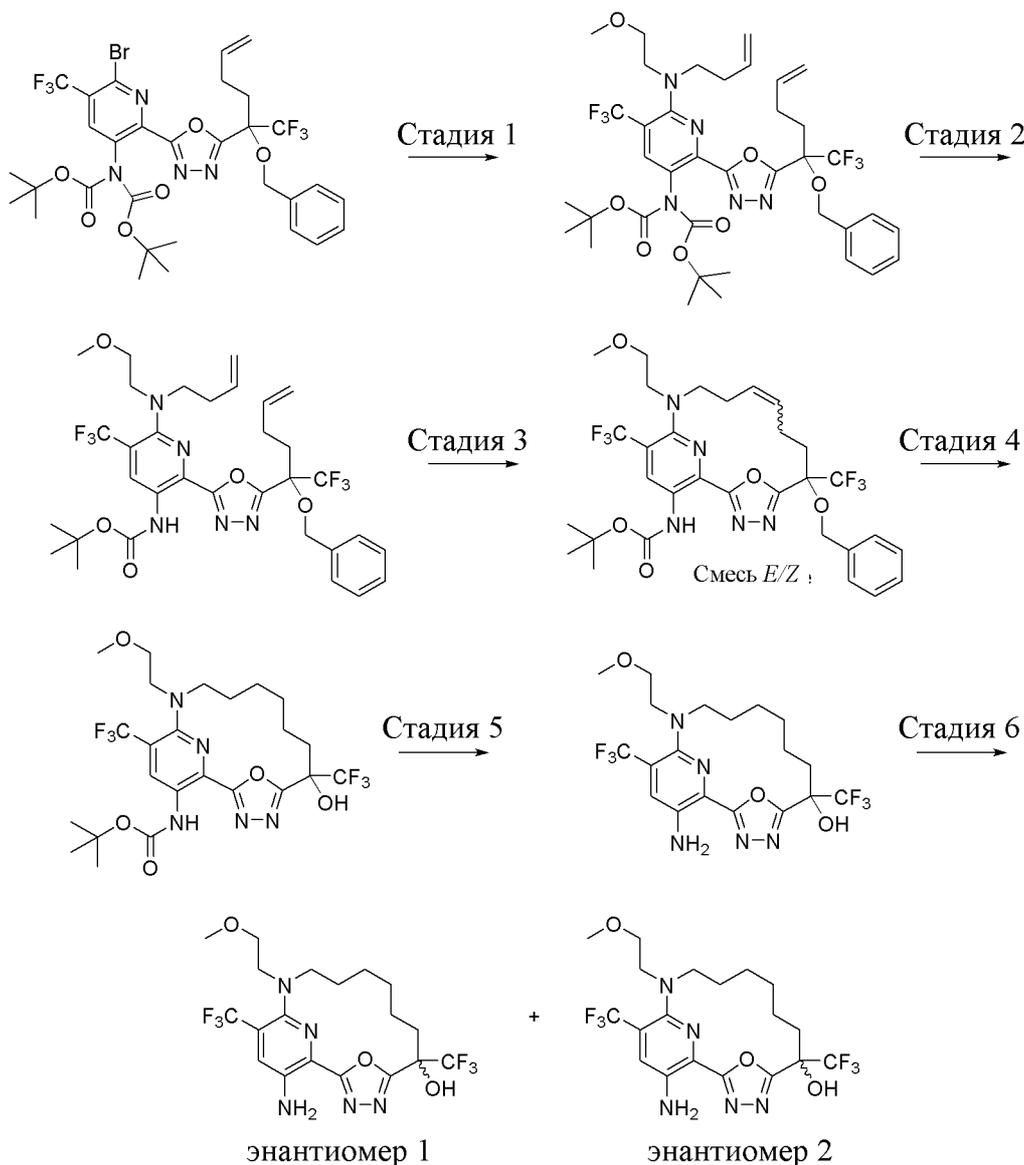
**Стадия 6. (11*R*)-19-Амино-6,17-бис(трифторметил)-21-окса-3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,16,18-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 33)**



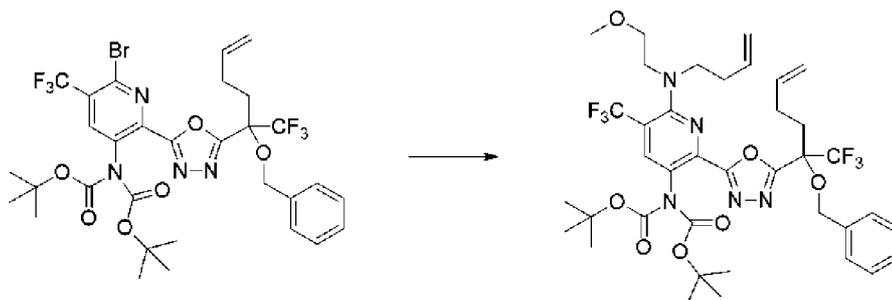
[00485] К раствору *трет*-бутил-*N*-[(11*R*)-6-гидрокси-6,17-бис(трифторметил)-21-окса-3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,16,18-пентаен-19-ил]карбамата (энантиомера 2) (55 мг, 0,09973 ммоль) в DCM (1000 мкл) добавляли TFA (750 мкл, 9,735 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь выпаривали и очищали с помощью с HPLC обращенной фазой с применением градиента от 1% до 99% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) на протяжении 15,0 минут, что обеспечивало получение (11*R*)-19-амино-6,17-бис(трифторметил)-21-окса-3,4,15,20-тетраазатетрацикло[14.3.1.12,5.011,15]геникоза-1(20),2,4,16,18-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (23,8 мг, 52%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,

DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,67 (s, 1H), 7,62 (d,  $J=10,0$  Гц, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,97 (q,  $J=8,1$  Гц, 1H), 3,54 (d,  $J=8,2$  Гц, 2H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,15 (dt,  $J=11,8, 5,9$  Гц, 1H), 2,04 (d,  $J=10,8$  Гц, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,90-1,74 (m, 2H), 1,74-1,48 (m, 4H), 1,39 (dd,  $J=18,2, 11,8$  Гц, 1H), 1,11 (td,  $J=11,3, 7,0$  Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 451,1443, обнаруженное 452,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,98 минуты (способ А LC).

**Пример 20. Получение 17-амино-13-(2-метоксиэтил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 34) и 17-амино-13-(2-метоксиэтил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 35)**

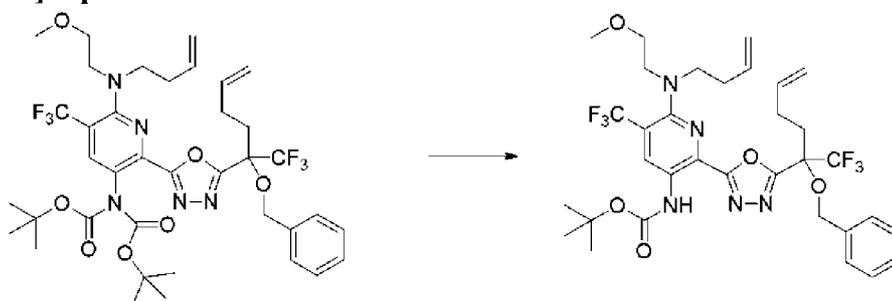


**Стадия 1.** *трет*-Бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-[бут-3-енил(2-метоксиэтил)амино]-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-трет-бутоксикарбонилкарбамат



[00486] В 250-мл герметизированном сосуде *N*-(2-метоксиэтил)бут-3-ен-1-амин (180 мг, 1,393 ммоль), DIEA (1000 мкл, 5,741 ммоль) и *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-карбамат (600 мг, 0,7984 ммоль) объединяли в ацетонитриле (15 мл) и смесь нагревали при 80°C в течение 36 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 60% этилацетата в гексанах, что обеспечивало получение *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-[бут-3-енил(2-метоксиэтил)амино]-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата (269 мг, 42%) в виде желтой пены. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 799,33795, обнаруженное 800,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,96 минуты (способ M LC).

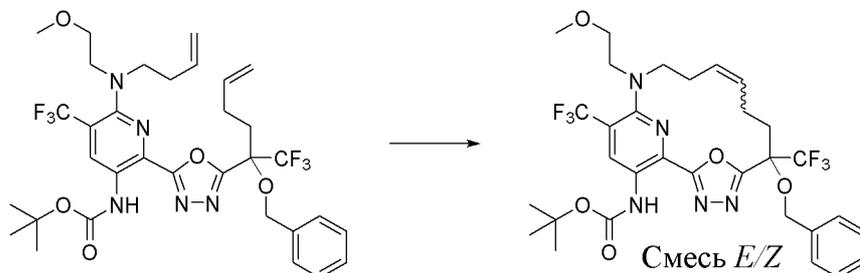
**Стадия 2. *трет*-Бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-[бут-3-енил(2-метоксиэтил)амино]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат**



[00487] К раствору *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-[бут-3-енил(2-метоксиэтил)амино]-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-карбамата (241 мг, 0,3013 ммоль) в THF (2,5 мл) добавляли MeOH (2,5 мл) и воду (2 мл), затем гидроксид лития (26 мг, 1,086 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 7 ч. THF и метанол удаляли при пониженном давлении, добавляли 10% HCl (10 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток затем очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 40 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 50% этилацетата в гексанах, что обеспечивало получение *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-[бут-3-енил(2-метоксиэтил)амино]-5-(трифторметил)-3-

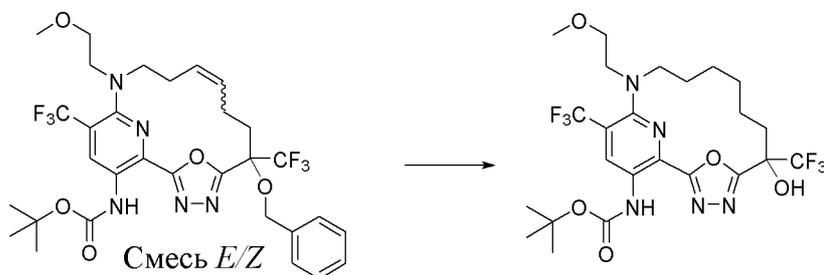
пиридил]карбамата (138 мг, 65%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 699,2855, обнаруженное 700,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,2 минуты (способ MLC).

**Стадия 3. *трет*-Бутил-*N*-[6-бензилокси-13-(2-метоксиэтил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-17-ил]карбамат (смесь *E/Z*)**



[00488] В 500-мл круглодонной колбе дегазированный раствор *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-[бут-3-енил(2-метоксиэтил)амино]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (180 мг, 0,2573 ммоль) в DCE (80 мл) нагревали при 50°C в атмосфере азота. Затем добавляли катализатор Чжана 1В (35 мг, 0,04770 ммоль) двумя порциями на протяжении 10 минут. Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 40 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 30% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-[6-бензилокси-13-(2-метоксиэтил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-17-ил]карбамата (смесь *E/Z*) (103 мг, 60%) в виде желтого остатка. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 671,2542, обнаруженное 672,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,0 минуты (способ MLC).

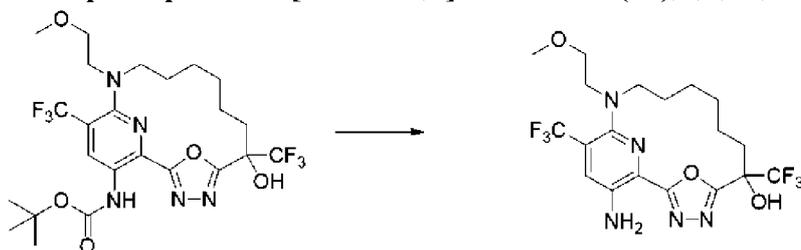
**Стадия 4. *трет*-Бутил-*N*-[6-гидрокси-13-(2-метоксиэтил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-17-ил]карбамат**



[00489] К раствору *трет*-бутил-*N*-[6-бензилокси-13-(2-метоксиэтил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-17-ил]карбамата (смесь *E/Z*) (103 мг, 0,1534 ммоль) в AcOH (2,5 мл) и этилацетате (2,5 мл) добавляли Pd/C (165 мг, 10% вес/вес, 0,1550 ммоль). Смесь помещали в шейкер Парра и дегазировали под вакуумом и заполняли газообразным азотом

три раза. Затем весь газообразный азот удаляли и реактор подвергали действию давления с помощью газообразного водорода. Смесь встряхивали при 80 фунтов/кв. дюйм в течение 3 часов и при 100 фунтов/кв. дюйм в течение дополнительных 4 часов. Сбрасывали давление в реакторе и реакцию смесь фильтровали и концентрировали и помещали в условия высокого вакуума на 30 минут с получением *трет*-бутил-*N*-[6-гидрокси-13-(2-метоксиэтил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-17-ил]карбамата (64 мг, 72%) в виде желтого остатка. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 583,22296, обнаруженное 584,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,39 минуты (способ J LC).

**Стадия 5. 17-Амино-13-(2-метоксиэтил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол**



[00490] К раствору *трет*-бутил-*N*-[6-гидрокси-13-(2-метоксиэтил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-17-ил]карбамата (64 мг, 0,1097 ммоль) в DCM (1,0 мл) добавляли TFA (750 мкл, 9,735 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выпаривали и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 12 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 60% этилацетата в гексанах с получением 17-амино-13-(2-метоксиэтил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (50 мг, 94%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 483,1705, обнаруженное 484,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,35 минуты (способ A LC).

**Стадия 6. 17-Амино-13-(2-метоксиэтил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 34) и 17-амино-13-(2-метоксиэтил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 35)**



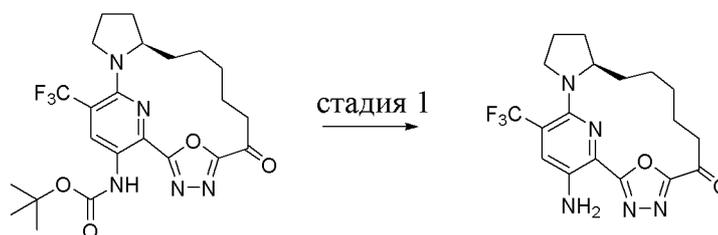
[00491] Рацемический 17-амино-13-(2-метоксиэтил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (49 мг,

0,1014 ммоль) очищали путем хиральной SFC с применением колонки LUX-4 (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex, и при элюировании с помощью 14% MeOH (+ 20 mM NH<sub>3</sub>)/86% CO<sub>2</sub>, что обеспечивало получение двух отдельных энантиомерных продуктов.

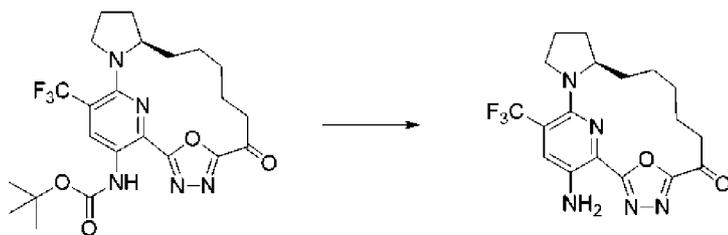
[00492] Элюируемый первым энантиомер дополнительно очищали путем препаративной HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 1% до 99% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) на протяжении 15 минут с получением 17-амино-13-(2-метоксиэтил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (13,4 мг, 54%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,71 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,33 (s, 2H), 3,51 (d, *J*=6,3 Гц, 2H), 3,30 (s, 1H), 3,29-3,23 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,14 (t, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,89 (dq, *J*=17,4, 5,5, 4,9 Гц, 1H), 1,66-1,50 (m, 4H), 1,42 (ddd, *J*=28,9, 14,6, 7,3 Гц, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 483,1705, обнаруженное 484,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,96 минуты (способ A LC).

[00493] Элюируемый вторым энантиомер дополнительно очищали путем препаративной HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 1% до 99% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) на протяжении 15 минут с получением в виде желтого твердого вещества 17-амино-13-(2-метоксиэтил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (13,8 мг, 56%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,71 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,31 (s, 2H), 3,52 (t, *J*=6,3 Гц, 2H), 3,35-3,29 (m, 1H), 3,29-3,23 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,14 (t, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,67-1,50 (m, 4H), 1,50-1,35 (m, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 483,1705, обнаруженное 484,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,96 минуты (способ A LC).

**Пример 21. Получение (12*R*)-20-амино-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-она (соединения 36)**

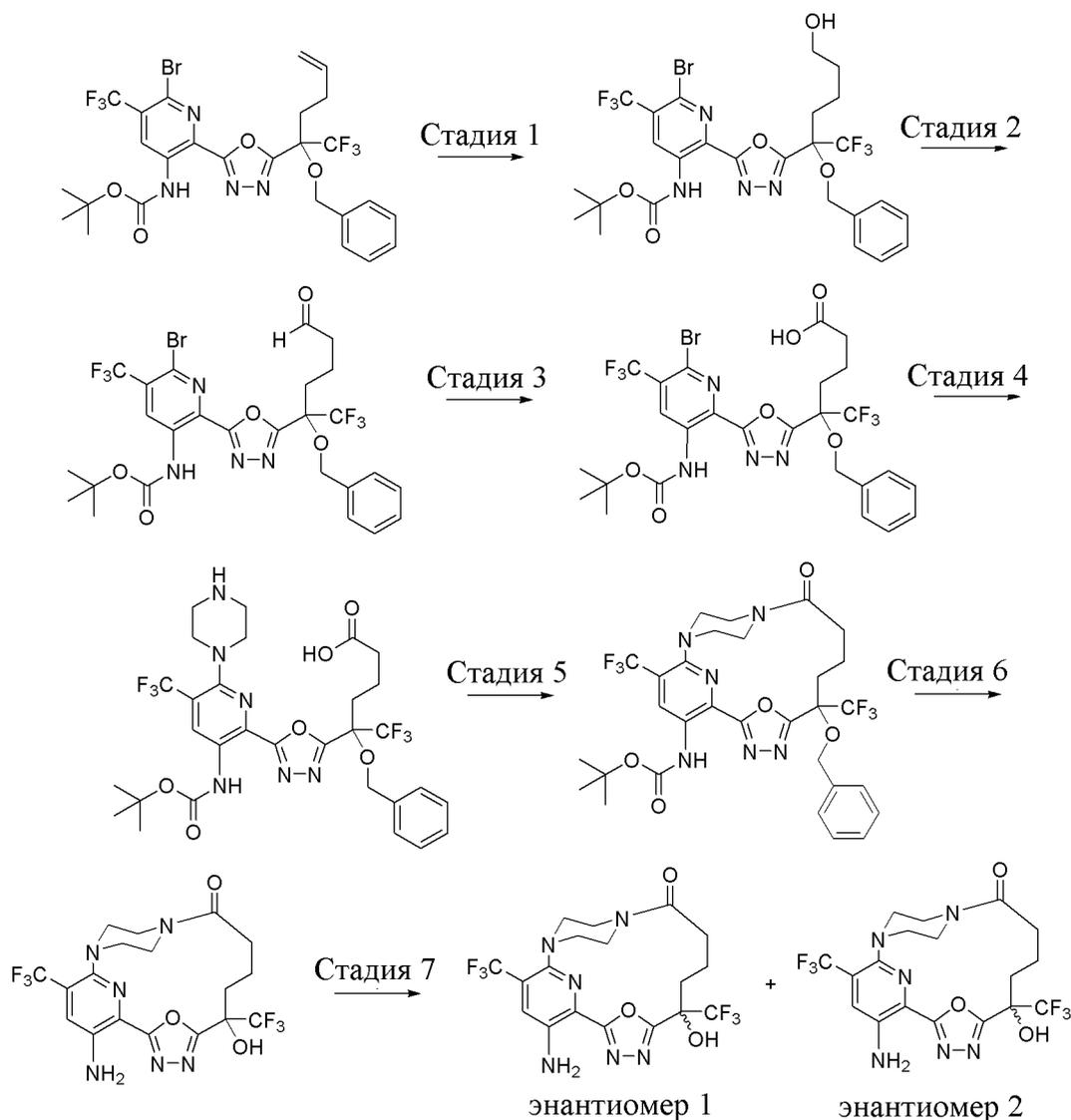


**Стадия 1. (12*R*)-20-Амино-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-он (соединение 36)**

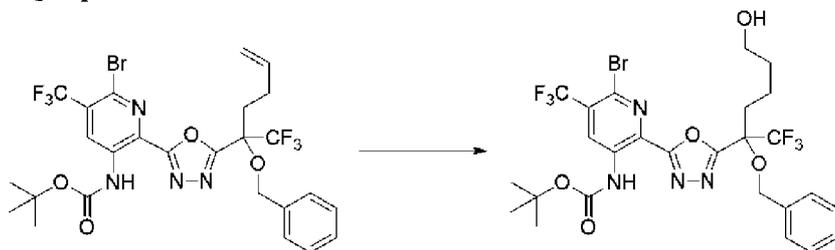


[00494] Раствор *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-оксо-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамата (8 мг, 0,01615 ммоль) растворяли в дихлорметане (137 мкл) и добавляли TFA (62,09 мкл, 0,8059 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в дихлорметане и промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой концентрировали с получением в виде оранжевого твердого вещества (12*R*)-20-амино-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-она (3 мг, 47%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,49 (s, 1H), 4,00 (q, *J*=8,3 Гц, 1H), 3,66 (q, *J*=8,5 Гц, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,28 (td, *J*=11,6, 2,5 Гц, 1H), 2,72 (d, *J*=11,9 Гц, 1H), 2,64 (dt, *J*=11,9, 5,9 Гц, 1H), 2,30-2,00 (m, 4H), 1,96-1,67 (m, 6H), 1,01 (d, *J*=11,7 Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 395,15692, обнаруженное 396,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,67 минуты (способ А LC). Два способных к обмену протона NH<sub>2</sub> не наблюдали в <sup>1</sup>H ЯМР.

**Пример 22. Получение 5-амино-11-гидрокси-3,11-бис(трифторметил)-21-окса-1,8,9,16,22-пентаазатетрацикло[14.2.2.12,6.17,10]докоза-2,4,6(22),7,9-пентаен-15-она (энантиомера 1) (соединения 37) и 5-амино-11-гидрокси-3,11-бис(трифторметил)-21-окса-1,8,9,16,22-пентаазатетрацикло[14.2.2.12,6.17,10]докоза-2,4,6(22),7,9-пентаен-15-она (энантиомера 2) (соединения 38)**



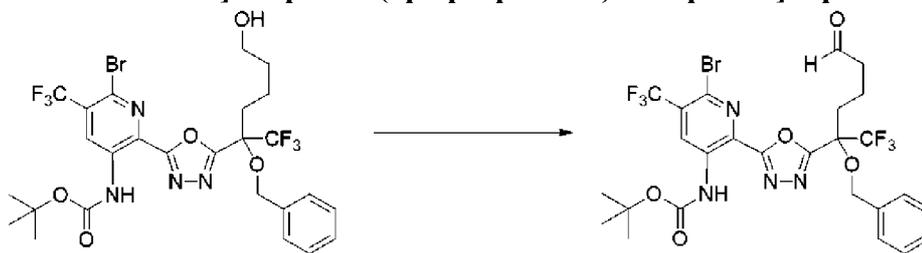
Стадия 1. *трет*-Бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-5-гидрокси-1-(трифторметил)пентил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат



[00495] К раствору *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (330 мг, 0,5066 ммоль) в THF (2,533 мл) при 0°C добавляли по каплям комплекс диметилсульфидборана (380 мкл, 2 М, 0,76 ммоль) и обеспечивали перемешивание смеси в течение 15 мин. при 0°C. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и ее перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь до охлаждали 0°C, перед

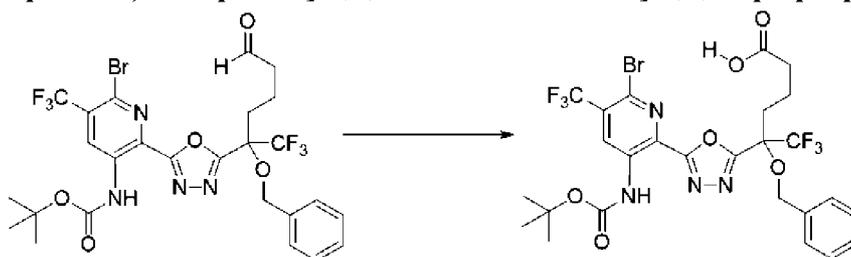
тем как гасили с помощью NaOH (1,35 мл, 2 М, 2,7 ммоль) с последующим добавлением пероксида водорода (300 мкл, 9,79 ммоль). Обеспечивали перемешивание смеси в течение 30 мин. при комнатной температуре, перед тем как экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Фильтрат очищали путем хроматографии на силикагеле, 4-г колонка, с применением 0% до 30% этилацетата/гексанов с получением *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-5-гидрокси-1-(трифторметил)пентил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (200 мг, 59%) в виде бесцветного полутвердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 668,1069, обнаруженное 670,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,6 минуты (способ Т LC).

**Стадия 2. *трет*-Бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-5-оксо-1-(трифторметил)пентил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат**



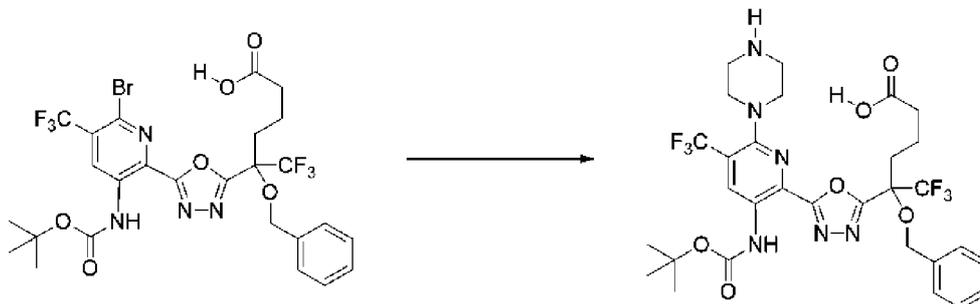
[00496] К раствору *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-5-гидрокси-1-(трифторметил)пентил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (135 мг, 0,2017 ммоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (102,6 мг, 0,2419 ммоль). Реакцию завершали через 15 мин. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Экстрагировали с помощью дихлорметана (2 × 25 мл), затем органические слои объединяли и промывали с помощью солевого раствора, затем высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Фильтрат очищали посредством хроматографии на силикагеле (12-г колонка) с применением градиента от 0% до 30% этилацетата/гексанов на протяжении 10 мин. с получением *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-5-оксо-1-(трифторметил)пентил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (100 мг, 74%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 666,09125, обнаруженное 667,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,66 минуты (способ Т LC).

**Стадия 3. 5-Бензилокси-5-[5-[6-бром-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6,6,6-трифтор-гексановая кислота**



[00497] К раствору *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-5-оксо-1-(трифторметил)пентил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (450 мг, 0,6743 ммоль) и 2-метил-2-бутена (1,389 мл, 13,11 ммоль) в *трет*-бутаноле (5,44 мл) добавляли раствор хлорита натрия (126,3 мг, 1,396 ммоль) и моногидрата одноосновного фосфата натрия (651,7 мг, 4,723 ммоль) в воде (5,44 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь частично концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (20 мл) и водный слой подкисляли с помощью 1 н. HCl до тех пор, пока pH не становился ~ 1-2 и экстрагировали с помощью дихлорметана (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-бензилокси-5-[5-[6-бром-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6,6,6-трифтор-гексановой кислоты (455 мг, 99%) в виде неочищенного белого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 682,0862, обнаруженное 683,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,57 минуты. Данный материал брали непосредственно на следующую стадию без дополнительной очистки (способ TLC).

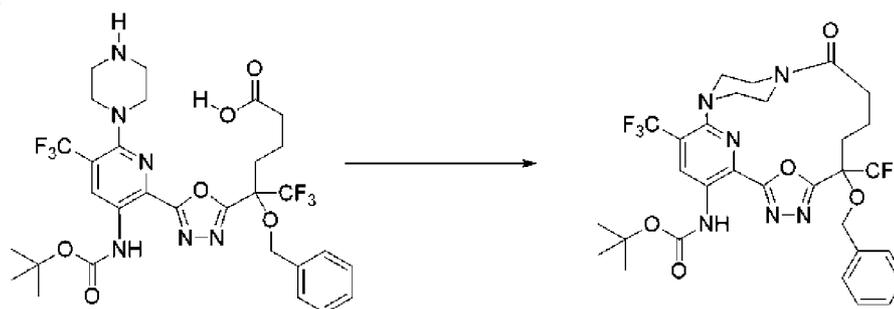
**Стадия 4. 5-Бензилокси-5-[5-[3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-6-пиперазин-1-ил-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6,6,6-трифтор-гексановая кислота**



[00498] В герметизированном флаконе для микроволновой обработки 5-бензилокси-5-[5-[6-бром-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6,6,6-трифтор-гексановую кислоту (160 мг, 0,2341 ммоль), диизопропилэтиламин (244,7 мкл, 1,405 ммоль) и пиперазин (100,8 мг, 1,17 ммоль) добавляли к ацетонитрилу (1 мл) и смесь нагревали при 90°C в течение 9 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 15 мл). Органические слои объединяли и промывали с помощью солевого раствора, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением желтого твердого вещества, 5-бензилокси-5-[5-[3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-6-пиперазин-1-ил-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6,6,6-трифтор-гексановой кислоты (150 мг, 93%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 688,2444, обнаруженное 689,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,69 минуты. Данный материал брали непосредственно на следующую стадию без дополнительной очистки (способ S LC).

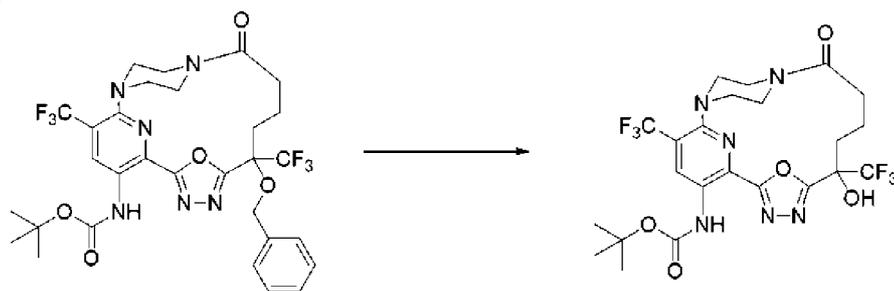
**Стадия 5. *трет*-Бутил-*N*-[11-(бензилокси)-15-оксо-3,11-бис(трифторметил)-21-**

**окса-1,8,9,16,22-пентаазатетрацикло[14.2.2.12,6.17,10]докоза-2,4,6(22),7,9-пентаен-5-ил]карбамат**



[00499] К раствору 5-бензилокси-5-[5-[3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-6-пиперазин-1-ил-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6,6,6-трифторгексановой кислоты (125 мг, 0,1815 ммоль) в DMF (12,5 мл) добавляли DIEA (158,1 мкл, 0,9077 ммоль), затем HATU (151,8 мг, 0,3992 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Реакционную смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 20 мл). Органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный материал затем очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 100% гексанов до 70% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-[11-(бензилокси)-15-оксо-3,11-бис(трифторметил)-21-окса-1,8,9,16,22-пентаазатетрацикло[14.2.2.12,6.17,10]докоза-2,4,6(22),7,9-пентаен-5-ил]карбамата (115 мг, 80%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 670,2338, обнаруженное 671,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,9 минуты (способ S LC).

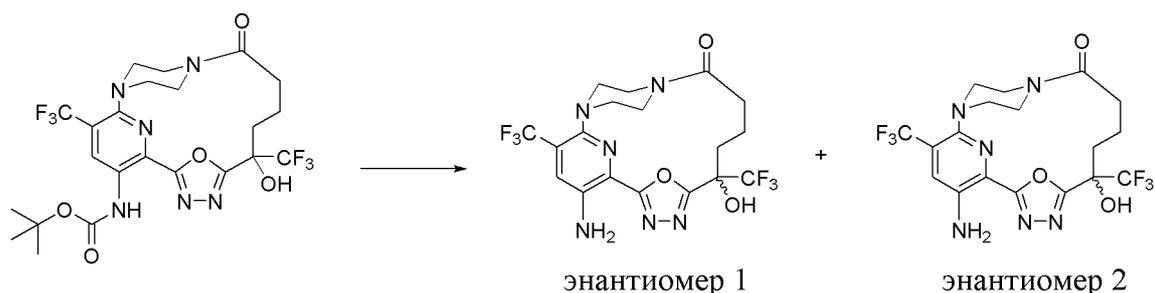
**Стадия 6. *трет*-Бутил-*N*-[11-гидрокси-15-оксо-3,11-бис(трифторметил)-21-окса-1,8,9,16,22-пентаазатетрацикло[14.2.2.12,6.17,10]докоза-2,4,6(22),7,9-пентаен-5-ил]карбамат**



[00500] К продукту азотом раствору *трет*-бутил-*N*-[11-(бензилокси)-15-оксо-3,11-бис(трифторметил)-21-окса-1,8,9,16,22-пентаазатетрацикло[14.2.2.12,6.17,10]докоза-2,4,6(22),7,9-пентаен-5-ил]карбамата (115 мг, 0,1458 ммоль) в уксусной кислоте (2,639 мл) добавляли Pd/C (53,11 мг, 10% вес/вес, 0,04991 ммоль). Смесь подвергали вакуумированию и затем перемешивали в атмосфере водорода с применением заполненного водородом баллона при комнатной температуре в течение 20 ч. Раствор фильтровали через слой диоксида кремния, тщательно промывали этилацетатом и затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем препаративной HPLC с обращенной фазой с применением колонки C<sub>18</sub> с градиентом от 30% до 99% ацетонитрила в воде.

Требуемые фракции объединяли с получением *трет*-бутил-*N*-[11-гидрокси-15-оксо-3,11-бис(трифторметил)-21-окса-1,8,9,16,22-пентаазатетрацикло[14.2.2.12,6.17,10]докоза-2,4,6(22),7,9-пентаен-5-ил]карбамата (25 мг, 30%) в виде грязно-белого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 580,1869, обнаруженное 581,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,76 минуты (способ S LC).

**Стадия 7. 5-Амино-11-гидрокси-3,11-бис(трифторметил)-21-окса-1,8,9,16,22-пентаазатетрацикло[14.2.2.12,6.17,10]докоза-2,4,6(22),7,9-пентаен-15-он (энантиомер 1) (соединение 37) и 5-амино-11-гидрокси-3,11-бис(трифторметил)-21-окса-1,8,9,16,22-пентаазатетрацикло[14.2.2.12,6.17,10]докоза-2,4,6(22),7,9-пентаен-15-он (энантиомер 2) (соединение 38)**



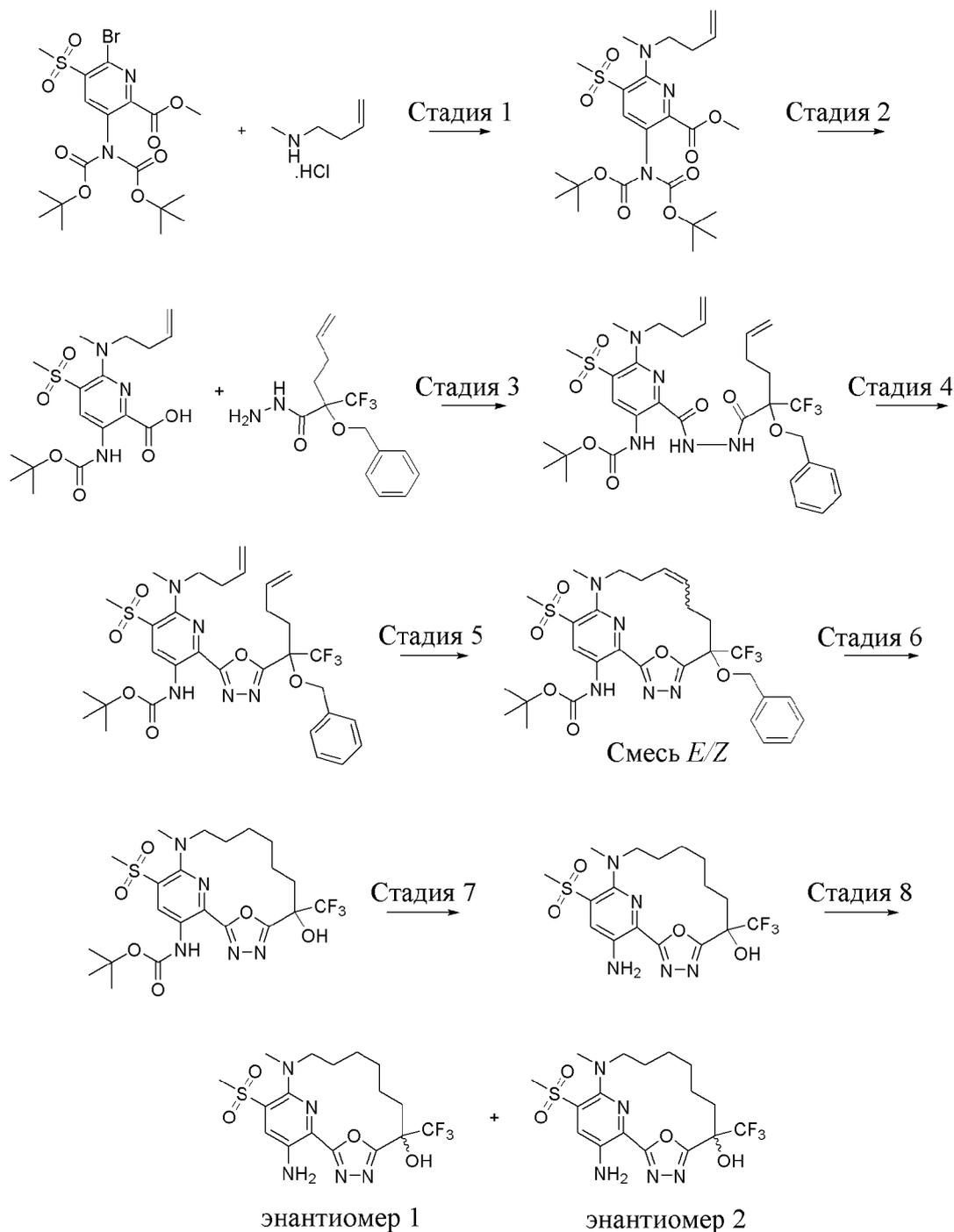
[00501] *трет*-Бутил-*N*-[11-гидрокси-15-оксо-3,11-бис(трифторметил)-21-окса-1,8,9,16,22-пентаазатетрацикло[14.2.2.12,6.17,10]докоза-2,4,6(22),7,9-пентаен-5-ил]карбамат (20 мг, 0,03445 ммоль) растворяли в дихлорметане (342,4 мкл), и к смеси добавляли TFA (132,4 мкл, 1,719 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, затем поглощали в дихлорметане и промывали с помощью насыщенного водного NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой концентрировали *in vacuo* с получением бледно-желтого твердого вещества, которое подвергали хиральной SFC с применением колонки ChiralPak OD (250 × 10 мм, размер частиц 5 мкм) с применением 18% метанола (20 mM NH<sub>3</sub>) в подвижной фазе из CO<sub>2</sub> на протяжении 5 минут (скорость потока=10 мл/мин., температура колонки=35°C). Данные условия обеспечивали получение 2 энантиомерных продуктов, описанных ниже.

[00502] Продукт с пиком 1 концентрировали с получением 5-амино-11-гидрокси-3,11-бис(трифторметил)-21-окса-1,8,9,16,22-пентаазатетрацикло[14.2.2.12,6.17,10]докоза-2,4,6(22),7,9-пентаен-15-она (энантиомера 1) (2,9 мг, 35%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,34 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,15 (dq, *J*=14,8, 7,2 Гц, 1H), 3,73 (dd, *J*=10,7, 5,4 Гц, 1H), 3,48 (ddd, *J*=16,9, 10,5, 6,5 Гц, 2H), 3,32 (tq, *J*=13,1, 6,7, 5,8 Гц, 4H), 3,03 (dq, *J*=12,8, 5,7 Гц, 1H), 2,65-2,46 (m, 3H), 2,28 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 1,94-1,81 (m, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 480,13446, обнаруженное 481,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,34 минуты (способ A LC).

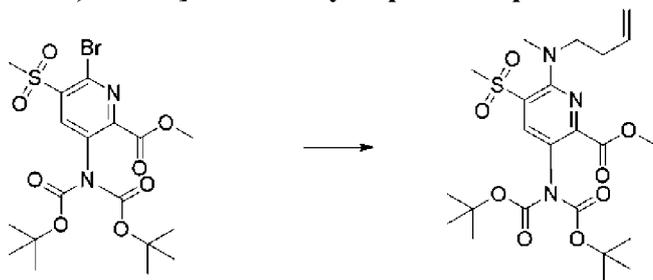
[00503] Продукт с пиком 2 концентрировали с получением 5-амино-11-гидрокси-3,11-бис(трифторметил)-21-окса-1,8,9,16,22-пентаазатетрацикло[14.2.2.12,6.17,10]докоза-2,4,6(22),7,9-пентаен-15-она (энантиомера 2) (2,9 мг, 35%) в виде бледно-желтого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,34 (s, 1H), 5,61 (d, *J*=39,0 Гц, 2H), 4,14 (dt,

$J=13,6, 7,1$  Гц, 1H), 3,74 (q,  $J=5,2$  Гц, 1H), 3,52-3,25 (m, 6H), 3,02 (dt,  $J=12,8, 6,0$  Гц, 1H), 2,64-2,47 (m, 3H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,00-1,86 (m, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 480,13446, обнаруженное 481,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,34 минуты (способ А LC).

**Пример 23. Получение 17-амино-13-метил-15-метилсульфонил-6-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 39) и 17-амино-13-метил-15-метилсульфонил-6-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 40)**

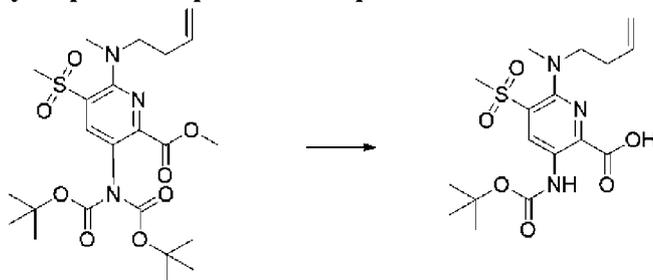


**Стадия 1. Метил-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-6-[бут-3-енил(метил)амино]-5-метилсульфонилпиридин-2-карбоксилат**



[00504] *N*-метилбут-3-ен-1-амин (гидрохлоридную соль) (370 мг, 3,043 ммоль), DIEA (1,5 мл, 8,612 ммоль) и метил-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-6-бром-5-метилсульфонилпиридин-2-карбоксилат (860 мг, 1,688 ммоль) объединяли в ацетонитриле (12 мл) и смесь нагревали при 70°C в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали с помощью солевого раствора (2 × 25 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (80-г колонка) с применением градиента от 100% гексанов до 60% этилацетата в гексанах с получением метил-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-6-[бут-3-енил(метил)амино]-5-метилсульфонил-пиридин-2-карбоксилата (820 мг, 95%) в виде бледно-желтого остатка. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 513,2145, обнаруженное 514,2 (M+)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,89 минуты (способ А LC).

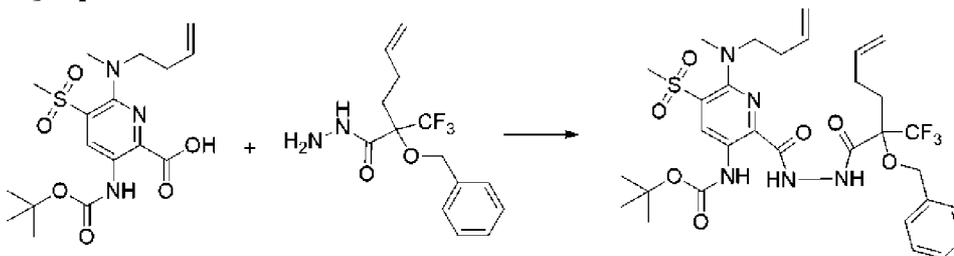
**Стадия 2. 6-[Бут-3-енил(метил)амино]-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метилсульфонилпиридин-2-карбоновая кислота**



[00505] К раствору метил-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-6-[бут-3-енил(метил)амино]-5-метилсульфонилпиридин-2-карбоксилата (810 мг, 1,577 ммоль) в THF (8,5 мл) добавляли метанол (7,5 мл) и воду (6,5 мл), затем - безводный гидроксид лития (150 мг, 6,138 ммоль). Смесь перемешивали с нагреванием при 65°C в течение 3 ч. THF и метанол удаляли при пониженном давлении и затем добавляли 10 мл 10% водного раствора HCl и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал затем очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 40 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 80% этилацетата в гексанах, что обеспечивало получение 6-[бут-3-енил(метил)амино]-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-

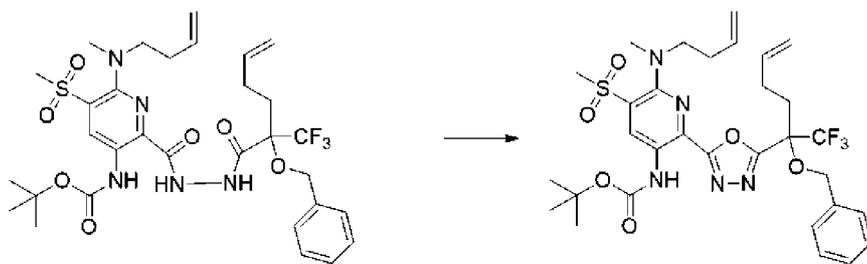
метилсульфонил-пиридин-2-карбоновой кислоты (485 мг, 77%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  13,82 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 5,78 (ddt,  $J=17,0, 10,2, 6,8$  Гц, 1H), 5,05 (dq,  $J=17,2, 1,7$  Гц, 1H), 4,97 (ddt,  $J=10,2, 2,4, 1,2$  Гц, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,21 (t,  $J=7,5$  Гц, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,30 (q,  $J=7,0$  Гц, 2H), 1,49 (s, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 399,1464, обнаруженное 400,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,72 минуты (способ А LC).

**Стадия 3. *трет*-Бутил-*N*-[2-[[[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамоил]-6-[бут-3-енил(метил)амино]-5-метилсульфонил-3-пиридил]карбамат**



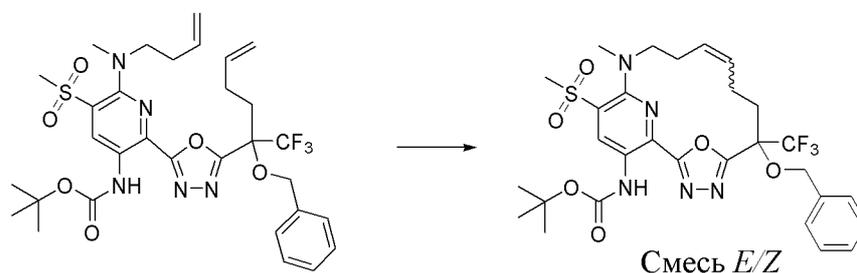
[00506] К раствору 6-[бут-3-енил(метил)амино]-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метилсульфонилпиридин-2-карбоновой кислоты (480 мг, 1,202 ммоль) в NMP (7 мл) добавляли 2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразид (380,9 мг, 1,260 ммоль) и DIEA (850 мкл, 4,880 ммоль), затем HATU (565 мг, 1,486 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием солевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 60% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-[2-[[[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамоил]-6-[бут-3-енил(метил)амино]-5-метилсульфонил-3-пиридил]карбамата (720 мг, 88%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,75 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 1H), 5,82-5,74 (m, 1H), 5,15-5,04 (m, 2H), 5,04-4,98 (m, 2H), 4,97 (dd,  $J=10,1, 2,1$  Гц, 1H), 4,85 (d,  $J=7,2$  Гц, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,27 (t,  $J=7,6$  Гц, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,34-2,27 (m, 4H), 2,19 (d,  $J=9,6$  Гц, 2H), 1,49 (s, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 683,2601, обнаруженное 684,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,91 минуты (способ J LC).

**Стадия 4. *трет*-Бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-[бут-3-енил(метил)амино]-5-метилсульфонил-3-пиридил]карбамат**



[00507] Раствор *трет*-бутил-*N*-[2-[[[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамоил]-6-[бут-3-енил(метил)амино]-5-метилсульфонил-3-пиридил]карбамата (720 мг, 1,053 ммоль) и DIEA (750 мкл, 4,306 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) нагревали при 50°C, затем добавляли *n*-толуолсульфонилхлорид (320 мг, 1,678 ммоль) одной порцией. Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали и гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (50 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Затем смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 50% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-[бут-3-енил(метил)амино]-5-метилсульфонил-3-пиридил]карбамата (640 мг, 91%) в виде желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,80 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,44 (d, *J*=6,7 Гц, 2H), 7,39-7,30 (m, 3H), 5,91-5,72 (m, 2H), 5,10 (dd, *J*=17,1, 1,8 Гц, 1H), 5,07-4,98 (m, 2H), 4,96 (dd, *J*=10,2, 2,0 Гц, 1H), 4,74 (d, *J*=11,0 Гц, 1H), 4,66 (d, *J*=10,9 Гц, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,29 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,48-2,36 (m, 2H), 2,33 (t, *J*=8,6 Гц, 4H), 1,50 (s, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 665,2495, обнаруженное 666,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,22 минуты (способ J LC).

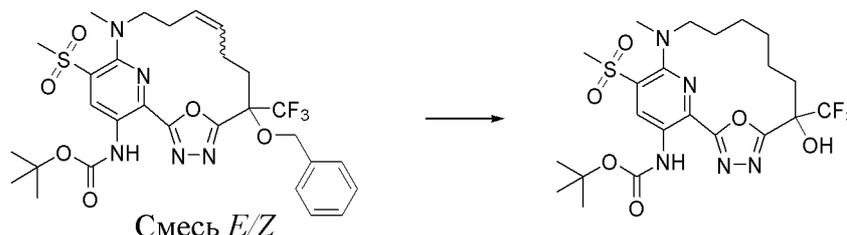
**Стадия 5. *трет*-Бутил-*N*-[6-бензилокси-13-метил-15-метилсульфонил-6-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-17-ил]карбамат (смесь *E/Z*)**



[00508] В 500 мл круглодонной колбе нагревали дегазированный раствор *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-[бут-3-енил(метил)амино]-5-метилсульфонил-3-пиридил]карбамата (600 мг, 0,9013 ммоль) в DCE (225 мл) при 50°C в атмосфере азота. Затем добавляли катализатор Чжана 1В (212 мг, 0,2889 ммоль) двумя порциями на протяжении 10 минут. Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 4 часов. Добавляли дополнительное количество катализатора Чжана 1В (106

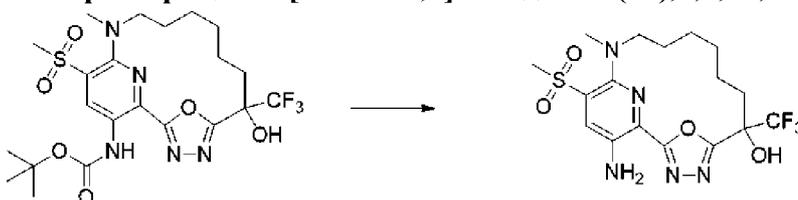
мг, 0,144 ммоль) и смесь нагревали при 70°C в течение еще 10 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 50% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-[6-бензилокси-13-метил-15-метилсульфонил-6-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-17-ил]карбамата (смесь *E/Z*) (235 мг, 41%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 637,2182, обнаруженное 638,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,0 минуты (способ J LC).

**Стадия 6. *трет*-Бутил-*N*-[6-гидрокси-13-метил-15-метилсульфонил-6-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-17-ил]карбамат**



[00509] Раствор *трет*-бутил-*N*-[6-бензилокси-13-метил-15-метилсульфонил-6-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-17-ил]карбамата (смесь *E/Z*) (235 мг, 0,3685 ммоль) в AcOH (5,0 мл) и этилацетате (5 мл) продували азотом. Затем добавляли Pd/C (355 мг, 10% вес/вес, 0,3336 ммоль) и смесь дегазировали азотом в течение 5 минут, затем продували с помощью баллона, заполненного газообразным водородом. Смесь перемешивали при 1 атм. в течение 5 ч., затем фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 40 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 55% этилацетата в гексанах с получением в виде желтого твердого вещества *трет*-бутил-*N*-[6-гидрокси-13-метил-15-метилсульфонил-6-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-17-ил]карбамата (145 мг, 72%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,19 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,31-3,24 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,15 (d, *J*=9,2 Гц, 2H), 1,92 (dd, *J*=11,8, 6,5 Гц, 1H), 1,70 (t, *J*=6,1 Гц, 1H), 1,59 (s, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,40 (s, 1H), 1,29-1,23 (m, 2H), 0,85 (dt, *J*=10,9, 6,6 Гц, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 549,1869, обнаруженное 550,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,98 минуты (способ A LC).

**Стадия 7. 17-Амино-13-метил-15-метилсульфонил-6-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол**



[00510] К раствору *трет*-бутил-*N*-[6-гидрокси-13-метил-15-метилсульфонил-6-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-17-ил]карбамата (140 мг, 0,2547 ммоль) в DCM (2,5 мл) добавляли TFA (2,0 мл, 25,96 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь выпаривали до сухого состояния, затем разбавляли простым эфиром и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 12 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 80% этилацетата в гексанах с получением 17-амино-13-метил-15-метилсульфонил-6-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (85 мг, 74%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 449,13446, обнаруженное 450,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,62 минуты (способ A LC).

**Стадия 8. 17-Амино-13-метил-15-метилсульфонил-6-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 39) и 17-амино-13-метил-15-метилсульфонил-6-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 40)**



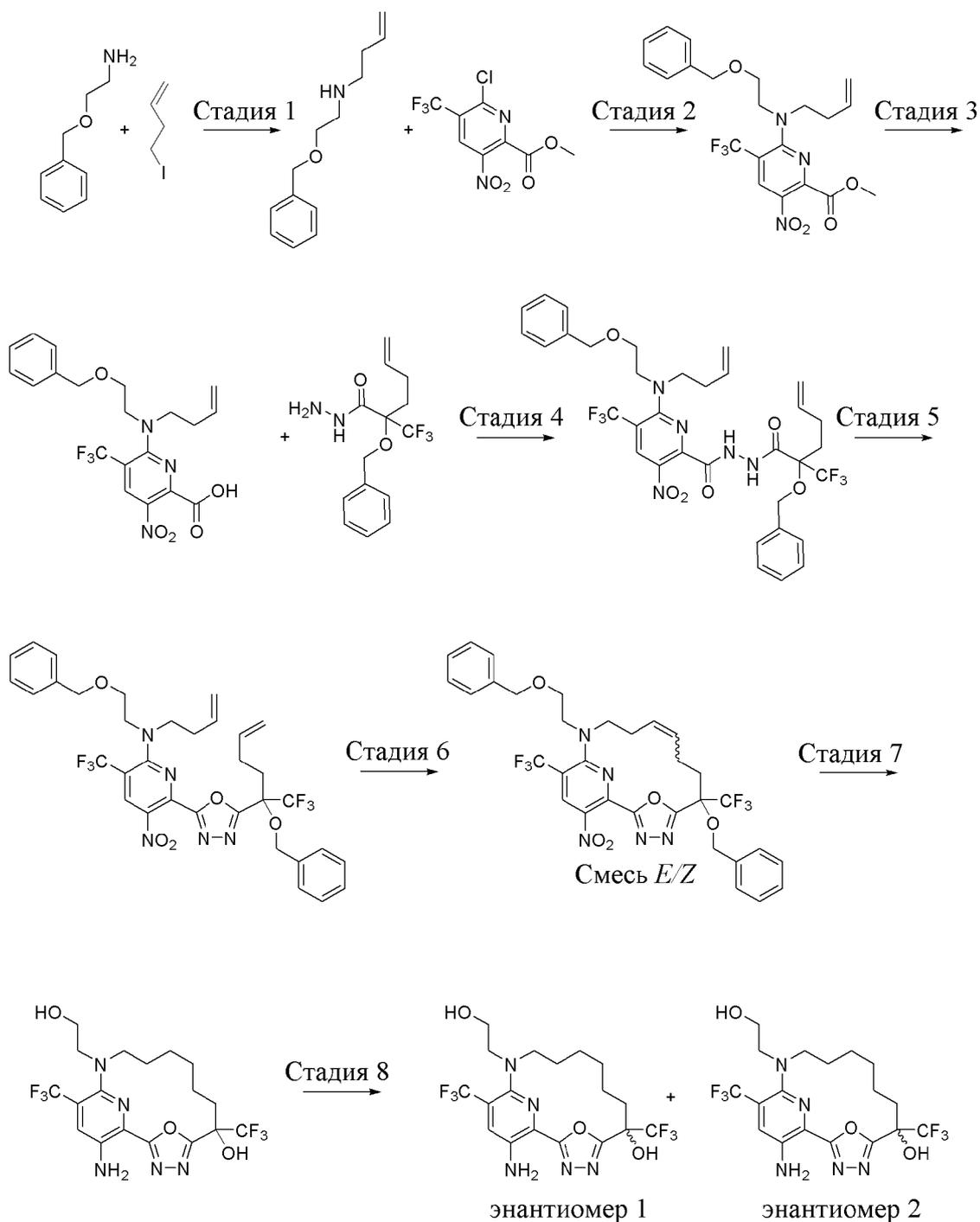
[00511] Рацемический 17-амино-13-метил-15-метилсульфонил-6-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (90 мг, 0,2002 ммоль) очищали путем хиральной SFC с применением колонки LUX-4 (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex, и при элюировании с 25% MeOH (+ 20 mM NH<sub>3</sub>)/75% CO<sub>2</sub> на протяжении 6 мин., что обеспечивало получение двух отдельных энантиомерных продуктов.

[00512] Элюируемый первым энантиомер дополнительно очищали путем препаративной HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 1% до 99% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) на протяжении 15 минут с получением 17-амино-13-метил-15-метилсульфонил-6-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (38,8 мг, 85%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,97 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,56 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,17 (t, *J*=7,8 Гц, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,12 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 1,94 (tt, *J*=16,5, 8,5 Гц, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,62-1,55 (m, 2H), 1,55-1,44 (m, 2H), 1,40 (dd, *J*=15,3, 7,0 Гц, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 449,13446, обнаруженное 450,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,61 минуты (способ A LC).

[00513] Элюируемый вторым энантиомер дополнительно очищали путем препаративной HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 1% до 99%

ацетонитрила в воде (+ 5 мМ НСl) на протяжении 15 минут с получением 17-амино-13-метил-15-метилсульфонил-6-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (38,6 мг, 85%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,97 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,56 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,17 (t,  $J=7,8$  Гц, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,12 (d,  $J=7,5$  Гц, 2H), 1,95 (td,  $J=13,1, 7,4$  Гц, 1H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,64-1,56 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 2H), 1,44-1,34 (m, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 449,13446, обнаруженное 450,2 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 1,61 минуты (способ А LC).

**Пример 24. Получение 17-амино-13-(2-гидроксиэтил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 41) и 17-амино-13-(2-гидроксиэтил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 42)**



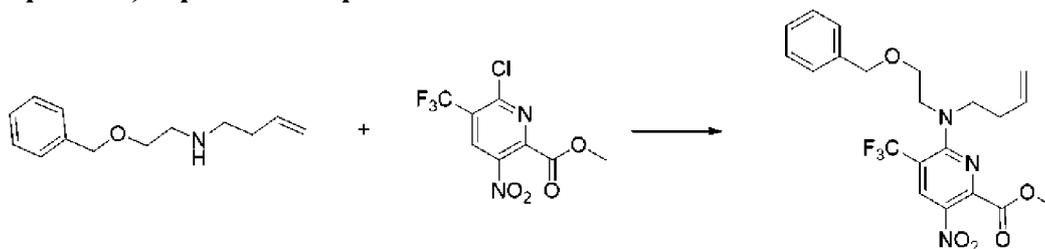
### Стадия 1. *N*-(2-Бензилоксиэтил)бут-3-ен-1-амин



[00514] Смесь 4-йодбут-1-ена (12,5 г, 68,68 ммоль), 2-бензилоксиэтанамин (12,5 г, 82,67 ммоль) и DIEA (42 мл, 241,1 ммоль) в ацетонитриле (180 мл) нагревали при 50°C в 500 мл герметизированном сосуде в течение 90 часов. Смесь затем концентрировали с получением остатка путем ротационного выпаривания без применения нагревания на водяной бане и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 120 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата, что обеспечивало

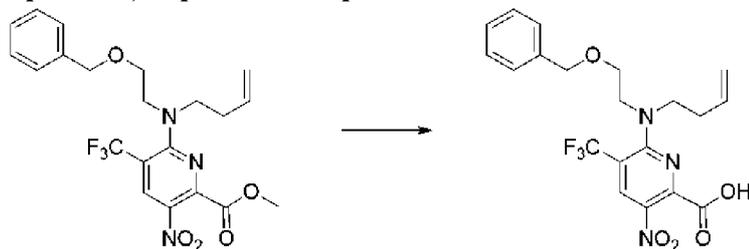
получение *N*-(2-бензилоксиэтил)бут-3-ен-1-амина (6,69 г, 47%) в виде бледно-янтарного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,39-7,24 (m, 5H), 5,79 (ddt,  $J=17,1, 10,2, 6,7$  Гц, 1H), 5,04 (dq,  $J=17,2, 1,7$  Гц, 1H), 4,99 (ddt,  $J=10,2, 2,4, 1,2$  Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,49 (t,  $J=5,6$  Гц, 2H), 2,74 (d,  $J=5,6$  Гц, 2H), 2,71 (d,  $J=7,1$  Гц, 1H), 2,60 (t,  $J=7,1$  Гц, 2H), 2,17 (qt,  $J=7,0, 1,4$  Гц, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 205,14667, обнаруженное 206,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 0,74 минуты (способ А LC).

**Стадия 2. Метил-6-[2-бензилоксиэтил(бут-3-енил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат**



[00515] К раствору *N*-(2-бензилоксиэтил)бут-3-ен-1-амина (3,1 г, 15,10 ммоль) и метил-6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (2,11 г, 7,415 ммоль) в ацетонитриле (41,0 мл) добавляли DIEA (6,5 мл, 37,32 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали дважды путем хроматографии на силикагеле (колонка 120 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 30% этилацетата в гексанах в обеих колонках с получением метил-6-[2-бензилоксиэтил(бут-3-енил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (3,23 г, 96%) в виде желтого остатка.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,60 (s, 1H), 7,32-7,19 (m, 3H), 7,19-7,11 (m, 2H), 5,72 (ddt,  $J=17,1, 10,2, 6,8$  Гц, 1H), 5,08-4,96 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,84 (t,  $J=5,2$  Гц, 2H), 3,72 (t,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,66 (t,  $J=5,2$  Гц, 2H), 2,37 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 453,15115, обнаруженное 454,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,15 минуты (способ А LC).

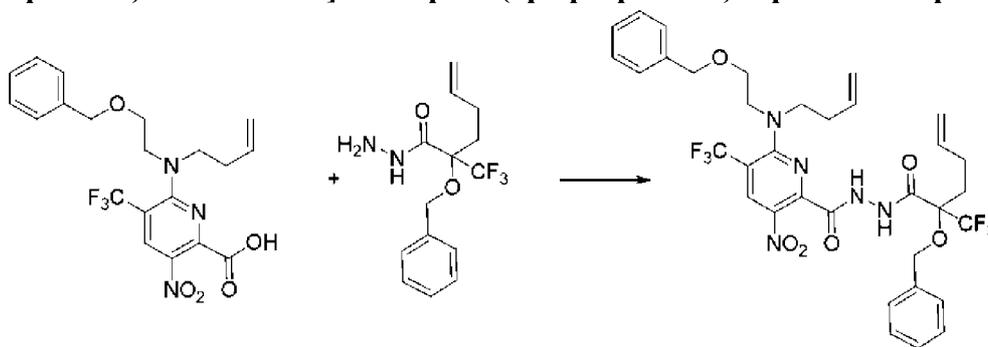
**Стадия 3. 6-[2-Бензилоксиэтил(бут-3-енил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота**



[00516] К раствору метил-6-[2-бензилоксиэтил(бут-3-енил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (3,23 г, 7,124 ммоль) в THF (38 мл) добавляли MeOH (38 мл) и воду (30 мл), затем - гидроксид лития (737,8 мг, 30,81 ммоль). Смесь перемешивали с нагреванием при 60°C в течение 2 ч. THF и метанол удаляли при пониженном давлении и добавляли 10 мл 10% водного HCl с подкислением до pH ~ 4 и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Органические фазы объединяли,

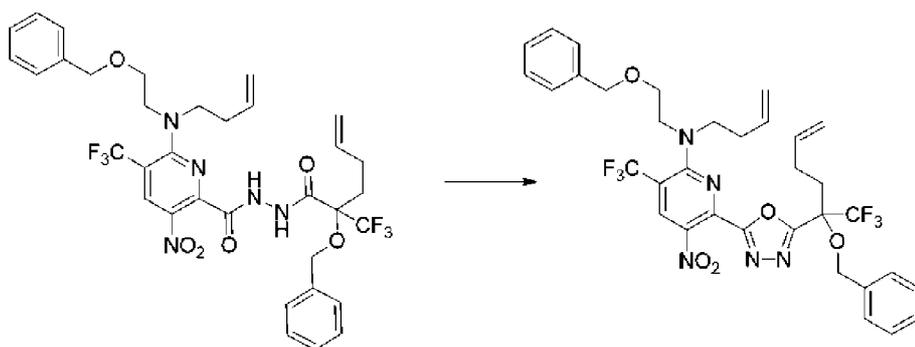
промывали соевым раствором (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 120 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 80% этилацетата в гексанах с получением 6-[2-бензилоксиэтил(бут-3-енил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (2,71 г, 87%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  14,27 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,28 (dd,  $J=8,0, 6,1$  Гц, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 5,72 (ddt,  $J=17,1, 10,2, 6,7$  Гц, 1H), 5,15-4,96 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,83 (t,  $J=5,2$  Гц, 2H), 3,71 (t,  $J=7,2$  Гц, 2H), 3,66 (t,  $J=5,2$  Гц, 2H), 2,37 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 439,1355, обнаруженное 440,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,88 минуты (способ A LC).

**Стадия 4. 6-[2-Бензилоксиэтил(бут-3-енил)амино]-N'-[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразид**



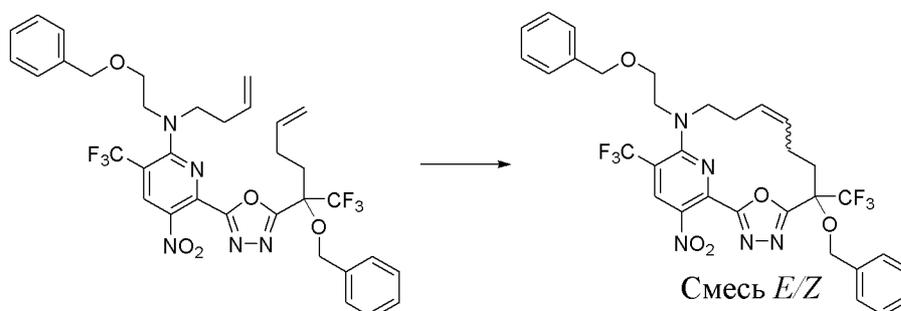
[00517] К раствору 6-[2-бензилоксиэтил(бут-3-енил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (1,6 г, 3,641 ммоль) в NMP (28 мл) добавляли 2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразид (1,98 г, 6,550 ммоль) и DIEA (3 мл, 17,22 ммоль), затем NATU (2,9 г, 7,627 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием соевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 120 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 60% этилацетата в гексанах с получением 6-[2-бензилоксиэтил(бут-3-енил)амино]-N'-[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (1,0 г, 38%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 723,24915, обнаруженное 724,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,93 минуты (способ J LC).

**Стадия 5. N-(2-Бензилоксиэтил)-6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-бут-3-енил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин**



[00518] Раствор 6-[2-бензилоксиэтил(бут-3-енил)амино]-*N'*-[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (833 мг, 1,151 ммоль) и DIEA (1000 мкл, 5,741 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) нагревали до 50°C, затем добавляли *n*-толуолсульфонилхлорид (350 мг, 1,836 ммоль) одной порцией. Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали и гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (50 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 50% этилацетата в гексанах с получением в виде желтого масла *N*-(2-бензилоксиэтил)-6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-бут-3-енил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (650 мг, 80%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,73 (s, 1H), 7,40-7,27 (m, 5H), 7,27-7,16 (m, 3H), 7,17-7,09 (m, 2H), 5,84 (ddt, *J*=16,8, 10,2, 6,5 Гц, 1H), 5,71 (ddt, *J*=17,1, 10,2, 6,8 Гц, 1H), 5,10 (dq, *J*=17,2, 1,6 Гц, 1H), 5,05-4,94 (m, 3H), 4,76 (d, *J*=10,9 Гц, 1H), 4,61 (d, *J*=10,8 Гц, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,85 (t, *J*=5,2 Гц, 2H), 3,76-3,61 (m, 4H), 2,60-2,51 (m, 2H), 2,38 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,31-2,18 (m, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 705,2386, обнаруженное 706,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,79 минуты (способ MLC).

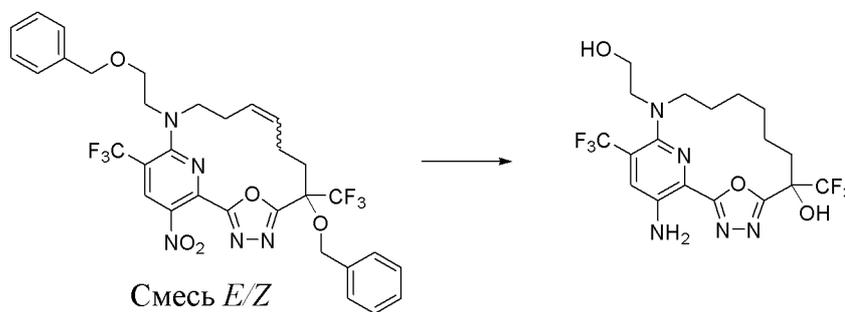
**Стадия 6. 6-Бензилокси-13-(2-бензилоксиэтил)-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12.5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен (смесь *E/Z*)**



[00519] В 500-мл круглодонной 3-горлой колбе непрерывно дегазируемый посредством азотопровода раствор катализатора Чжана 1В (165 мг, 0,2249 ммоль) в DCE (290 мл) нагревали при 50°C и по каплям добавляли раствор *N*-(2-бензилоксиэтил)-6-[5-[1-

бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-бут-3-енил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амина (640 мг, 0,9070 ммоль) в DCE (40 мл) с помощью шприца. Полученную смесь нагревали при 75°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 50% этилацетата в гексанах с получением 6-бензилокси-13-(2-бензилоксиэтил)-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаена (смесь *E/Z*) (360 мг, 59%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 677,2073, обнаруженное 678,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,53 минуты (способ M LC).

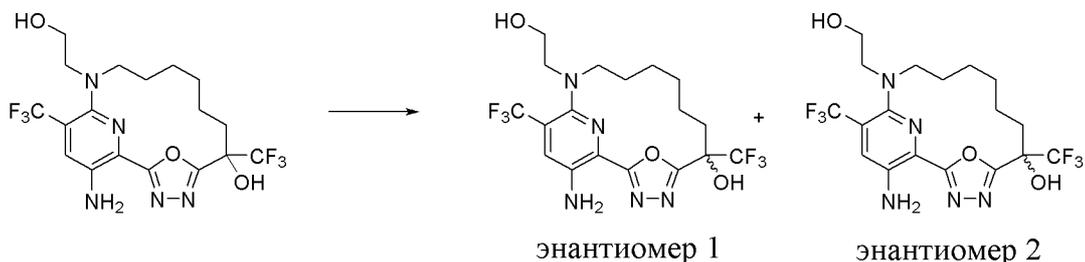
**Стадия 7. 17-Амино-13-(2-гидроксиэтил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол**



[00520] Раствор 6-бензилокси-13-(2-бензилоксиэтил)-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаена (смесь *E/Z*) (355 мг, 0,5239 ммоль) в AcOH (5,5 мл) и этилацетате (5,5 мл) продували азотом и добавляли Pd/C (85 мг, 10% вес/вес, 0,07987 ммоль). Смесь дегазировали азотом в течение 5 минут, затем продували с помощью баллона, заполненного газообразным водородом. Смесь перемешивали при 1 атм. в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество Pd/C (475 мг, 10% вес/вес, 0,4453 ммоль) и перемешивали в течение еще 3 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали с помощью ацетонитрила и этилацетата и затем фильтрат концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 40 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением 17-амино-13-(2-гидроксиэтил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (166 мг, 68%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,70 (s, 1H), 7,56 (d, *J*=48,2 Гц, 1H), 4,11 (d, *J*=13,4 Гц, 2H), 3,58 (t, *J*=6,8 Гц, 2H), 3,54-3,31 (m, 1H), 3,26 (t, *J*=7,8 Гц, 2H), 3,17 (dq, *J*=14,3, 6,8 Гц, 2H), 2,14 (t, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 4H), 1,50-1,34 (m, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 469,15485, обнаруженное 470,1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,58 минуты (способ A LC).

**Стадия 8. 17-Амино-13-(2-гидроксиэтил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол**

(энантиомер 1) (соединение 41) и 17-амино-13-(2-гидроксиэтил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 42)



[00521] Рацемический 17-амино-13-(2-гидроксиэтил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (165 мг, 0,3515 ммоль) очищали путем хиральной SFC с применением колонки LUX-4 (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex, и при элюировании с 18% MeOH (+ 20 mM NH<sub>3</sub>)/82% CO<sub>2</sub>, что обеспечивало получение двух отдельных энантиомерных продуктов.

[00522] Элюируемый первым энантиомер дополнительно очищали путем препаративной HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 1% до 99% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) на протяжении 15 минут с получением 17-амино-13-(2-гидроксиэтил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (53,7 мг, 64%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,70 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,29 (s, 2H), 3,58 (t, *J*=6,7 Гц, 3H), 3,31-3,13 (m, 4H), 2,14 (t, *J*=7,6 Гц, 2H), 1,90 (h, *J*=6,9, 4,2 Гц, 1H), 1,72-1,51 (m, 4H), 1,51-1,34 (m, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 469,15485, обнаруженное 470,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,58 минуты (способ A LC).

[00523] Элюируемый вторым энантиомер дополнительно очищали путем препаративной HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 1% до 99% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) на протяжении 15 минут с получением 17-амино-13-(2-гидроксиэтил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (51,4 мг, 62%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,70 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,33 (s, 2H), 3,58 (t, *J*=6,7 Гц, 3H), 3,29-3,14 (m, 4H), 2,13 (d, *J*=7,4 Гц, 2H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,69-1,49 (m, 4H), 1,48-1,27 (m, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 469,15485, обнаруженное 470,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,58 минуты (способ A LC).

#### Стадия 9. Получение характеристик твердой формы кристаллической формы А соединения 41

Раздел 14.08 А. Порошковая рентгеновская дифракция

[00524] XRPD-дифрактограмму кристаллической формы А соединения 41, полученной на стадии 8, получали с применением общего способа порошковой

рентгеновской дифракции (XRPD). XRPD-дифрактограмма кристаллической формы А соединения 41 представлена на **ФИГ. 7**, и данные XRPD обобщены ниже в **таблице 4**.

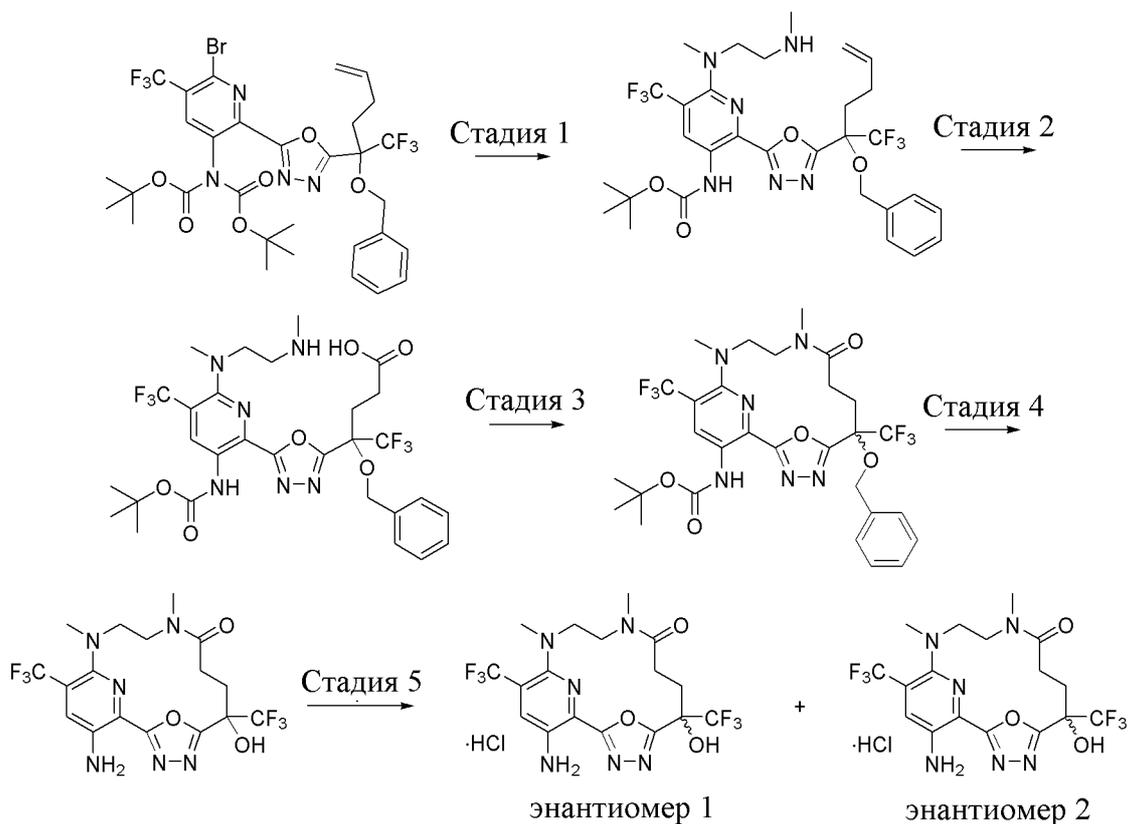
**Таблица 4. Сигналы XRPD кристаллической формы А соединения 41**

| № пика XRPD | Угол (градусы 2-тета $\pm$ 0,2) | Интенсивность, % |
|-------------|---------------------------------|------------------|
| 1           | 14,1607                         | 100              |
| 2           | 16,5689                         | 27,78            |
| 3           | 18,0078                         | 52,19            |
| 4           | 19,5231                         | 79,81            |
| 5           | 20,2639                         | 25,32            |
| 6           | 20,6598                         | 26,89            |
| 7           | 21,2483                         | 67,04            |
| 8           | 22,1718                         | 16,32            |
| 9           | 25,1431                         | 10,6             |

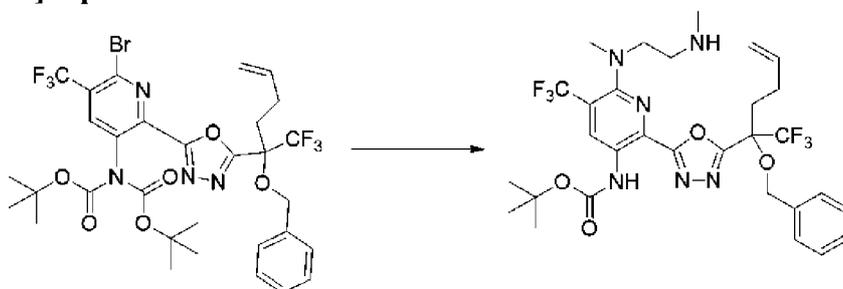
Раздел 14.09 В. Термогравиметрический анализ (TGA)

[00525] Кривая TGA для кристаллической формы А соединения 41 представлена на **ФИГ. 8**. Кривая TGA демонстрирует потерю веса, составляющую 3,89%, от ~30 до 181,8°C при изменении, составляющем 10,00°C/мин., до 350,00°C.

**Пример 25. Получение 17-амино-6-гидрокси-10,13-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,10,13,18-пентазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-9-она (энантиомера 1) (гидрохлоридной соли) (соединения 43) и 17-амино-6-гидрокси-10,13-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,10,13,18-пентазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-9-она (энантиомера 2) (гидрохлоридной соли) (соединения 44)**



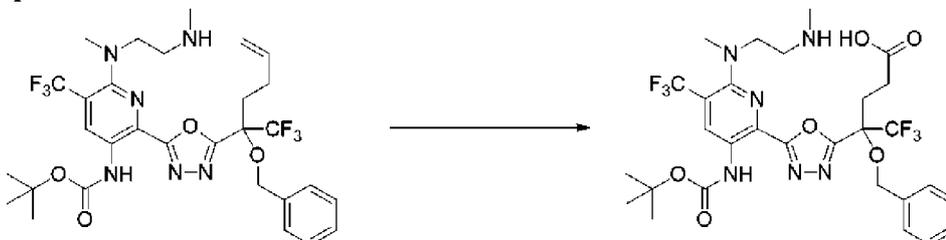
**Стадия 1.** *трет*-Бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-[метил-[2-(метиламино)этил]амино]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат



[00526] К раствору *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата (250 мг, 0,3327 ммоль) в DMSO (2 мл) добавляли *N*, *N'*-диметилэтан-1,2-диамин (360 мкл, 3,381 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали на колонке C<sub>18</sub> с обращенной фазой с двойным градиентом от 10% до 99% подвижной фазы В на протяжении 15,0 минут (подвижная фаза А=H<sub>2</sub>O (5 мМ HCl), подвижная фаза В=CH<sub>3</sub>CN) с получением *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-[метил-[2-(метиламино)этил]амино]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (174 мг, 79%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,67 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,44-7,32 (m, 5H), 5,87 (ddt, *J*=16,9, 10,2, 6,5 Гц, 1H), 5,11 (dq, *J*=17,1, 1,6 Гц, 1H), 5,01 (dd, *J*=10,3, 1,7 Гц, 1H), 4,77 (d,

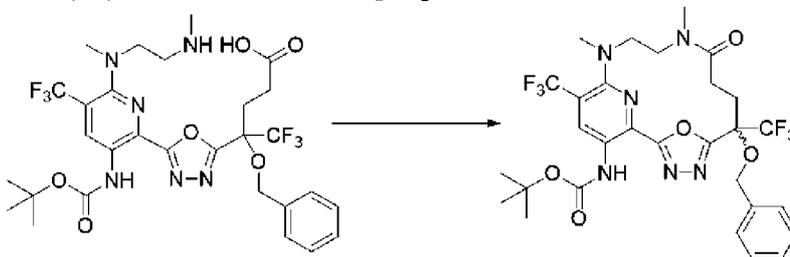
$J=11,2$  Гц, 1H), 4,66 (d,  $J=11,0$  Гц, 1H), 3,59 (t,  $J=6,9$  Гц, 2H), 3,52 (t,  $J=7,0$  Гц, 2H), 3,14 (t,  $J=6,2$  Гц, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,50 (d,  $J=2,0$  Гц, 3H), 2,31 (dq,  $J=11,0, 5,8$  Гц, 2H), 1,47 (s, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 658,2702, обнаруженное 659,5 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 0,54 минуты (способ R LC).

**Стадия 2. 4-Бензилокси-4-[5-[3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-6-[метил-[2-(метиламино)этил]амино]-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5,5,5-трифтор-пентановой кислоты**



[00527] К раствору *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-[метил-[2-(метиламино)этил]амино]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (100 мг, 0,1518 ммоль) в смеси 3:1 диоксана (3 мл) и воды (1 мл) добавляли раствор тетраоксида осмия (50 мкл, 2,5% в 2-метил-2-пропаноле, 0,03737 ммоль) и перйодат натрия (106 мг, 0,4956 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. Добавляли воду (25 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Полученный коричневый остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением плавного градиента от 100% гексанов до 100% EtOAc с получением 4-бензилокси-4-[5-[3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-6-[метил-[2-(метиламино)этил]амино]-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5,5,5-трифтор-пентановой кислоты (62 мг, 60%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 676,2444, обнаруженное 677,3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 0,44 минуты (способ R LC).

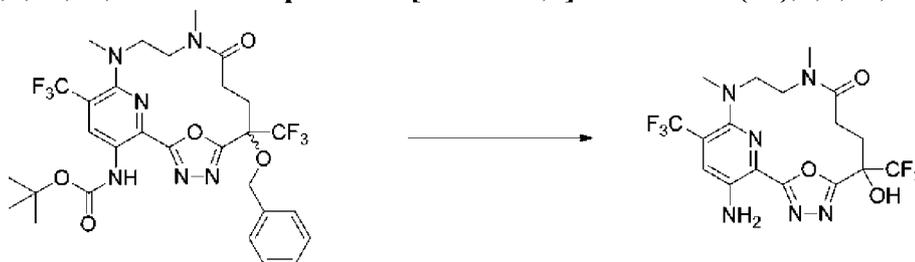
**Стадия 3. *трет*-Бутил-*N*-[6-бензилокси-10,13-диметил-9-оксо-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,10,13,18-пентазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-17-ил]карбамат**



[00528] К раствору 4-бензилокси-4-[5-[3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-6-[метил-[2-(метиламино)этил]амино]-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5,5,5-трифтор-пентановой кислоты (62 мг, 0,09163 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли DIEA (60 мкл, 0,3445 ммоль), затем HATU (65 мг, 0,1709 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и через 3 ч. весь исходный материал исчезал. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3 раза). Органические фазы объединяли и

высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный коричневый остаток очищали путем способа HPLC-MS с обращенной фазой с применением двойного градиента от 30% до 99% подвижной фазы В на протяжении 15,0 минут (подвижная фаза А= $H_2O$  (5 мМ HCl), подвижная фаза В= $CH_3CN$ ) с получением *трет*-бутил-*N*-[6-бензилокси-10,13-диметил-9-оксо-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,10,13,18-пентазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-17-ил]карбамата (42 мг, 70%) в виде коричневого масла.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,89 (s, 1H), 8,51 (d,  $J=16,1$  Гц, 1H), 7,42-7,27 (m, 5H), 4,73 (d,  $J=11,2$  Гц, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,14 (s, 1H), 4,02 (d,  $J=13,9$  Гц, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,14 (d,  $J=2,2$  Гц, 2H), 3,03 (d,  $J=40,3$  Гц, 3H), 2,92-2,78 (m, 2H), 2,69-2,58 (m, 3H), 1,51-1,39 (m, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 658,2338, обнаруженное 659,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 0,74 минуты (способ R LC).

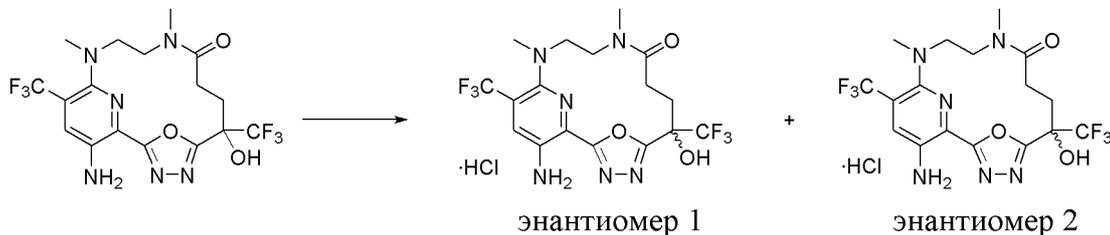
**Стадия 4. 17-Амино-6-гидрокси-10,13-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,10,13,18-пентазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-9-он**



[00529] К раствору *трет*-бутил-*N*-[6-бензилокси-10,13-диметил-9-оксо-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,10,13,18-пентазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-17-ил]карбамата (40 мг, 0,06074 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли Pd/C (35 мг, 10% вес/вес, 0,03289 ммоль) и оснащали 3-канальным запорным краном и баллоном с водородом. Три раза реакционную смесь подвергали действию вакуума и обратно заполняли газообразным азотом, затем подвергали действию вакуума. Колбу заполняли газообразным водородом из баллона и перемешивали смесь в течение 15 ч. Смесь подвергали действию вакуума и обратно заполняли газообразным азотом три раза, затем разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и высушивали под вакуумом с получением 30 мг *трет*-бутил-*N*-[6-гидрокси-10,13-диметил-9-оксо-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,10,13,18-пентазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-17-ил]карбамата в виде коричневого масла. Данный материал растворяли в смеси 1:4 предварительно полученного раствора TFA (100 мкл, 1,298 ммоль) и дихлорметана (400 мкл) и перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Растворители удаляли и высушивали под вакуумом с получением 17-амино-6-гидрокси-10,13-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,10,13,18-пентазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-9-она (25 мг, 88%) в виде коричневого масла. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 468,13446, обнаруженное 469,0 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 0,58 минуты (способ S LC).

**Стадия 5. 17-Амино-6-гидрокси-10,13-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-**

окса-3,4,10,13,18-пентазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-9-он (энантиомер 1) (гидрохлоридная соль) (соединение 43) и 17-амино-6-гидрокси-10,13-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,10,13,18-пентазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-9-он (энантиомер 2) (гидрохлоридная соль) (соединение 44)

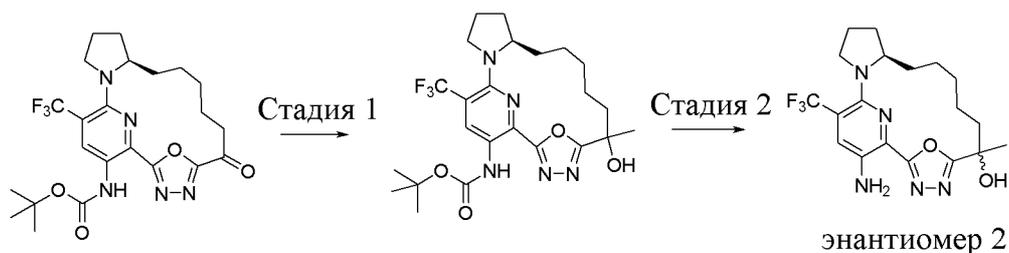


[00530] Рацемическую смесь 17-амино-6-гидрокси-10,13-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,10,13,18-пентазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-9-она (20 мг, 0,0427 ммоль) (~23 мг/мл в MeOH) очищали путем хиральной SFC с применением колонки ChiralCel OJ-3 (250 × 10 мм, размер частиц 5 мкм) с применением 12% метанола в подвижной фазе из CO<sub>2</sub> на протяжении 5 минут (скорость потока=10 мл/мин., температура колонки=35°C). Данные условия обеспечивали получение 2 энантиомерных продуктов, описанных ниже.

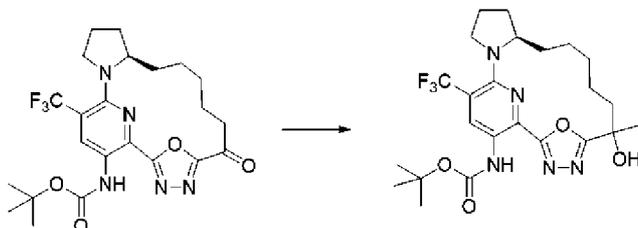
[00531] Продукт с пиком 1 концентрировали с получением 17-амино-6-гидрокси-10,13-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,10,13,18-пентазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-9-она (энантиомера 1) (гидрохлоридной соли) (1,8 мг, 17%) в виде вязкого коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,74-7,66 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,01 (ddd, *J*=13,5, 10,0, 4,3 Гц, 2H), 3,73 (t, *J*=4,4 Гц, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,78 (d, *J*=4,1 Гц, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,59 (d, *J*=6,1 Гц, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 468,13446, обнаруженное 469,09 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,5 минуты (способ A LC).

[00532] Продукт с пиком 2 концентрировали с получением 17-амино-6-гидрокси-10,13-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,10,13,18-пентазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-9-она (энантиомера 2) (гидрохлоридной соли) (2,3 мг, 21%) в виде вязкого коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,69 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,02 (dq, *J*=10,1, 6,1, 5,4 Гц, 2H), 3,71 (d, *J*=10,2 Гц, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,80 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 2,63 (d, *J*=6,9 Гц, 3H), 2,58 (d, *J*=9,1 Гц, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 468,13446, обнаруженное 469,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,5 минуты (способ A LC).

**Пример 26. Получение (12*R*)-20-амино-6-метил-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 45)**

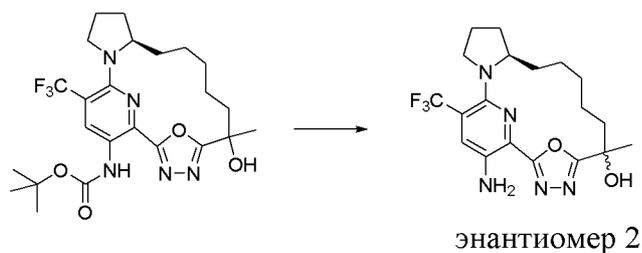


**Стадия 1.** *трет*-Бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-6-метил-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамат



[00533] Раствор *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-оксо-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамата (30 мг, 0,06055 ммоль) в THF (605,4 мкл) охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ , затем по каплям добавляли MeMgCl (60,53 мкл, 3 М, 0,1816 ммоль) в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили с помощью 1 М HCl и затем экстрагировали с помощью этилацетата ( $2 \times 30$  мл). Органические слои объединяли и промывали с помощью солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (12-г колонка) с применением градиента от 0% до 40% этилацетата в гексанах, что обеспечивало получение *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-6-метил-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамата (20 мг, 65%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 511,24063, обнаруженное 512,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 0,82 минуты (способ R LC).

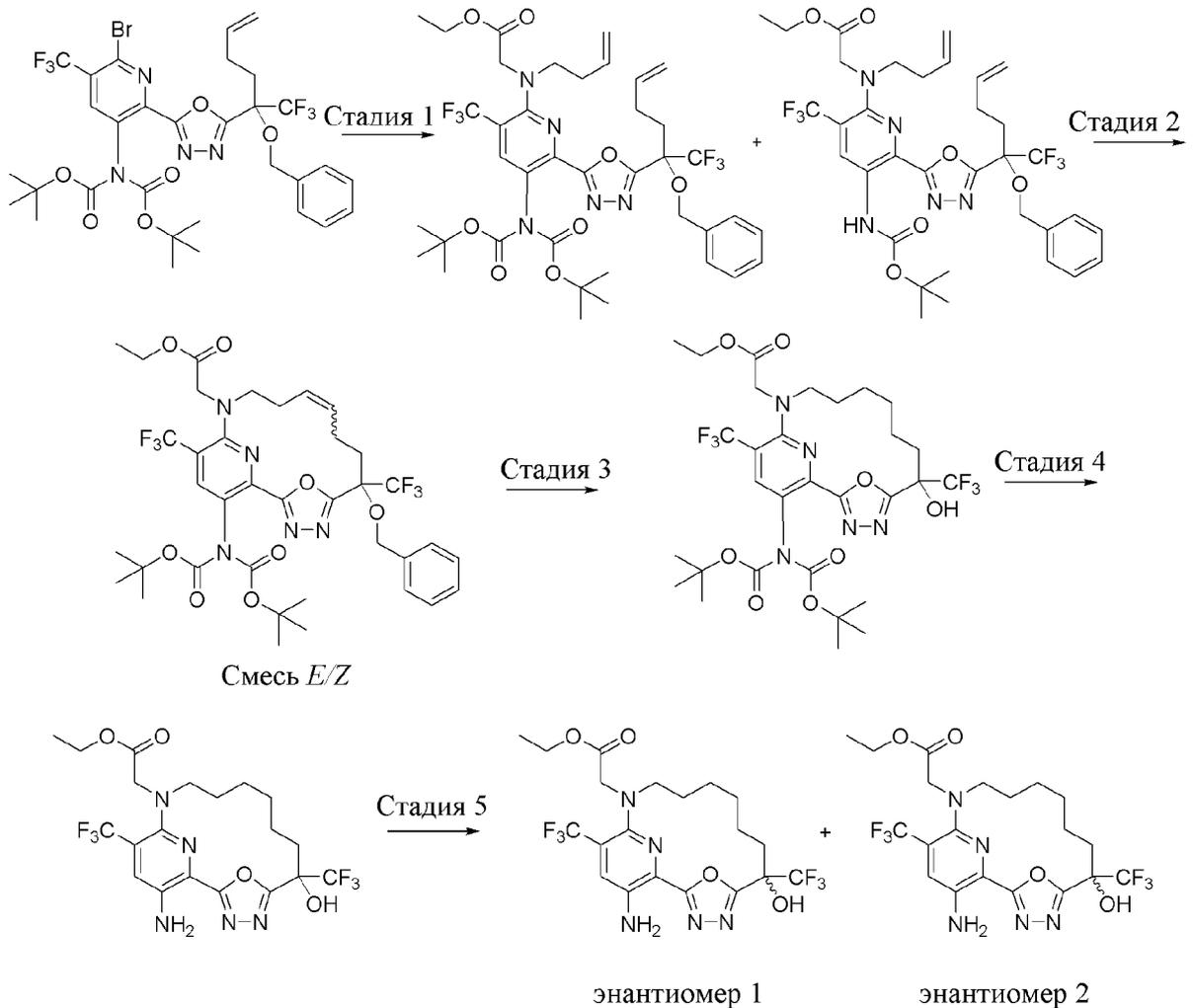
**Стадия 2.** (12*R*)-20-Амино-6-метил-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 45)



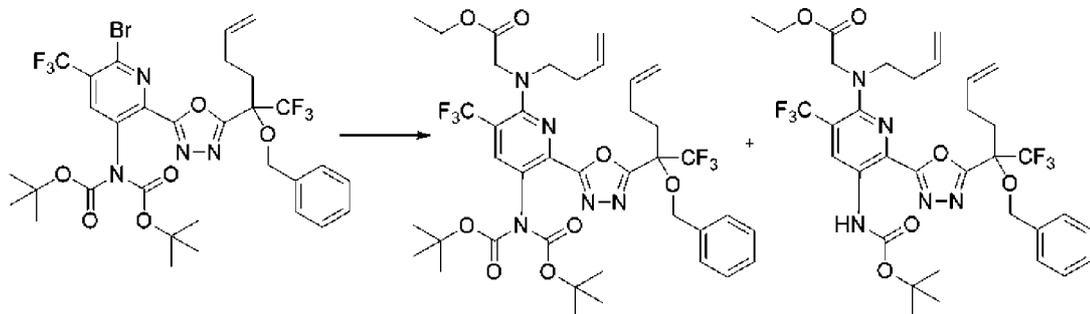
[00534] К раствору *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-6-метил-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамата (20 мг, 0,0391 ммоль) в DCM (342,4 мкл) добавляли TFA (150,3 мкл, 1,951

ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, затем растворяли в DCM, промывали с помощью насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и органический слой концентрировали с получением желтого твердого вещества. Данное твердое вещество очищали путем способа SFC с нормальной фазой с применением колонки ChiralPak IG (250 × 10 мм, размер частиц 5 мкм) с применением 40% метанола (+ 20 мМ  $\text{NH}_3$ ) в подвижной фазе из  $\text{CO}_2$  на протяжении 5 минут (скорость потока=10 мл/мин., температура колонки=35°C), что обеспечивало получение в качестве элюируемого вторым энантиомера (12*R*)-20-амино-6-метил-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (1,6 мг, 10%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,47 (s, 1H), 4,06 (q,  $J=8,6$  Гц, 1H), 3,68 (d,  $J=8,9$  Гц, 1H), 3,44 (t,  $J=9,2$  Гц, 1H), 2,64-2,50 (m, 1H), 2,23 (ddd,  $J=14,5, 10,6, 3,5$  Гц, 2H), 2,02 (s, 2H), 1,90 (ddd,  $J=14,4, 10,3, 6,8$  Гц, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,73-1,62 (m, 3H), 1,62-1,43 (m, 4H) ppm. Два способных к обмену протона в  $\text{NH}_2$  и один способный к обмену протон в OH не наблюдали в протонном ЯМР. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 411,1882, обнаруженное 412,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,95 минуты (способ A LC).

**Пример 27. Получение этил-2-[17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-13-ил]ацетата (энантиомера 1) (соединения 46) и этил-2-[17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-13-ил]ацетата (энантиомера 2) (соединения 47)**



**Стадия 1.** Этил-2-[[6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-3-(трифторметил)-2-пиридил]-бут-3-енил-амино]ацетат и этил-2-[[6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(трифторметил)-2-пиридил]-бут-3-енил-амино]ацетат

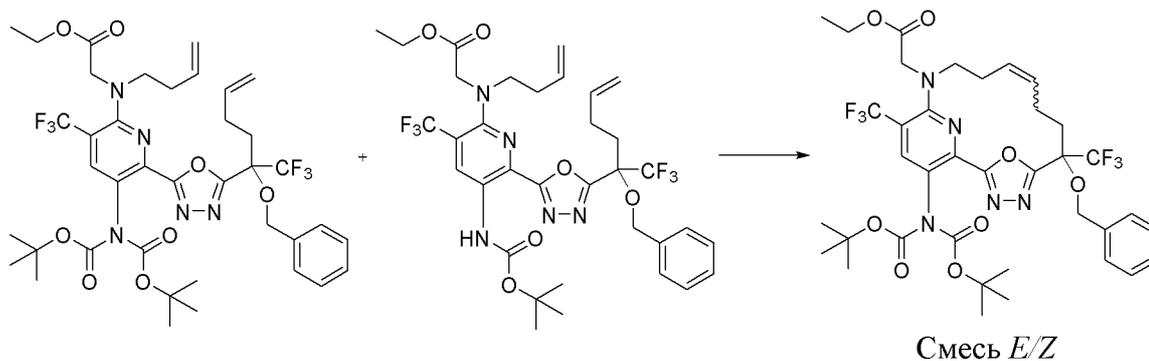


[00535] В 250-мл герметизированном сосуде этил-2-(бут-3-ениламино)ацетат (1 г, 6,361 ммоль), DIEA (1,5 мл, 8,612 ммоль) и *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-трет-бутоксикарбонилкарбамат (860 мг, 1,144 ммоль) объединяли в ацетонитриле (25 мл) и смесь нагревали при 90°C в течение 48 часов. Реакционную смесь охлаждали до

комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 120 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 40% этилацетата в гексанах с получением этил-2-[[6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-3-(трифторметил)-2-пиридил]-бут-3-ениламино]ацетата (245 мг, 26%) в виде желтой пены. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 827,3329, обнаруженное 828,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,88 минуты (способ M LC).

[00536] Также выделяли моно-вос-продукт из колонки с силикагелем, этил-2-[[6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(трифторметил)-2-пиридил]-бут-3-ениламино]ацетат (116 мг, 14%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 727,28046, обнаруженное 728,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,09 минуты (способ M LC).

**Стадия 2. Этил-2-[6-бензилокси-17-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-13-ил]ацетат (смесь *E/Z*)**



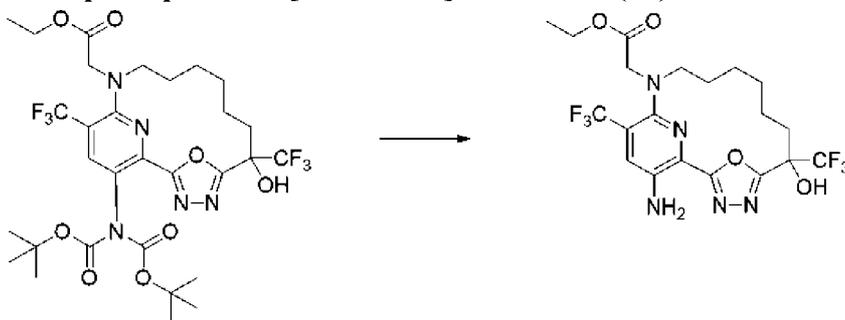
[00537] В 500-мл круглодонной 3-горлой колбе непрерывно дегазируемый посредством азотопровода раствор катализатора Чжана 1В (110 мг, 0,1499 ммоль) в DCE (250 мл) нагревали до 50°C в атмосфере азота. Затем раствор этил-2-[[6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-3-(трифторметил)-2-пиридил]-бут-3-ениламино]ацетата (355 мг, 0,4288 ммоль) и этил-2-[[6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(трифторметил)-2-пиридил]-бут-3-ениламино]ацетата (156 мг, 0,2144 ммоль) в DCE (30 мл) добавляли по каплям с помощью шприца. Полученную смесь нагревали при 75°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 50% этилацетата в гексанах, что обеспечивало получение этил-2-[6-бензилокси-17-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-13-ил]ацетата (смесь *E/Z*) (314 мг, 92%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,31 (s, 1H), 7,39-7,25 (m, 5H), 5,61 (q, *J*=8,1 Гц, 1H), 5,41 (q, *J*=8,5 Гц, 1H), 4,76

(d,  $J=11,2$  Гц, 1H), 4,69 (d,  $J=11,2$  Гц, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,13 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,60 (d,  $J=11,8$  Гц, 1H), 3,49 (t,  $J=12,7$  Гц, 1H), 2,71-2,52 (m, 3H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,33-2,23 (m, 1H), 1,33 (s, 9H), 1,28 (s, 9H), 1,26-1,21 (m, 1H), 1,18 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 799,3016, обнаруженное 800,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,69 минуты (способ М LC).

**Стадия 3. Этил-2-[17-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-13-ил]ацетат**  
 Смесь *E/Z*

[00538] Раствор этил-2-[6-бензилокси-17-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-13-ил]ацетата (смесь *E/Z*) (310 мг, 0,3876 ммоль) в AcOH (5 мл) и этилацетате (5 мл) продували азотом. Затем добавляли Pd/C (64 мг, 10% вес/вес, 0,06014 ммоль). Смесь дегазировали азотом в течение 5 минут, затем продували с помощью баллона, заполненного газообразным водородом. Смесь перемешивали при 1 атм. водорода в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество Pd/C (350 мг, 10% вес/вес, 0,3289 ммоль) и перемешивали в течение еще 3 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали ацетонитрилом, этилацетатом и затем фильтрат концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 40 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением этил-2-[17-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-13-ил]ацетата (228 мг, 83%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  8,27 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,35 (d,  $J=2,8$  Гц, 2H), 4,11 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,65-3,49 (m, 2H), 2,23-2,08 (m, 2H), 1,85 (td,  $J=10,2, 9,2, 4,2$  Гц, 1H), 1,73-1,55 (m, 3H), 1,55-1,38 (m, 4H), 1,35 (s, 9H), 1,27 (s, 9H), 1,16 (d,  $J=7,1$  Гц, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 711,27026, обнаруженное 712,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,16 минуты (способ М LC).

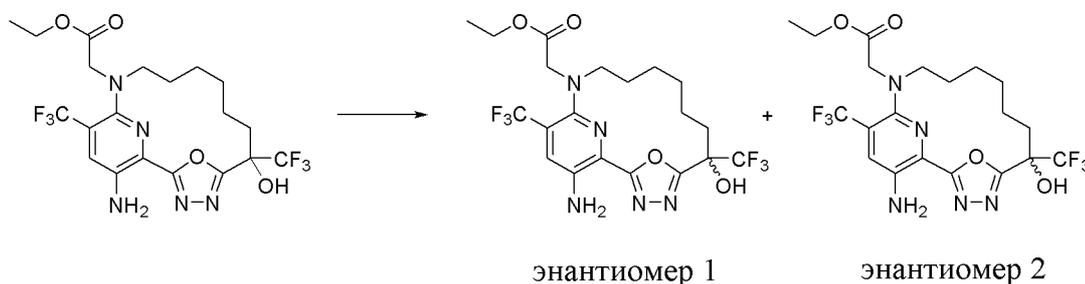
**Стадия 4. Этил-2-[17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-13-ил]ацетат**



[00539] К раствору этил-2-[17-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-13-ил]ацетата (56 мг, 0,07869 ммоль) в DCM (1,5 мл) добавляли TFA (250 мкл, 3,245 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь выпаривали до сухого состояния, затем разбавляли простым эфиром и

концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 4 грамма) с применением градиента от 100% гексанов до 80% этилацетата в гексанах с получением этил-2-[17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-13-ил]ацетата (26,8 мг, 67%) ppm в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 511,16544, обнаруженное 512,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,93 минуты (способ А LC).

**Стадия 5. Этил-2-[17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-13-ил]ацетат (энантиомер 1) (соединение 46) и этил-2-[17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-13-ил]ацетат (энантиомер 2) (соединение 47)**



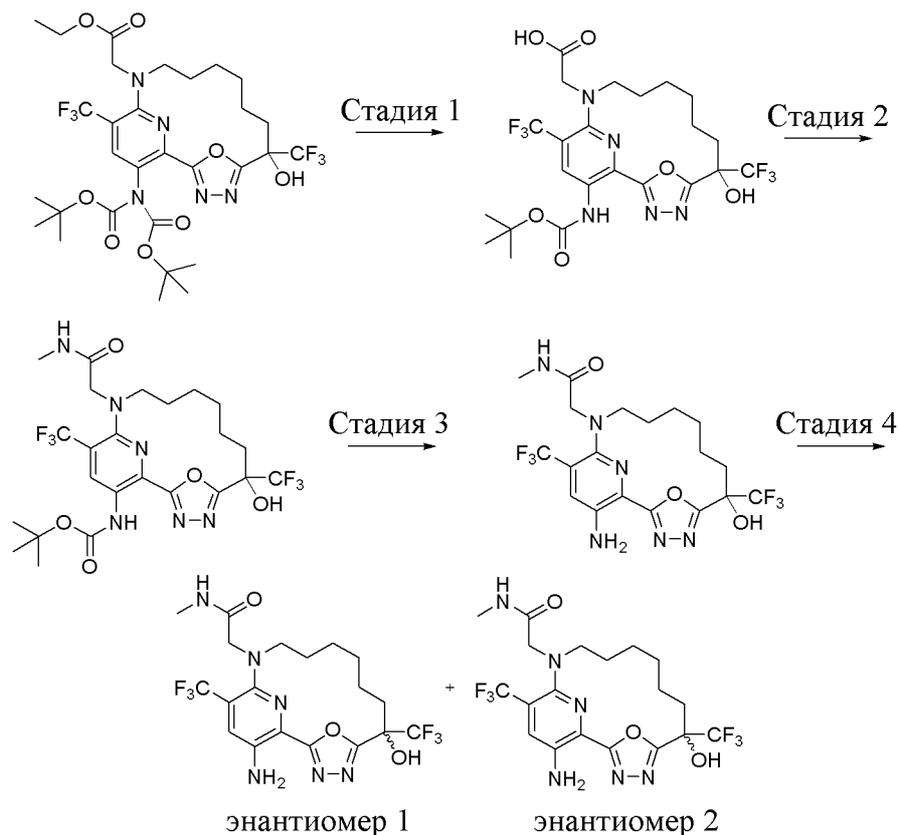
[00540] Рацемический этил-2-[17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-13-ил]ацетат (26,8 мг, 0,05240 ммоль) очищали путем хиральной SFC с применением колонки LUX-4 (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex, и при элюировании с 14% MeOH (+ 20 mM NH<sub>3</sub>) / 86% CO<sub>2</sub>, что обеспечивало получение двух отдельных энантиомерных продуктов.

[00541] Элюируемый первым энантиомер дополнительно очищали путем препаративной HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 1% до 99% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) на протяжении 15 минут с получением этил-2-[17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-13-ил]ацетата (энантиомера 1) (11,4 мг, 84%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,69 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,30 (s, 2H), 4,13-4,03 (m, 4H), 3,42-3,32 (m, 2H), 2,14 (t, *J*=7,3 Гц, 2H), 1,91 (dt, *J*=12,8, 6,1 Гц, 1H), 1,59 (ddd, *J*=25,0, 17,2, 9,1 Гц, 4H), 1,47 (q, *J*=7,6, 6,1 Гц, 1H), 1,36 (q, *J*=8,2, 7,0 Гц, 2H), 1,14 (t, *J*=7,1 Гц, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 511,16544, обнаруженное 512,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,93 минуты (способ А LC).

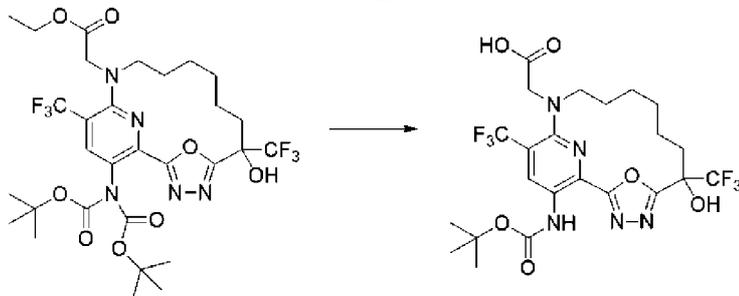
[00542] Элюируемый вторым энантиомер дополнительно очищали путем препаративной HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 1% до 99% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) на протяжении 15 минут с получением этил-2-[17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-13-ил]ацетата (энантиомера 2) (11,1 мг, 82%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,70 (s,

1H), 7,59 (s, 1H), 6,30 (s, 2H), 4,13-4,03 (m, 4H), 3,44-3,32 (m, 2H), 2,14 (t,  $J=7,4$  Гц, 2H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,59 (tt,  $J=16,8, 8,1$  Гц, 4H), 1,50-1,43 (m, 1H), 1,43-1,32 (m, 2H), 1,14 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 511,16544, обнаруженное 512,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,93 минуты (способ А LC).

**Пример 28.** Получение 2-[17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-13-ил]-*N*-метилацетамида (энантиомера 1) (соединения 48) и 2-[17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-13-ил]-*N*-метилацетамида (энантиомера 2) (соединения 49)



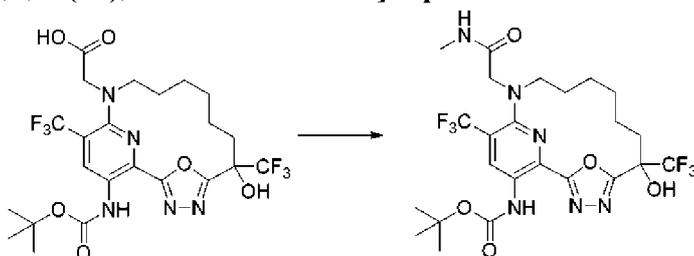
**Стадия 1.** 2-[17-(*трет*-Бутоксикарбониламино)-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-13-ил]уксусная кислота



[00543] К раствору этил-2-[17-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-13-ил]ацетата (72 мг, 0,1012 ммоль) в THF (900 мкл) добавляли

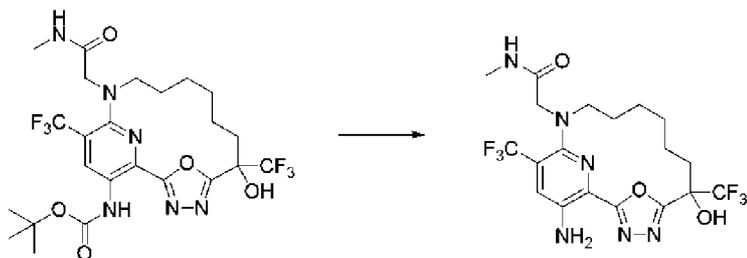
метанол (900 мкл) и воду (630 мкл), затем гидроксид лития (11,3 мг, 0,4719 ммоль). Смесь перемешивали с нагреванием при 65°C в течение 4 ч. THF и метанол удаляли при пониженном давлении и затем добавляли 10 мл водного HCl (10%) для подкисления до pH ~ 4 и продукт экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 5 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (1 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал затем очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 4 грамма) с применением градиента от 100% гексанов до 80% этилацетата в гексанах с получением остатка, который помещали в условия вакуума на 2 часа с получением 2-[17-(*трет*-бутоксикарбониламино)-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-13-ил]уксусной кислоты (51 мг, 86%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 583,1865, обнаруженное 584,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,41 минуты (способ J LC).

**Стадия 2. *трет*-Бутил-*N*-[6-гидрокси-13-[2-(метиламино)-2-оксо-этил]-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-17-ил]карбамат**



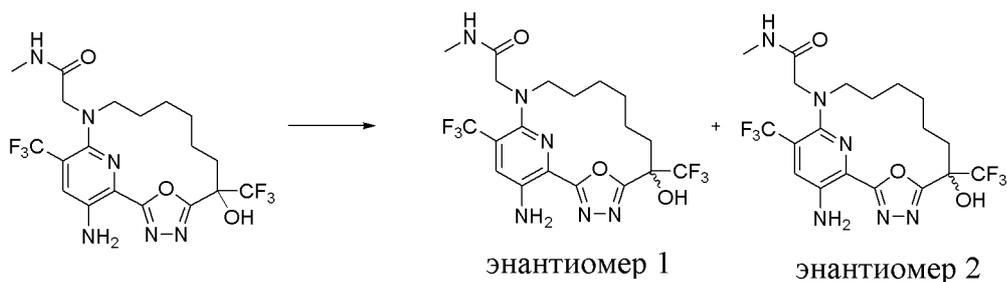
[00544] К раствору 2-[17-(*трет*-бутоксикарбониламино)-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-13-ил]уксусной кислоты (51 мг, 0,08741 ммоль) в NMP (1 мл) при комнатной температуре добавляли метиламин (гидрохлоридную соль) (15 мг, 0,2222 ммоль) и DIEA (125 мкл, 0,7176 ммоль), затем HATU (42 мг, 0,1105 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Органический материал экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный материал затем очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 12 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 80% этилацетата в гексанах (соединение элюируется при 60% этилацетата) с получением желтого остатка, который помещали в условия вакуума на 2 часа с получением *трет*-бутил-*N*-[6-гидрокси-13-[2-(метиламино)-2-оксо-этил]-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-17-ил]карбамата (43,7 мг, 84%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 596,2182, обнаруженное 597,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,31 минуты (способ M LC).

**Стадия 3. 2-[17-Амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-13-ил]-*N*-**

**метилацетамид**

[00545] Растворяли *трет*-бутил-*N*-[6-гидрокси-13-[2-(метиламино)-2-оксо-этил]-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-17-ил]карбамат (43 мг, 0,07208 ммоль) в дихлорметане (2 мл) и к смеси добавляли TFA (150 мкл, 1,947 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 час реакция завершилась. Смесь выпаривали до сухого состояния, затем разбавляли простым эфиром и повторно концентрировали. Неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 12 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата (соединение элюируется при 85% этилацетата) с получением желтого остатка, который затем помещали в условия вакуума на 2 часа, с получением 2-[17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-13-ил]-*N*-метилацетамида (30,6 мг, 86%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 496,16577, обнаруженное 497,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,46 минуты (способ A LC).

**Стадия 4. 2-[17-Амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-13-ил]-*N*-метилацетамид (энантиомер 1) (соединение 48) и 2-[17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-13-ил]-*N*-метилацетамид (энантиомер 2) (соединение 49)**

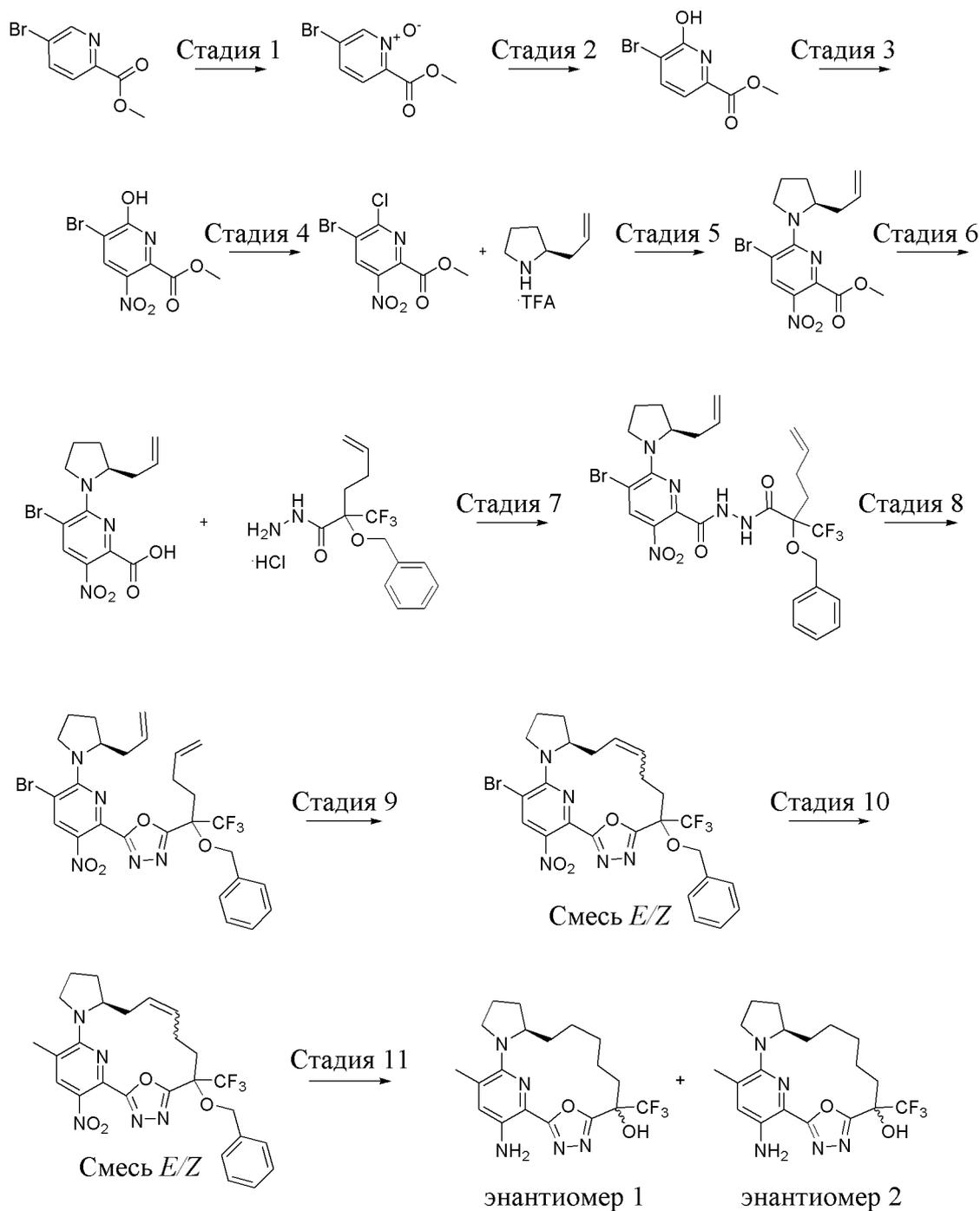


[00546] Рацемический 2-[17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-13-ил]-*N*-метилацетамид (30,6 мг, 0,06164 ммоль) подвергали способу SFC с нормальной фазой с применением колонки ChiralPak IG (250 × 10 мм, размер частиц 5 мкм) с применением 22% метанола (20 mM NH<sub>3</sub>) в подвижной фазе из CO<sub>2</sub> на протяжении 5 минут (скорость потока=5 мл/мин., температура колонки=35°C). Данные условия обеспечивали получение 2 энантиомерных продуктов, описанных ниже.

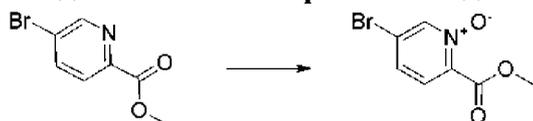
[00547] Элюируемый первым энантиомер обеспечивал получение 2-[17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-13-ил]-*N*-метилацетамида (энантиомера 1) (10,3 мг, 67%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,73 (d,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,33 (s, 2H), 3,78-3,67 (m, 2H), 3,23 (ddd,  $J=15,2, 11,4, 3,9$  Гц, 2H), 2,62 (d,  $J=4,5$  Гц, 3H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,91 (d,  $J=13,3$  Гц, 1H), 1,58 (dq,  $J=19,3, 10,5, 9,3$  Гц, 4H), 1,48 (d,  $J=7,1$  Гц, 1H), 1,37 (s, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 496,16577, обнаруженное 497,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,45 минуты (способ A LC).

[00548] Элюируемый вторым энантиомер обеспечивал получение 2-[17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-13-ил]-*N*-метилацетамида (энантиомера 2) (11,2 мг, 72%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,73 (d,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,33 (s, 2H), 3,78-3,67 (m, 2H), 3,23 (ddt,  $J=19,5, 12,8, 5,8$  Гц, 2H), 2,62 (d,  $J=4,5$  Гц, 3H), 2,14 (q,  $J=5,8, 4,9$  Гц, 2H), 1,90 (s, 1H), 1,58 (dq,  $J=28,5, 11,4, 10,0$  Гц, 4H), 1,48 (d,  $J=6,9$  Гц, 1H), 1,37 (s, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 496,16577, обнаруженное 497,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,45 минуты (способ A LC).

**Пример 29. Получение (12*R*)-20-амино-18-метил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 50) и (12*R*)-20-амино-18-метил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 51)**



### Стадия 1. Метил-5-бром-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксилат



[00549] Трифторуксусный ангидрид (41,869 г, 28,1 мл, 199,35 ммоль) добавляли по каплям к метил-5-бромпиридин-2-карбоксилату (21,5 г, 99,522 ммоль) и пероксигидрату мочевины (20 г, 212,61 ммоль) в ацетонитриле (140 мл) при 0°C при поддержании температуры на уровне ниже 10°C. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь выливали в 0,5 н. водный раствор хлороводородной кислоты (200 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 × 100 мл).

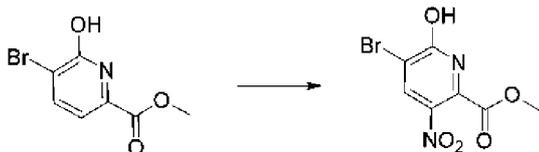
Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-5-бром-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксилата (26,2 г, 98%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,65 (s, 1H), 7,85-7,69 (m, 2H), 4,00 (s, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 230,9531, обнаруженное 232,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,05 минуты (способ E LC).

### Стадия 2. Метил-5-бром-6-гидрокси-1-оксидопиридин-2-карбоксилат



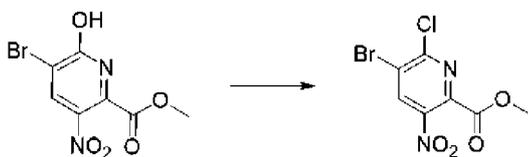
[00550] Трифторуксусный ангидрид (298,00 г, 200 мл, 1,4188 моль) добавляли по каплям к смеси метил-5-бром-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксилата (40 г, 151,70 ммоль) в DMF (240 мл) при 0°C на протяжении 1 часа (температуру следует поддерживать ниже 10°C) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением избытка трифторуксусной кислоты. Остаточный раствор DMF постепенно выливали в перемешиваемую воду (1,5 л), которую охлаждали при 0°C на протяжении 30 минут. Твердый осадок собирали путем фильтрования и затем промывали с помощью воды (400 мл). Твердое вещество высушивали с помощью лиофилизации с получением в виде белого твердого вещества метил-5-бром-6-гидрокси-1-оксидопиридин-2-карбоксилата (27,2 г, 77%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  10,27 (br. s., 1H), 7,89 (d,  $J=7,3$  Гц, 1H), 6,88 (d,  $J=7,3$  Гц, 1H), 3,99 (s, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 230,9531, обнаруженное 232,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,31 минуты (способ E LC).

### Стадия 3. Метил-5-бром-6-гидрокси-3-нитропиридин-2-карбоксилат



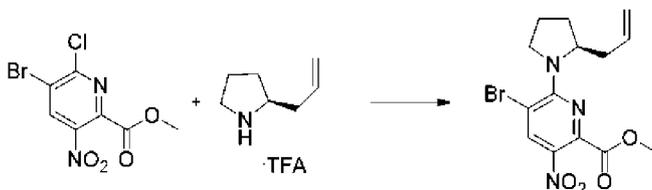
[00551] К раствору метил-5-бром-6-гидрокси-1-оксидопиридин-2-карбоксилата (10,9 г, 46,976 ммоль) в серной кислоте (65 мл), охлажденному в ледяной бане, добавляли по каплям азотную кислоту (4,2280 г, 4 мл, 46,968 ммоль). Через 5 мин. ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение ночи. Добавляли азотную кислоту (528,5 мг, 0,5 мл, 5,871 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и добавляли в ледяную воду (500 мл). Полученный осадок собирали путем фильтрования, ополаскивали дополнительно с помощью воды и высушивали с получением метил-5-бром-6-гидрокси-3-нитропиридин-2-карбоксилата (8,15 г, 58%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  10,29-9,81 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 4,07 (s, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 275,93817, обнаруженное 277,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,55 минуты (способ E LC).

### Стадия 4. Метил-5-бром-6-хлор-3-нитропиридин-2-карбоксилат



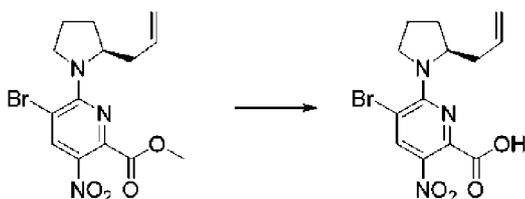
[00552] Смесь метил-5-бром-6-гидрокси-3-нитропиридин-2-карбоксилата (7,5 г, 26,802 ммоль) и фенилдихлорфосфата (32,476 г, 23 мл, 153,93 ммоль) нагревали при 170°C в течение 90 минут. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом (350 мл) и промывали солевым раствором (350 мл). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (330-г колонка) с применением градиента от 0% до 20% этилацетата в гептанах с получением метил-5-бром-6-хлор-3-нитропиридин-2-карбоксилата (7 г, 87%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 293,9043, обнаруженное 294,9 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,93 минуты (способ E LC).

**Стадия 5. Метил-6-[(2S)-2-аллилпирролидин-1-ил]-5-бром-3-нитропиридин-2-карбоксилат**



[00553] К раствору метил-5-бром-6-хлор-3-нитропиридин-2-карбоксилата (25 г, 84,61 ммоль) и (2S)-2-аллилпирролидина (трифторацетатной соли) (31 г, 107,37 ммоль) в ацетонитриле (250 мл) добавляли DIEA (75,684 г, 102 мл, 585,59 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток разбавляли этилацетатом (500 мл) и промывали с помощью солевого раствора (2 × 200 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле при элюировании с градиентом от 0% до 35% EtOAc в гексанах с получением метил-6-[(2S)-2-аллилпирролидин-1-ил]-5-бром-3-нитропиридин-2-карбоксилата (22,01 г, 69%) в виде коричневого масла. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 369,0324, обнаруженное 370,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,9 минуты (способ G LC).

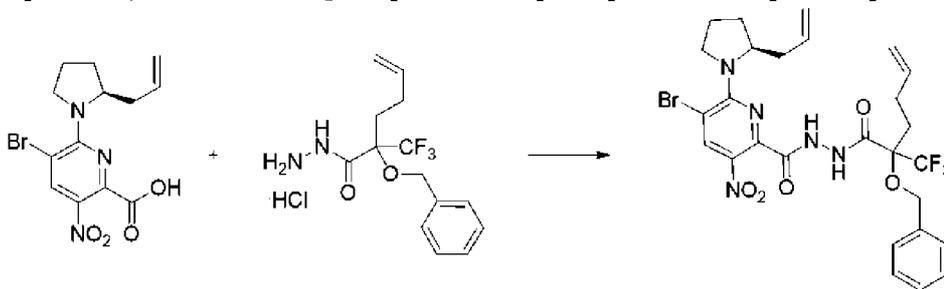
**Стадия 6. 6-[(2S)-2-Аллилпирролидин-1-ил]-5-бром-3-нитропиридин-2-карбоновая кислота**



[00554] К раствору метил-6-[(2S)-2-аллилпирролидин-1-ил]-5-бром-3-нитропиридин-2-карбоксилата (1,4 г, 3,5511 ммоль) в тетрагидрофуране (7 мл) добавляли

раствор LiOH (400 мг, 9,5321 ммоль) в воде (7 мл). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 часов. Растворитель выпаривали, затем разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (50 мл) и подкисляли с помощью 1 н. HCl (pH 3). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл) и объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-5-бром-3-нитропиридин-2-карбоновой кислоты (1,34 г, 100%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,47 (s, 1H), 6,69-6,39 (m, 1H), 5,88-5,66 (m, 1H), 5,20-5,02 (m, 2H), 4,78-4,62 (m, 1H), 4,09-3,98 (m, 1H), 3,93-3,81 (m, 1H), 2,65-2,52 (m, 1H), 2,33-2,18 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 2H), 1,95-1,82 (m, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 355,01675, обнаруженное 356,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,96 минуты (способ E LC).

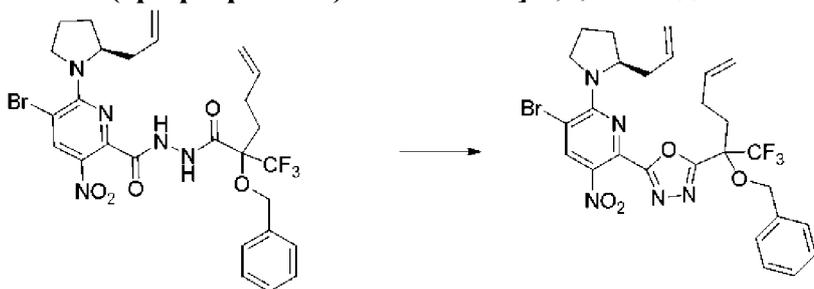
**Стадия 7. 6-[(2*S*)-2-Аллилпирролидин-1-ил]-*N'*-[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-5-бром-3-нитропиридин-2-карбогидразид**



[00555] К раствору 6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-5-бром-3-нитропиридин-2-карбоновой кислоты (5,41 г, 14,232 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 мл) при комнатной температуре добавляли оксалилхлорид (2,5463 г, 1,75 мл, 20,061 ммоль), затем DMF (1,3 г, 1,3771 мл, 17,785 ммоль) по каплям. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. и добавляли по каплям раствор 2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразида (гидрохлоридной соли) (5,82 г, 17,181 ммоль) и DIPEA (2,8938 г, 3,9 мл, 22,390 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 мл) на протяжении 15 мин. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. и добавляли дополнительное количество DIPEA (222,60 мг, 0,3 мл, 1,7223 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин., охлаждали до 0°C и добавляли 5% водн. NaHCO<sub>3</sub> (200 мл). Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (120-г колонка) с применением градиента от 0% до 30% EtOAc в гептанах с получением 6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-*N'*-[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-5-бром-3-нитропиридин-2-карбогидразида (8,56 г, 94%) в виде желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,28 (d, *J*=6,2 Гц, 1H), 9,03 (t, *J*=6,5 Гц, 1H), 8,26 (d, *J*=1,2 Гц, 1H), 7,59-7,28 (m, 5H), 5,92-5,63 (m, 2H), 5,19-4,94 (m, 4H), 4,89-4,77 (m, 1H), 4,75-4,68 (m, 1H), 4,66-4,51 (m, 1H), 4,09-3,93 (m, 1H), 3,85-3,71 (m, 1H), 2,62-2,35 (m, 2H), 2,32-1,95 (m, 6H), 1,91-1,73 (m, 2H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -73,66 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 639,13043, обнаруженное 640,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,34 минуты (способ E LC).

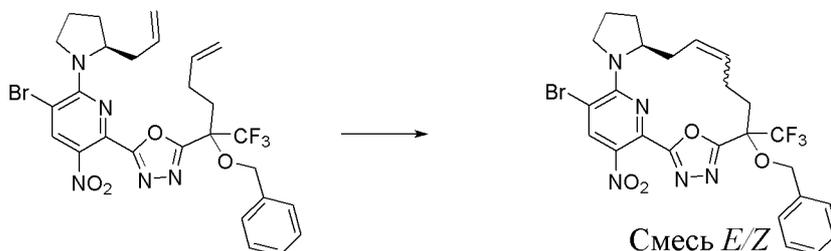
**Стадия 8. 2-[6-[(2*S*)-2-Аллилпирролидин-1-ил]-5-бром-3-нитро-2-пиридил]-5-[1-**

**бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол**



[00556] К раствору 6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-*N'*-[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-5-бром-3-нитропиридин-2-карбогидразида (13,3 г, 20,767 ммоль) и диизопропилэтиламина (8,0136 г, 10,8 мл, 62,004 ммоль) в ацетонитриле (340 мл) при 50°C добавляли порциями *n*-толуолсульфонилхлорид (4,15 г, 21,768 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 1,5 часа и охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате (125 мл), промывали с помощью 5% водного раствора NaHCO<sub>3</sub> (25 мл), воды (2 × 25 мл), солевого раствора (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Летучие вещества удаляли путем выпаривания при пониженном давлении и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (220-г колонка) с применением градиента от 0% до 15% этилацетата в гептанах, что обеспечивало получение 2-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-5-бром-3-нитро-2-пиридил]-5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазола (11,54 г, 89%) в виде красного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,56 (s, 1H), 7,49-7,27 (m, 5H), 5,91-5,58 (m, 2H), 5,23-4,89 (m, 4H), 4,79 (dd, *J*=10,6, 4,1 Гц, 1H), 4,72-4,54 (m, 2H), 4,13-3,95 (m, 1H), 3,94-3,76 (m, 1H), 2,69-1,62 (m, 10H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -73,13 (br. s., 3F), -73,26 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 621,1199, обнаруженное 622,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,69 минуты (способ E LC).

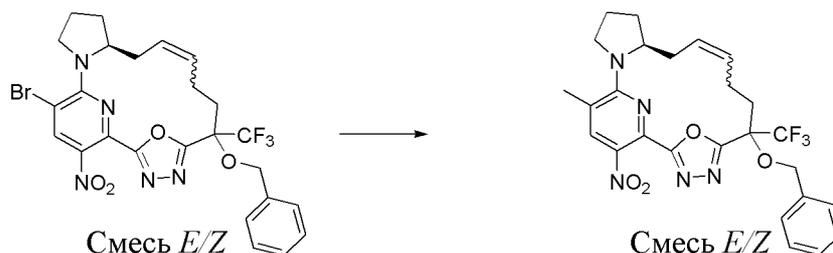
**Стадия 9. (12*S*)-6-(Бензилокси)-18-бром-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0<sub>12,16</sub>]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен (смесь *E/Z*)**



[00557] В высушенный в печи 1,0-л круглодонной колбе дегазированный раствор 2-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-5-бром-3-нитро-2-пиридил]-5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазола (1,9 г, 2,7259 ммоль) в дихлорэтаноле (475 мл) нагревали до 50°C в атмосфере азота. Затем добавляли катализатор Чжана 1В (300 мг, 0,4089 ммоль) двумя порциями на протяжении 15 минут. Полученную смесь нагревали при

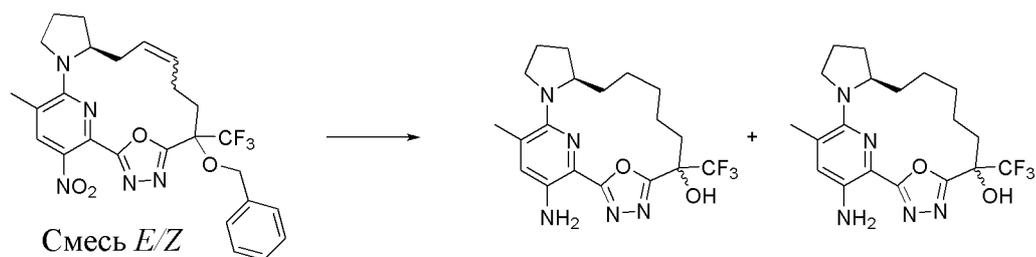
70°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (80-г колонка) с применением градиента от 0% до 20% этилацетата в гептанах, что обеспечивало получение (12*S*)-6-(бензилокси)-18-бром-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смесь *E/Z*) (1,2 г, 73%) в виде желтой пены. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 593,08856, обнаруженное 594,1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,48 минуты (способ E LC).

**Стадия 10. (12*S*)-6-(Бензилокси)-18-метил-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен (смесь *E/Z*)**



[00558] К раствору (12*S*)-6-(бензилокси)-18-бром-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смесь *E/Z*) (100 мг, 0,1682 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли метилбороновую кислоту (30 мг, 0,5012 ммоль), ацетат палладия(II) (5 мг, 0,0223 ммоль), Xantphos (30 мг, 0,0518 ммоль) и карбонат калия (70 мг, 0,5065 ммоль) и реакционную смесь продували азотом в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч., затем фильтровали через слой целита с промыванием с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (24-г колонка) с применением градиента от 0% до 25% этилацетата в гептане с получением (12*S*)-6-(бензилокси)-18-метил-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смесь *E/Z*) (62 мг, 70%) в виде желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,09 (s, 1H), 7,42-7,28 (m, 5H), 5,64-5,43 (m, 2H), 5,24 (d, *J*=10,9 Гц, 1H), 5,02-4,91 (m, 1H), 4,10-3,96 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,84-3,73 (m, 1H), 3,44-3,25 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,45-2,25 (m, 2H), 2,23-2,06 (m, 4H), 1,92-1,73 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -73,06 (s, 3F), -73,53 (br. s., 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 529,19366, обнаруженное 530,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,53 минуты (способ E LC).

**Стадия 11. (12*R*)-20-Амино-18-метил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 50) и (12*R*)-20-амино-18-метил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 51)**

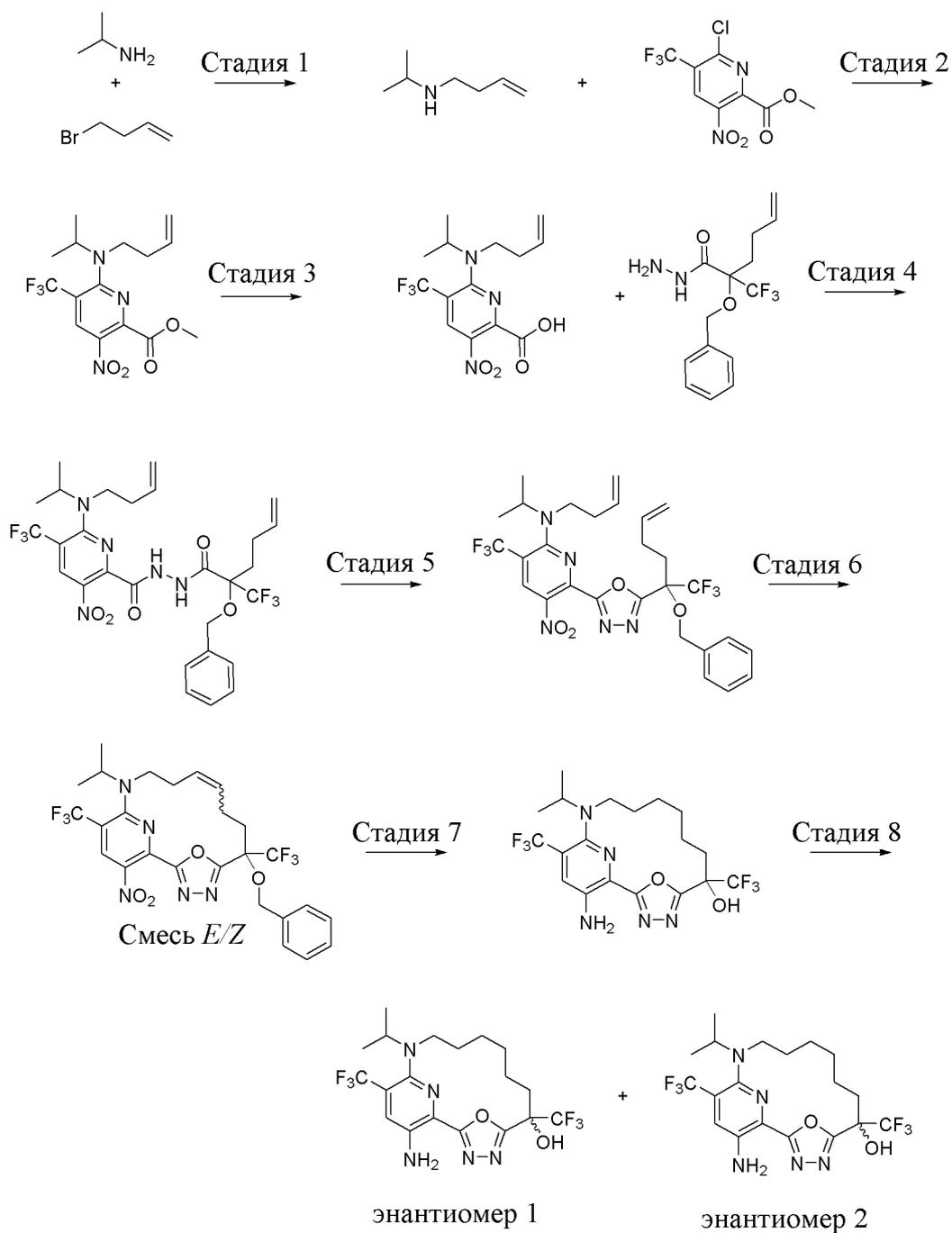


[00559] К раствору (12*S*)-6-(бензилокси)-18-метил-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (62 мг, 0,1171 ммоль) в метаноле (7 мл) добавляли 5% палладий на угле (37 мг, 0,0174 ммоль). Полученную смесь барботировали водородом в течение 5 мин. и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода из баллона в течение 4 часов. Добавляли дополнительное количество 5% палладия на угле (15 мг, 0,007 ммоль) и смесь перемешивали в течение еще двух часов в атмосфере водорода. Смесь фильтровали через слой целита с промыванием метанолом (25 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (24-г колонка) с применением градиента от 0% до 25% этилацетата в гептанах, что обеспечивало получение (12*R*)-20-амино-18-метил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (смеси диастереомеров) (8 мг, 15%) в виде желтого твердого вещества и в виде смеси диастереомеров. Данный материал дополнительно очищали путем хиральной SFC с применением колонки OD-H (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Chiral Technologies, и при элюировании с градиентом от 15% до 35% MeOH (+ 20 mM NH<sub>3</sub>) в CO<sub>2</sub> на протяжении 14,5 минуты, что обеспечивало получение двух отдельных энантиомерных продуктов.

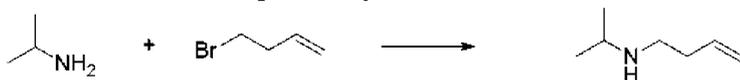
[00560] Элюируемый первым энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, (12*R*)-20-амино-18-метил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (3,7 мг, 56%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 411,1882, обнаруженное 412,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,99 минуты (способ D LC).

[00561] Элюируемый вторым энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, (12*R*)-20-амино-18-метил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (8,9 мг, 75%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 411,1882, обнаруженное 412,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,90 минуты (способ D LC).

**Пример 30. Получение 17-амино-13-изопропил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 52) и 17-амино-13-изопропил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 53)**



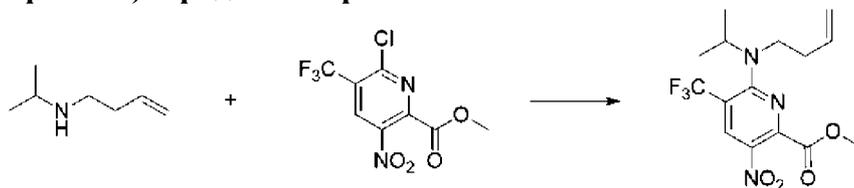
### Стадия 1. *N*-Изопропилбут-3-ен-1-амин



[00562] Смесь пропан-2-амина (44,032 г, 64 мл, 744,91 ммоль) и 4-бромбут-1-ена (10 г, 74,073 ммоль) нагревали в масляной бане при 42°C в течение 15,5 часа в темноте. Большую часть избытка изопропиламина отгоняли и полученный твердый остаток растворяли в воде (20 мл). Добавляли порциями гидроксид натрия (3,05 г, 76,256 ммоль), затем экстрагировали с помощью простого эфира (2 × 75 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении (температура бани ≤ 25°C, давление ≤ 250 торр) с получением в виде бледно-

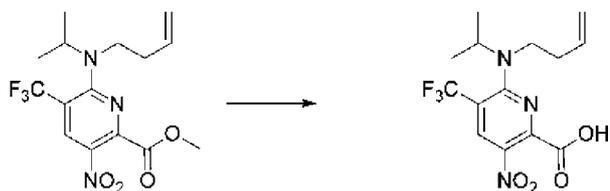
желтой жидкости *N*-изопропилбут-3-ен-1-амина (7,99 г, 83%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 5,78 (ddt, *J*=17,1, 10,2, 6,9 Гц, 1H), 5,16-4,99 (m, 2H), 4,85 (br. s., 1H), 2,86-2,72 (m, 1H), 2,66 (t, *J*=6,9 Гц, 2H), 2,25 (q, *J*=6,9 Гц, 2H), 1,05 (d, *J*=6,2 Гц, 6H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 113,12045, обнаруженное 114,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,34 минуты (способ E LC).

**Стадия 2. Метил-6-[бут-3-енил(изопропил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат**



[00563] К раствору метил-6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (2 г, 7,0280 ммоль) и *N*-изопропилбут-3-ен-1-амина (1,9 г, 10,406 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли диизопропилэтиламин (2,7454 г, 3,7 мл, 21,242 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток разбавляли с помощью этилацетата (75 мл) и промывали с помощью солевого раствора (2 × 50 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (80-г колонка) с применением градиента от 0% до 20% дихлорметана в гептане с получением метил-6-[бут-3-енил(изопропил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (1,85 г, 71%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,61 (s, 1H), 5,75 (dtd, *J*=14,6, 9,9, 7,0 Гц, 1H), 5,15-4,94 (m, 2H), 4,29 (m, *J*=6,5 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,56 (dd, *J*=8,2, 6,8 Гц, 2H), 2,31 (q, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,27 (d, *J*=6,5 Гц, 6H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -58,38 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 361,12494, обнаруженное 362,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,58 минуты (способ C LC).

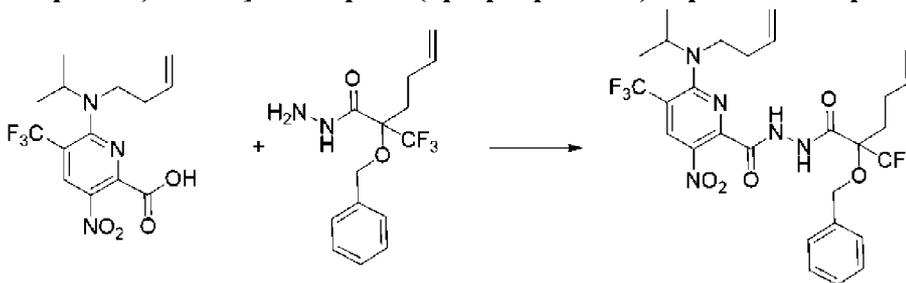
**Стадия 3. 6-[Бут-3-енил(изопропил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота**



[00564] К раствору метил-6-[бут-3-енил(изопропил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (1,75 г, 4,843 ммоль) в THF (20 мл) добавляли MeOH (20 мл) и воду (16,5 мл), затем гидроксид лития (500 мг, 20,88 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. THF и метанол удаляли при пониженном давлении и добавляли 10 мл 10% HCl с подкислением до pH ~ 4 и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при

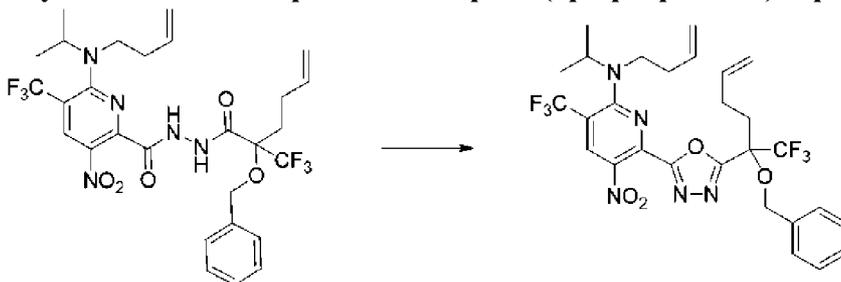
пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 120 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 80% этилацетата в гексанах с получением 6-[бут-3-енил(изопропил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (1,13 г, 67%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  14,25 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 5,76 (ddt,  $J=18,9, 9,5, 6,9$  Гц, 1H), 5,07-4,93 (m, 2H), 4,15 (h,  $J=6,6$  Гц, 1H), 3,55 (dd,  $J=8,3, 6,3$  Гц, 2H), 2,26 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,23 (d,  $J=6,5$  Гц, 6H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 347,10928, обнаруженное 348,2 (M+1) $^+$ ; время удерживания: 1,75 минуты (способ A LC).

**Стадия 4.  $N'$ -[2-Бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-6-[бут-3-енил(изопропил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразид**



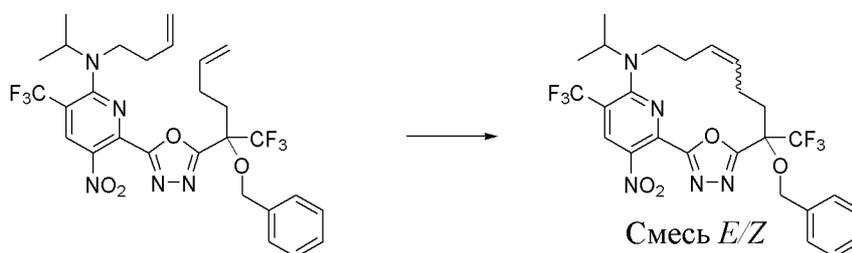
[00565] К раствору 6-[бут-3-енил(изопропил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (1,13 г, 3,254 ммоль) в NMP (20 мл) при 0°C добавляли 2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразид (1,1 г, 3,639 ммоль) и DIEA (2,75 мл, 15,79 ммоль), затем - HATU (1,35 г, 3,55 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием соевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 120 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 60% этилацетата в с получением  $N'$ -[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-6-[бут-3-енил(изопропил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (1,65 г, 80%) в виде желтой пены. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 631,22296, обнаруженное 632,2 (M+1) $^+$ ; время удерживания: 1,82 минуты (способ J LC).

**Стадия 5. 6-[5-[1-Бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]- $N$ -бут-3-енил- $N$ -изопропил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин**



[00566] Раствор *N*'-[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-6-[бут-3-енил(изопропил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (800 мг, 1,267 ммоль) и DIEA (675 мкл, 3,875 ммоль) в ацетонитриле (24 мл) нагревали при 50°C, затем добавляли одной порцией *n*-толуолсульфонилхлорид (340 мг, 1,783 ммоль) и нагревали при 70°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали и гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (50 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Органический материал экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 40% этилацетата в гексанах с получением 6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-бут-3-енил-*N*-изопропил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (686 мг, 88%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,79 (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 5H), 5,85 (ddt, *J*=16,8, 10,3, 6,4 Гц, 1H), 5,76-5,66 (m, 1H), 5,10 (dq, *J*=17,1, 1,6 Гц, 1H), 5,03-4,92 (m, 3H), 4,76 (d, *J*=10,9 Гц, 1H), 4,61 (d, *J*=10,8 Гц, 1H), 4,18 (h, *J*=6,5 Гц, 1H), 3,56 (dd, *J*=8,4, 6,2 Гц, 2H), 2,60-2,51 (m, 2H), 2,27 (q, *J*=7,1 Гц, 3H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,25 (d, *J*=6,5 Гц, 6H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 613,2124, обнаруженное 614,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,71 минуты (способ М LC).

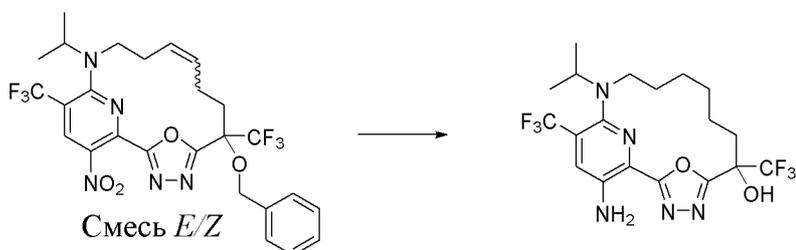
**Стадия 6. Бензилокси-13-изопропил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен (смесь *E/Z*)**



[00567] В 1-л круглодонной 3-горлой колбе непрерывно дегазируемый посредством азотопровода раствор катализатора Чжана 1В (205 мг, 0,2794 ммоль) в DCE (400 мл) нагревали при 50°C в атмосфере азота. Затем по каплям добавляли раствор 6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-бут-3-енил-*N*-изопропил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (682 мг, 1,112 ммоль) в DCE (40 мл) с помощью шприца. Полученную смесь нагревали при 75°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 50% этилацетата в гексанах с получением 6-бензилокси-13-изопропил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаена (смесь *E/Z*) (550 мг, 84%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,77 (d, *J*=14,6 Гц, 1H), 7,46-7,26 (m, 5H), 5,65-5,57 (m, 1H), 5,57-5,31 (m, 1H), 4,88-4,79 (m, 2H), 4,13 (tt, *J*=13,0, 6,5

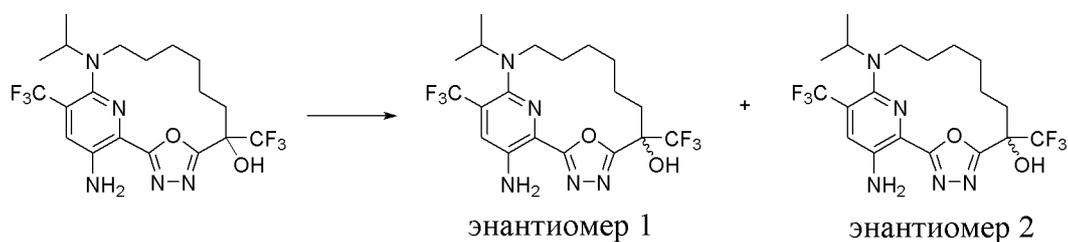
Гц, 1H), 3,55 (t,  $J=6,7$  Гц, 1H), 3,43 (t,  $J=8,5$  Гц, 1H), 2,39 (t,  $J=9,5$  Гц, 2H), 2,33 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 2,22 (q,  $J=9,4$ , 6,5 Гц, 2H), 2,09 (d,  $J=16,2$  Гц, 1H), 1,28 (q,  $J=7,0$  Гц, 6H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 585,1811, обнаруженное 586,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,46 минуты (способ MLC).

**Стадия 7. 17-Амино-13-изопропил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол**



[00568] Раствор 6-бензилокси-13-изопропил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаена (смесь *E/Z*) (550 мг, 0,9394 ммоль) в AcOH (8,5 мл) и этилацетате (8,5 мл) продували азотом и добавляли Pd/C (155 мг, 10% вес/вес, 0,1456 ммоль). Смесь дегазировали азотом в течение 5 минут, затем продували с помощью баллона, заполненного газообразным водородом. Смесь перемешивали при 1 атм. газообразного водорода в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество Pd/C (850 мг, 10% вес/вес, 0,7987 ммоль) и перемешивали в течение еще 3 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали ацетонитрилом и этилацетатом и фильтрат концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 40 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением 17-амино-13-изопропил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (349 мг, 79%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  7,72 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,34 (d,  $J=6,3$  Гц, 2H), 3,64 (p,  $J=6,6$  Гц, 1H), 3,17 (t,  $J=11,3$  Гц, 1H), 3,04 (d,  $J=11,8$  Гц, 1H), 2,12 (t,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,59 (d,  $J=12,5$  Гц, 1H), 1,54-1,37 (m, 6H), 1,09 (dd,  $J=9,0$ , 6,6 Гц, 6H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 467,1756, обнаруженное 468,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,16 минуты (способ ALC).

**Стадия 8. 17-Амино-13-изопропил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 52) и 17-амино-13-изопропил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 53)**



[00569] Рацемический 17-амино-13-изопропил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (349 мг, 0,7467 ммоль) очищали путем хиральной SFC с применением колонки LUX-4 (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex, и при элюировании с 8% MeOH (+ 20 mM NH<sub>3</sub>) / 92% CO<sub>2</sub>, что обеспечивало получение двух отдельных энантиомерных продуктов.

[00570] Элюируемый первым энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 17-амино-13-изопропил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (129,0 мг, 73%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,72 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,35 (s, 2H), 3,65 (p, *J*=6,6 Гц, 1H), 3,17 (t, *J*=10,5 Гц, 1H), 3,11-3,01 (m, 1H), 2,12 (t, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,66 (d, *J*=11,2 Гц, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H), 1,52-1,28 (m, 6H), 1,09 (dd, *J*=8,8, 6,6 Гц, 6H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 467,1756, обнаруженное 468,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,16 минуты (способ А LC).

[00571] Элюируемый вторым энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 17-амино-13-изопропил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (132,6 мг, 75%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,72 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,34 (d, *J*=6,3 Гц, 2H), 3,64 (p, *J*=6,6 Гц, 1H), 3,20-3,12 (m, 1H), 3,04 (d, *J*=11,1 Гц, 1H), 2,12 (t, *J*=7,0 Гц, 2H), 1,67-1,61 (m, 1H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,45 (qd, *J*=17,8, 15,8, 8,8 Гц, 6H), 1,09 (dd, *J*=9,0, 6,6 Гц, 6H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 467,1756, обнаруженное 468,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,16 минуты (способ А LC).

### Стадия 9. Получение характеристик твердой формы кристаллической формы А соединения 52 (чистая форма)

Раздел 14.10 А. Порошковая рентгеновская дифракция

[00572] XRPD-дифрактограмму кристаллической формы А соединения 52 (чистой), полученной на стадии 8, получали с применением общего способа порошковой рентгеновской дифракции (XRPD). XRPD-дифрактограмма кристаллической формы А соединения 52 (чистой) представлена на **ФИГ. 9**, и данные XRPD обобщены ниже в **таблице 5**.

**Таблица 5. Сигналы XRPD кристаллической формы А соединения 52 (чистой)**

| № пика XRPD | Угол (градусы 2-тета ± 0,2) | Интенсивность, % |
|-------------|-----------------------------|------------------|
| 1           | 6,7649                      | 77,6             |
| 2           | 12,7426                     | 30,37            |
| 3           | 15,1429                     | 11,8             |
| 4           | 15,467                      | 12               |
| 5           | 17,2558                     | 100              |
| 6           | 18,6449                     | 74,23            |
| 7           | 19,1863                     | 15,25            |

|    |         |       |
|----|---------|-------|
| 8  | 19,7446 | 10,42 |
| 9  | 20,3974 | 10,55 |
| 10 | 20,5788 | 16,53 |
| 11 | 21,4448 | 27,71 |
| 12 | 27,2406 | 14,77 |

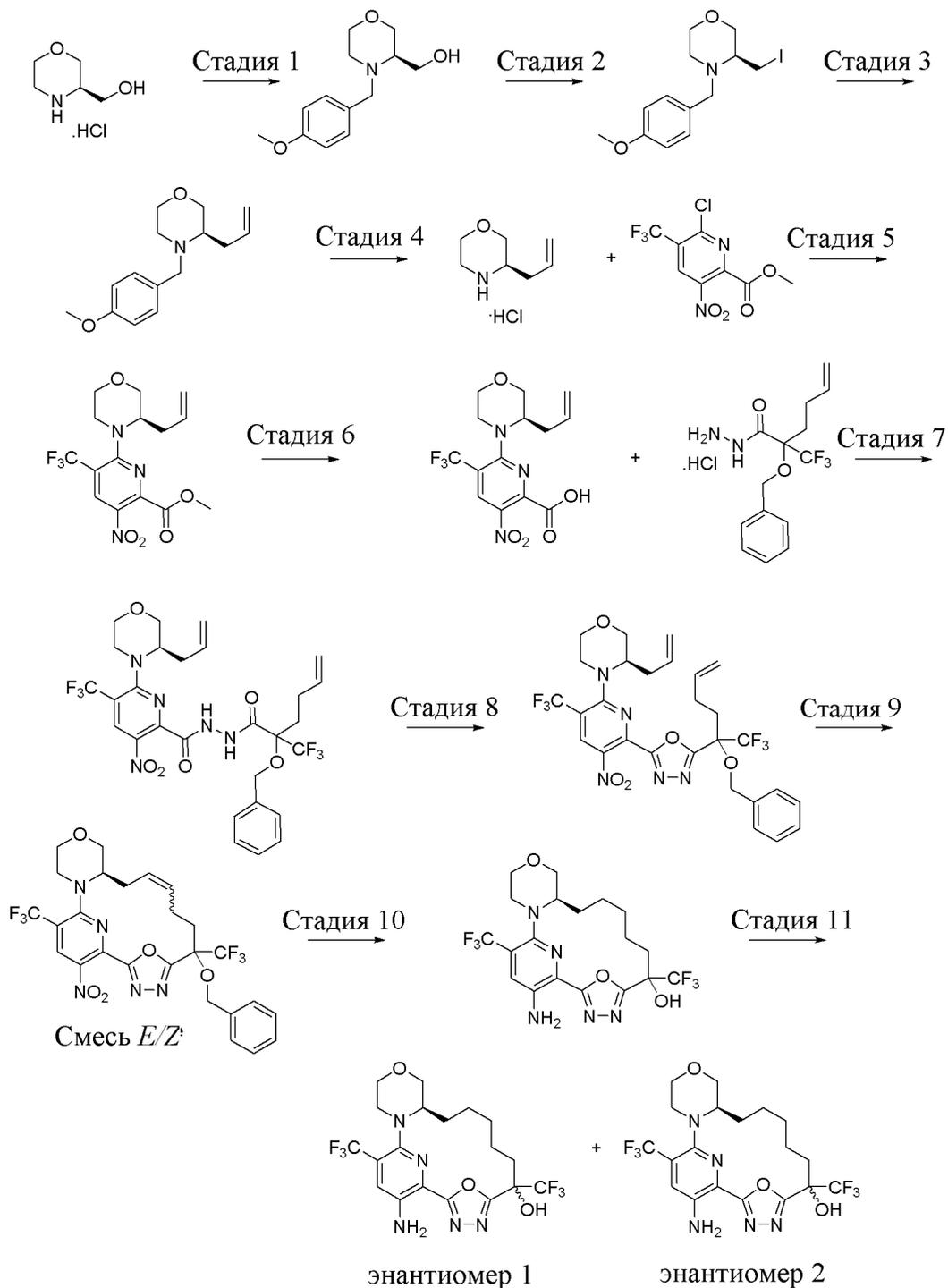
Раздел 14.11 В. Термогравиметрический анализ (TGA)

[00573] Кривая TGA для кристаллической формы А соединения 52 (чистой) представлена на **ФИГ. 10**. Кривая TGA демонстрирует отсутствие потери веса до 213,9°C при изменении, составляющем 10,00°C/мин., до 350,00°C.

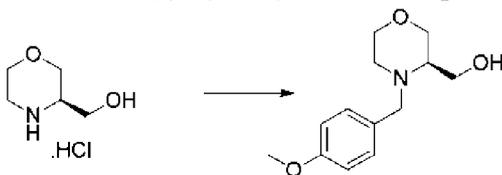
Раздел 14.12 С. Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии

[00574] Данные DSC собирали при изменении, составляющем 10,00°C/мин., до 220,00°C. DSC-термограмма для кристаллической формы А соединения 52 (чистой) представлена на **ФИГ. 11**. Термограмма демонстрирует начальную T<sub>m</sub> при 191,94°C с пиковой T<sub>m</sub> при 194,42°C, 78,59 Дж/г.

**Пример 31. Получение (12*R*)-21-амино-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.012,17]трикоза-1(21),2,4,18(22),19-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 54) и (12*R*)-21-амино-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.012,17]трикоза-1(21),2,4,18(22),19-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 55)**



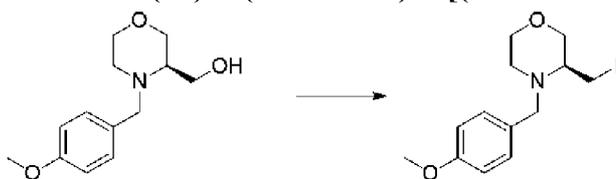
### Стадия 1. [(3*R*)-4-[(4-Метоксифенил)метил]морфолин-3-ил]метанол



[00575] К суспензии [(3*R*)-морфолин-3-ил]метанола (гидрохлоридной соли) (4,4 г, 28,645 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (5,8080 г, 8 мл, 57,397 ммоль) и 4-метоксибензальдегид (4,1 г, 30,114 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной

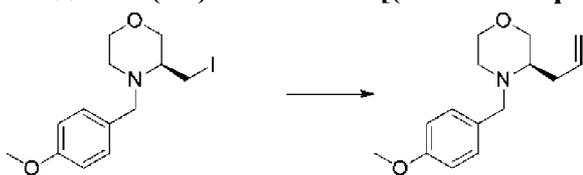
температуре в течение 30 мин., пока она не становилась прозрачным раствором. Затем добавляли уксусную кислоту (2,1 г, 1,9886 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (18,2 г, 85,873 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли раствор  $\text{KHCO}_3$  (57 г) в воде (200 мл). Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 200$  мл). Объединенные органические слои промывали 5% водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (120-г колонка) с применением градиента от 0% до 5%  $\text{MeOH}$  в дихлорметане, что обеспечивало получение [(3*R*)-4-[(4-метоксифенил)метил]морфолин-3-ил]метанола (6,45 г, 95%) в виде бледно-желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,25-7,16 (m, 2H), 6,93-6,80 (m, 2H), 4,06 (d,  $J=12,9$  Гц, 1H), 3,97 (dd,  $J=11,4, 4,4$  Гц, 1H), 3,88-3,77 (m, 4H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,65 (dd,  $J=11,4, 9,4$  Гц, 1H), 3,56-3,43 (m, 2H), 3,20 (d,  $J=13,2$  Гц, 1H), 2,72 (dt,  $J=11,9, 2,9$  Гц, 1H), 2,63-2,46 (m, 2H), 2,31 (ddd,  $J=12,0, 10,0, 3,2$  Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 237,13649, обнаруженное 238,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 0,69 минуты (способ E LC).

### Стадия 2. (3*S*)-3-(Йодметил)-4-[(4-метоксифенил)метил]морфолин



[00576] К раствору [(3*R*)-4-[(4-метоксифенил)метил]морфолин-3-ил]метанола (6,45 г, 27,181 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 мл) добавляли трифенилфосфин (8,12 г, 30,959 ммоль) и имидазол (2,78 г, 40,836 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. Добавляли порциями йод (8,06 г, 31,756 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали до приблизительно 100 мл и очищали с помощью флеш-хроматографии (120-г колонка) с применением градиента от 0% до 10%  $\text{MeOH}$  в этилацетате, что обеспечивало получение (3*S*)-3-(йодметил)-4-[(4-метоксифенил)метил]морфолина (8,76 г, 93%) в виде бледно-желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,30-7,24 (m, 2H), 6,90-6,81 (m, 2H), 3,85 (d,  $J=12,9$  Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,77-3,72 (m, 2H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,51-3,41 (m, 1H), 3,38-3,29 (m, 1H), 3,24 (d,  $J=12,9$  Гц, 1H), 2,70-2,58 (m, 1H), 2,42-2,21 (m, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 347,0382, обнаруженное 348,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,43 минуты (способ E LC).

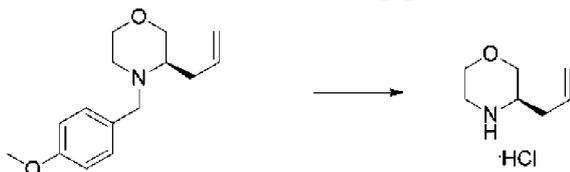
### Стадия 3. (3*R*)-3-Аллил-4-[(4-метоксифенил)метил]морфолин



[00577] Суспендировали йодид меди(I) (404 мг, 2,1213 ммоль) в THF (3 мл) в атмосфере азота и охлаждали до -40°C при перемешивании. Медленно добавляли бром(винил)магний в THF (4 мл, 1 М, 4 ммоль) на протяжении 10 минут и густую

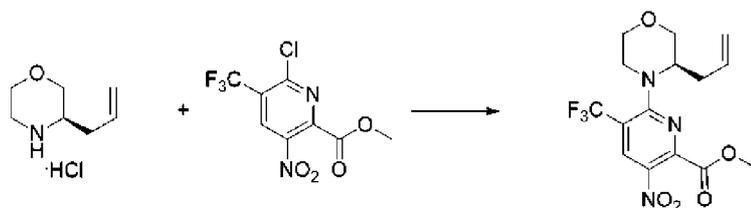
суспензию дополнительно перемешивали в течение 30 мин., затем обеспечивали нагревание до  $-10^{\circ}\text{C}$ . Черную суспензию охлаждали до  $-40^{\circ}\text{C}$  и добавляли по каплям раствор (3*S*)-3-(йодметил)-4-[(4-метоксифенил)метил]морфолина (460 мг, 1,3249 ммоль) в THF (1,5 мл) на протяжении 20 мин. Густую суспензию перемешивали в течение дополнительного 1 ч. при медленном нагревании до  $15^{\circ}\text{C}$ . Добавляли EtOAc (10 мл) и насыщенный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем добавляли 28% водный  $\text{NH}_3$  (15 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 30$  мл). Объединенные органические слои высушивали с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (40-г колонка) с применением градиента от 0% до 40% EtOAc в гептанах, что обеспечивало получение (3*R*)-3-аллил-4-[(4-метоксифенил)метил]морфолина (265 мг, 81%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,23 (d,  $J=8,5$  Гц, 2H), 6,85 (d,  $J=8,5$  Гц, 2H), 5,83 (ddt,  $J=17,1, 10,1, 7,0$  Гц, 1H), 5,18-5,01 (m, 2H), 4,00 (d,  $J=13,2$  Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,76-3,64 (m, 2H), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,46 (dd,  $J=11,2, 7,9$  Гц, 1H), 3,14 (d,  $J=12,9$  Гц, 1H), 2,60 (dt,  $J=12,0, 3,4$  Гц, 1H), 2,46 (td,  $J=7,6, 3,7$  Гц, 1H), 2,41-2,27 (m, 2H), 2,18 (ddd,  $J=12,0, 8,9, 3,5$  Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 247,15723, обнаруженное 248,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,34 минуты (способ E LC).

#### Стадия 4. (3*R*)-3-Аллилморфолин



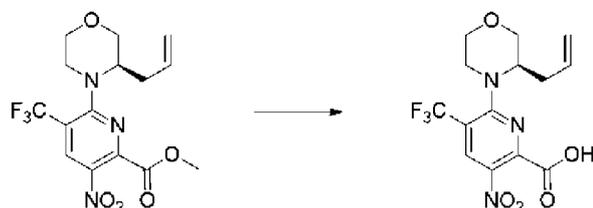
[00578] К раствору (3*R*)-3-аллил-4-[(4-метоксифенил)метил]морфолина (3,25 г, 13,14 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (60 мл) добавляли 1-хлорэтилхлорформиат (7,5525 г, 5,7 мл, 52,826 ммоль). Смесь перемешивали при  $78^{\circ}\text{C}$  в течение 18 ч., охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с удалением растворителя. Остаток растворяли в MeOH (60 мл) и нагревали при  $80^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь концентрировали и выпаривали совместно из EtOAc ( $2 \times 20$  мл). Остаток суспендировали в 30 мл смеси 1:1 EtOAc и гептана и полученный осадок собирали путем фильтрования и промывали с помощью смеси 1:1 EtOAc и гептана с получением (3*R*)-3-аллилморфолина (гидрохлоридной соли) (1,515 г, 70%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  9,41 (br. s., 2H), 5,87-5,69 (m, 1H), 5,23-5,09 (m, 2H), 3,93-3,82 (m, 2H), 3,68 (td,  $J=11,7, 2,6$  Гц, 1H), 3,46 (dd,  $J=12,2, 10,1$  Гц, 1H), 3,34-3,12 (m, 2H), 3,11-2,95 (m, 1H), 2,46-2,23 (m, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 127,09972, обнаруженное 128,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 0,32 минуты (способ E LC).

#### Стадия 5. Метил-6-[(3*R*)-3-аллилморфолин-4-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат



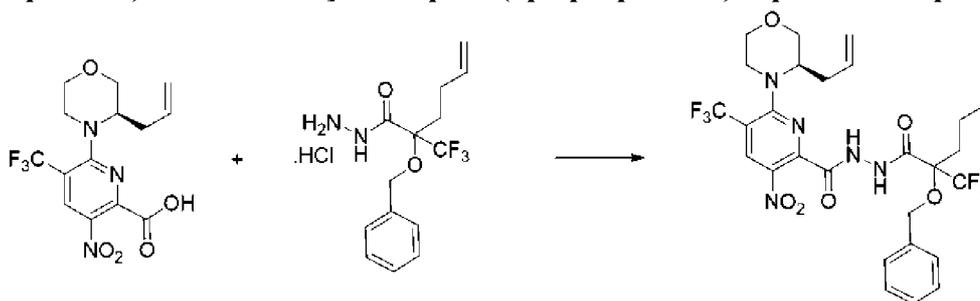
[00579] К суспензии (3*R*)-3-аллилморфолина (гидрохлоридной соли) (1,51 г, 9,2273 ммоль) в ацетонитриле (22 мл) добавляли DIPEA (3,7100 г, 5 мл, 28,706 ммоль) и метил-6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (3,2 г, 11,245 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. и охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали. Остаток растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл) и промывали с помощью раствора KHCO<sub>3</sub> (3,6 г) в воде (50 мл). Водный слой обратно экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (120 г колонка) с применением градиента от 0% до 30% EtOAc в гептане с получением метил-6-[(3*R*)-3-аллилморфолин-4-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (3,64 г, 100%) в виде красного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,61 (s, 1H), 5,64 (ddt, *J*=17,1, 10,0, 7,3 Гц, 1H), 5,18-4,97 (m, 2H), 4,70-4,53 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,99-3,86 (m, 2H), 3,75-3,52 (m, 4H), 2,62 (t, *J*=7,3 Гц, 2H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -57,41 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 375,10422, обнаруженное 376,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,12 минуты (способ E LC).

**Стадия 6. 6-[(3*R*)-3-Аллилморфолин-4-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота**



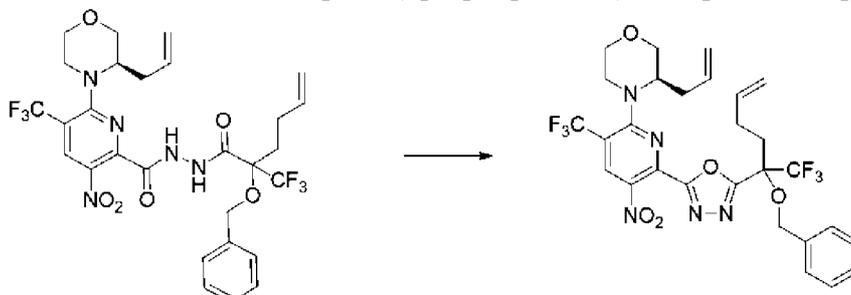
[00580] К раствору метил-6-[(3*R*)-3-аллилморфолин-4-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (3,6 г, 9,5923 ммоль) в THF (40 мл) при 0°C добавляли раствор гидроксида натрия (762 мг, 19,051 ммоль) в воде (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям водный раствор HCl (1 н., 18,35 мл). Смесь концентрировали и остаток экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 6-[(3*R*)-3-аллилморфолин-4-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (3,59 г, 99%) в виде красной пены. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,63 (s, 1H), 6,30 (br. s., 1H), 5,66 (ddt, *J*=17,1, 10,0, 7,1 Гц, 1H), 5,22-4,99 (m, 2H), 4,67 (td, *J*=7,3, 1,8 Гц, 1H), 4,05-3,88 (m, 2H), 3,80-3,54 (m, 4H), 2,64 (t, *J*=7,3 Гц, 2H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -57,40 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 361,08856, обнаруженное 362,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,82 минуты (способ E LC).

**Стадия 7. 6-[(3*R*)-3-Аллилморфолин-4-ил]-*N'*-[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразид**



[00581] К суспензии 6-[(3*R*)-3-аллилморфолин-4-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (3,38 г, 9,3558 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (55 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли оксалилхлорид (1,6 г, 1,0997 мл, 12,606 ммоль) и DMF (690 мг, 0,7309 мл, 9,4399 ммоль) по каплям. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. с последующим добавлением раствора 2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразида (гидрохлоридной соли) (3,7 г, 10,922 ммоль) и DIPEA (1,71 г, 2,3046 мл, 13,231 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл) на протяжении 20 мин. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и добавляли 5% водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл). Смесь экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 50$  мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (120-г колонка) с применением градиента от 0% до 30% EtOAc в гептанах с получением 6-[(3*R*)-3-аллилморфолин-4-ил]-*N'*-[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (4,9 г, 81%) в виде желтой пены.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  9,37-8,82 (m, 2H), 8,54-8,40 (m, 1H), 7,55-7,28 (m, 5H), 5,93-5,74 (m, 1H), 5,72-5,54 (m, 1H), 5,20-4,96 (m, 4H), 4,90-4,66 (m, 2H), 4,58-4,38 (m, 1H), 4,03-3,83 (m, 2H), 3,79-3,53 (m, 4H), 2,61 (t,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,49-2,12 (m, 4H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 645,2022, обнаруженное 646,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,25 минуты (способ E LC).

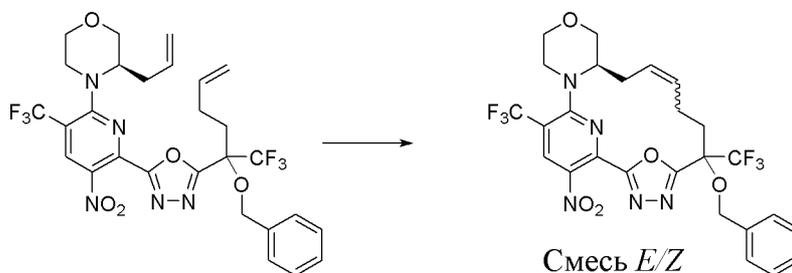
**Стадия 8. (3*R*)-3-Аллил-4-[6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]морфолин**



[00582] К раствору 6-[(3*R*)-3-аллилморфолин-4-ил]-*N'*-[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (340 мг, 0,5267 ммоль) и DIPEA (186 мг, 0,2507 мл, 1,4391 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) при  $50^\circ\text{C}$  добавляли порциями *n*-толуолсульфонилхлорид (126 мг, 0,6609 ммоль). Смесь перемешивали при  $70^\circ\text{C}$  в течение 2 ч., охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и разбавляли EtOAc (50 мл) и 5%

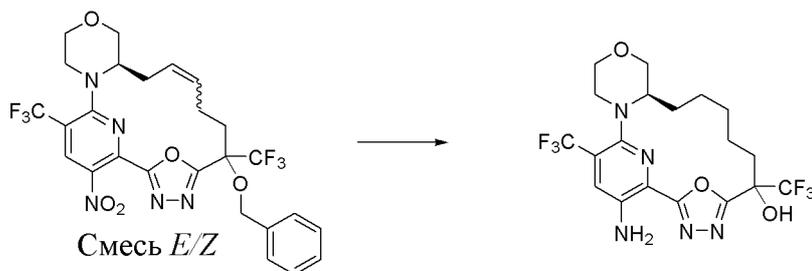
водным  $\text{NaHCO}_3$  (15 мл). Два слоя разделяли и органический слой промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (40-г колонка) с применением градиента от 0% до 25%  $\text{EtOAc}$  в гептанах с получением (3*R*)-3-аллил-4-[6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]морфолина (272 мг, 82%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,70 (s, 1H), 7,45-7,29 (m, 5H), 5,90-5,73 (m, 1H), 5,72-5,55 (m, 1H), 5,17-4,97 (m, 4H), 4,81 (dd,  $J=10,6, 6,2$  Гц, 1H), 4,72-4,60 (m, 2H), 4,02-3,86 (m, 2H), 3,79-3,53 (m, 4H), 2,63 (t,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,46 (d,  $J=10,0$  Гц, 4H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 627,19165, обнаруженное 628,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,45 минуты (способ E LC).

**Стадия 9. (12*R*)-6-(Бензилокси)-21-нитро-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.012,17]трикоза-1(21),2,4,9,18(22),19-гексаен (смесь *E/Z*)**



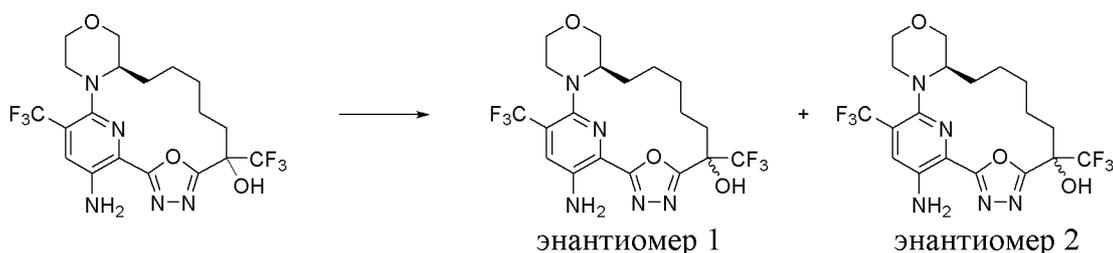
[00583] В высушенную 250-мл колбу в атмосфере азота добавляли DCE (25 мл) и барботировали растворитель азотом в течение 5 мин. Добавляли катализатор Чжана 1В (47 мг, 0,0641 ммоль) в потоке азота. Раствор (3*R*)-3-аллил-4-[6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]морфолина (270 мг, 0,4303 ммоль) в DCE (2 мл) добавляли по каплям на протяжении 1 ч. при 70°C. Смесь барботировали азотом и нагревали в течение 2,5 ч. при 70°C, затем смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (40-г колонка) с применением градиента от 0% до 20%  $\text{EtOAc}$  в гептанах, что обеспечивало получение (12*R*)-6-(бензилокси)-21-нитро-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.012,17]трикоза-1(21),2,4,9,18(22),19-гексаена (смесь *E/Z*) (171 мг, 56%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,68 (s, 1H), 7,41-7,26 (m, 5H), 5,69-5,43 (m, 2H), 5,13-4,88 (m, 2H), 4,12-3,86 (m, 3H), 3,82-3,56 (m, 4H), 2,83-2,52 (m, 2H), 2,52-2,31 (m, 2H), 2,28-2,15 (m, 1H), 2,14-1,98 (m, 1H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  -58,28 (s, 3F), -73,62 (br. s., 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 599,16034, обнаруженное 600,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,37 минуты (способ E LC).

**Стадия 10. (12*R*)-21-Амино-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.012,17]трикоза-1(21),2,4,18(22),19-пентаен-6-ол**



[00584] К раствору (12*R*)-6-(бензилокси)-21-нитро-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.012,17]трикоза-1(21),2,4,9,18(22),19-гексаена (смесь *E/Z*) (550 мг, 0,6606 ммоль) в EtOAc (10 мл) и MeOH (10 мл) добавляли 10% палладий на угле (250 мг, 0,1175 ммоль, влажность 50%). Смесь перемешивали в атмосфере водорода из баллона при комнатной температуре в течение 3 дней при 30°C, затем при 50°C в течение 4 ч. Смесь фильтровали через целит с промыванием с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (80-г колонка) с применением градиента от 0% до 15% EtOAc в дихлорметане с последующей перекристаллизацией из дихлорметана и гексанов, что обеспечивало получение (12*R*)-21-амино-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.012,17]трикоза-1(21),2,4,18(22),19-пентаен-6-ола (255 мг, 80%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,41 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,90-3,68 (m, 5H), 3,47-3,09 (m, 3H), 2,62-1,94 (m, 3H), 1,90-1,60 (m, 2H), 1,58-1,40 (m, 5H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 481,15485, обнаруженное 482,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,29 минуты (способ С LC).

**Стадия 11. (12*R*)-21-Амино-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.012,17]трикоза-1(21),2,4,18(22),19-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 54) и (12*R*)-21-амино-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.012,17]трикоза-1(21),2,4,18(22),19-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 55)**

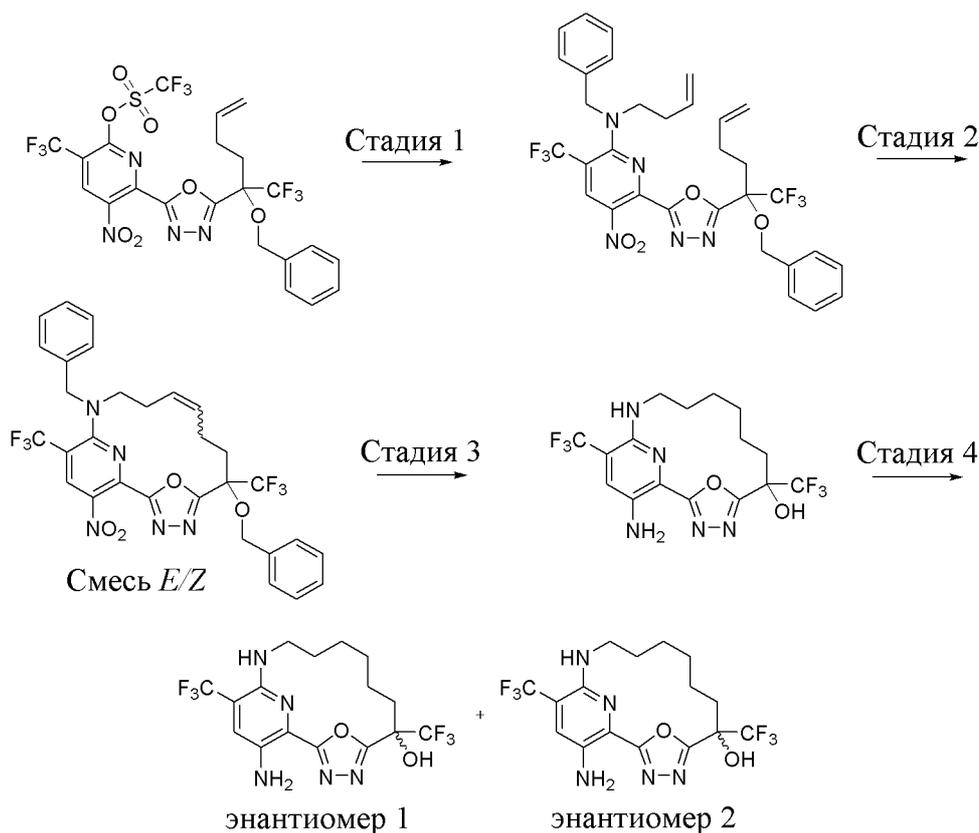


[00585] Рацемический (12*R*)-21-амино-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.012,17]трикоза-1(21),2,4,18(22),19-пентаен-6-ол (100 мг, 0,2075 ммоль) очищали путем хиральной SFC с применением колонки LUX-4 (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex, и при элюировании с 20% MeOH в CO<sub>2</sub> на протяжении 6 мин., что обеспечивало получение двух отдельных энантиомерных продуктов.

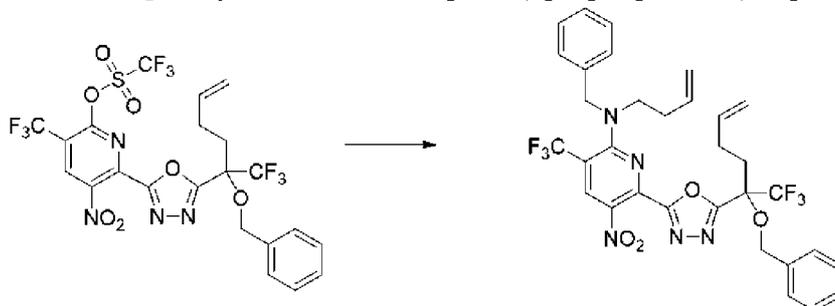
[00586] Элюируемый первым энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, (12*R*)-21-амино-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.012,17]трикоза-1(21),2,4,18(22),19-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (54 мг, 53%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,41 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,90-3,70 (m, 5H), 3,47-3,37 (m, 1H), 3,30 (ddd, *J*=12,8, 9,4, 3,1 Гц, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,51-2,36 (m, 1H), 2,27 (t, *J*=10,4 Гц, 1H), 2,17-2,02 (m, 1H), 1,82-1,62 (m, 3H), 1,58-1,42 (m, 4H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -60,26 (s, 3F), -80,82 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 481,15485, обнаруженное 482,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,3 минуты (способ С LC).

[00587] Элюируемый вторым энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, (12*R*)-21-амино-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.012,17]трикоза-1(21),2,4,18(22),19-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (43 мг, 41%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,42 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,91-3,63 (m, 5H), 3,34 (ddd, *J*=13,1, 10,4, 2,9 Гц, 1H), 3,26-3,11 (m, 2H), 2,65-2,47 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,24-2,09 (m, 1H), 2,06-1,79 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 4H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -60,58 (s, 3F), -77,24 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 481,1549, обнаруженное 482,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,3 минуты (способ С LC).

**Пример 32. Получение 17-амино-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 56) и 17-амино-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 57)**



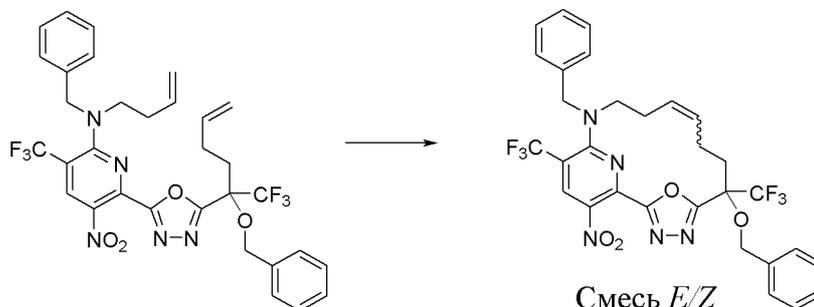
**Стадия 1. *N*-Бензил-6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-бут-3-енил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин**



[00588] В 100-мл колбе [6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил] трифторметансульфонат (200 мг, 0,3075 ммоль) растворяли в ацетонитриле (6 мл) и охлаждали до 0°C с последующим добавлением DIEA (300 мкл, 1,722 ммоль) и *N*-бензилбут-3-ен-1-амина (110 мг, 0,6822 ммоль) и затем смесь перемешивали в течение 90 минут с обеспечением нагревания до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный материал затем очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 40 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 60% этилацетата в гексанах (продукт элюируется при 22% этилацетата) с получением *N*-бензил-6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-бут-3-енил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амина (199 мг, 98%) в виде желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,83 (s, 1H), 7,40-7,28 (m, 9H), 7,26 (dt, *J*=8,3, 3,5 Гц, 1H), 5,84 (ddt, *J*=16,9, 10,3, 6,5 Гц, 1H), 5,67 (ddt, *J*=17,1, 10,3, 6,8 Гц, 1H), 5,14-4,94 (m, 4H), 4,88 (s, 2H), 4,75 (d, *J*=10,8 Гц, 1H), 4,60 (d, *J*=10,8 Гц, 1H), 3,61 (t,

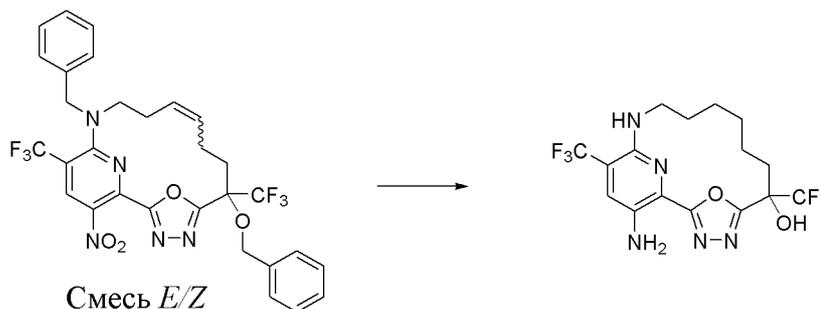
$J=7,4$  Гц, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,45 (d,  $J=5,9$  Гц, 1H), 2,37 (q,  $J=7,4$  Гц, 2H), 2,31-2,13 (m, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 661,2124, обнаруженное 662,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,75 минуты (способ MLC).

**Стадия 2. 13-Бензил-6-бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен (смесь E/Z)**



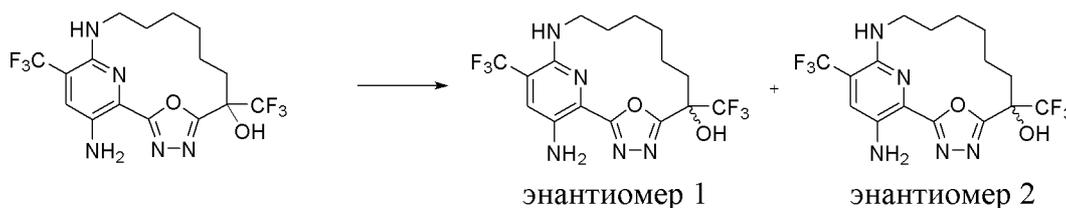
[00589] В 500-мл круглодонной 3-горлой колбе непрерывно дегазируемый посредством азотопровода раствор катализатора Чжана 1В (55 мг, 0,07496 ммоль) в DCE (150 мл) нагревали до 50°C в атмосфере азота. Затем добавляли по каплям раствор *N*-бензил-6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-бут-3-енил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (199 мг, 0,3008 ммоль) в DCE (20 мл) с помощью шприца. Полученную смесь нагревали при 75°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 100% гексанов до 50% этилацетата в гексанах с получением желтого остатка, который помещали в условия вакуума на 14 часов, с получением 13-бензил-6-бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаена (смеси *E/Z*) (130 мг, 68%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,79 (s, 1H), 7,43-7,30 (m, 8H), 7,29-7,25 (m, 2H), 5,55 (t,  $J=8,5$  Гц, 1H), 5,31 (q,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,82 (d,  $J=1,8$  Гц, 2H), 3,45 (t,  $J=8,4$  Гц, 2H), 2,49-2,25 (m, 4H), 2,24 (d,  $J=4,9$  Гц, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 633,1811, обнаруженное 634,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,49 минуты (способ MLC).

**Стадия 3. 17-Амино-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол**



[00590] В 250-мл колбе раствор 13-бензил-6-бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаена (смеси *E/Z*) (130 мг, 0,2052 ммоль) в AcOH (2 мл) и этилацетате (2 мл) продували азотом. Затем добавляли Pd/C (35 мг, 10% вес/вес, 0,03289 ммоль). Смесь дегазировали азотом в течение 5 минут, затем продували с помощью баллона, заполненного газообразным водородом. Смесь перемешивали при 1 атмосфере водорода в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество Pd/C (примерно 185,6 мг, 10% вес/вес, 0,1744 ммоль) и перемешивали в течение еще одного часа. Смесь фильтровали, и концентрировали, и подвергали действию реактора под давлением из нержавеющей стали со свежим Pd/C (35 мг, 10% вес/вес, 0,03289 ммоль), и AcOH (2,008 мл), и этилацетатом (2,008 мл). Сосуд продували водородом, затем пропускали водород и перемешивали при 140 фунтов/кв. дюйм в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали с промыванием через слой целита избытком ацетонитрила и этилацетата и затем концентрировали органический фильтрат. Неочищенный материал затем очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением в виде желтого твердого вещества 17-амино-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (76 мг, 87%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 425,12863, обнаруженное 426,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,78 минуты (способ A LC).

**Стадия 4. 17-Амино-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 56) и 17-амино-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 57)**



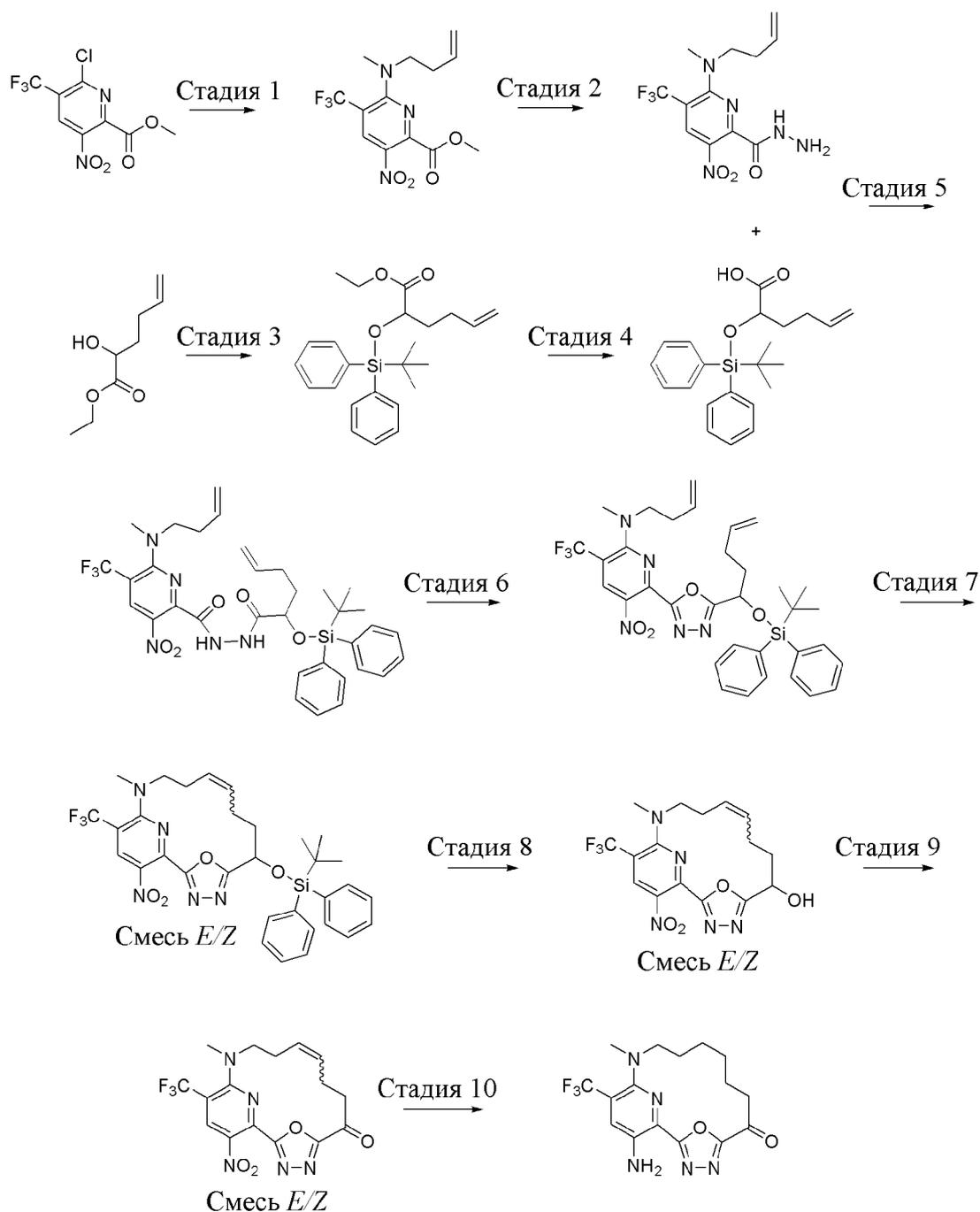
[00591] Рацемический 17-амино-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (75 мг, 0,1763 ммоль) очищали путем хиральной SFC с применением колонки Phenomenex LUX-4 (250 × 10 мм, размер частиц 5 мкм) при 40°C при элюировании с 10% MeOH (+ 20 mM NH<sub>3</sub>) / 90% CO<sub>2</sub> при скорости потока 70 мл/мин. с объемом введения 500 мкл с обеспечением разделения двух энантиомеров.

[00592] Элюируемый первым энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 17-амино-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (23,8 мг, 63%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 7,57 (d, *J*=15,4 Гц, 2H), 6,29 (t, *J*=4,9 Гц, 1H), 5,95

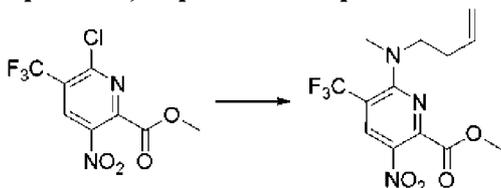
(s, 2H), 3,23 (td,  $J=8,1, 5,3$  Гц, 2H), 2,13 (dq,  $J=10,9, 6,6, 6,2$  Гц, 2H), 1,84 (d,  $J=12,9$  Гц, 1H), 1,67-1,60 (m, 2H), 1,59 (d,  $J=10,0$  Гц, 2H), 1,52 (s, 1H), 1,39 (d,  $J=8,2$  Гц, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 425,12863, обнаруженное 426,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,77 минуты (способ А LC).

[00593] Элюируемый вторым энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 17-амино-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (24,0 мг, 63%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  7,57 (d,  $J=15,4$  Гц, 2H), 6,29 (t,  $J=5,0$  Гц, 1H), 5,95 (s, 2H), 3,23 (td,  $J=8,2, 5,4$  Гц, 2H), 2,14 (dq,  $J=11,6, 6,8, 6,3$  Гц, 2H), 1,86 (p,  $J=6,9$  Гц, 1H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,60-1,54 (m, 2H), 1,51 (d,  $J=14,0$  Гц, 1H), 1,38 (d,  $J=8,9$  Гц, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 425,12863, обнаруженное 426,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,77 минуты (способ А LC).

**Пример 33. Получение 17-амино-13-метил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-она (соединения 58)**



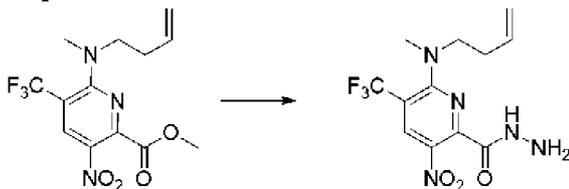
**Стадия 1. Метил-6-[бут-3-енил(метил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат**



[00594] К раствору метил-6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (3,92 г, 13,77 ммоль) в ацетонитриле (58,8 мл) добавляли *N*-метилбут-3-ен-1-амин (гидрохлоридную соль) (1,662 г, 13,67 ммоль), DIEA (6,224 мл, 35,73 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли *in vacuo*.

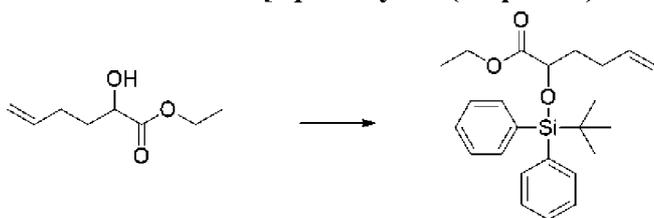
Остаток разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали с помощью солевого раствора (2 × 25 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 40 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 50% этилацетата в гексанах с получением метил-6-[бут-3-енил(метил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (3,89 г, 84%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 333,09363, обнаруженное 334,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,73 минуты (способ S LC).

**Стадия 2. 6-[Бут-3-енил(метил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразид**



[00595] К раствору метил-6-[бут-3-енил(метил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (4,2 г, 12,60 ммоль) в этаноле (84 мл) добавляли гидразин (5,932 мл, 189,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, затем очищали путем хроматографии на силикагеле (40 г колонка) с применением градиента от 0% до 10% MeOH в дихлорметане с получением 6-[бут-3-енил(метил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (4,05 г, 96%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 333,1049, обнаруженное 334,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,52 минуты (способ S LC).

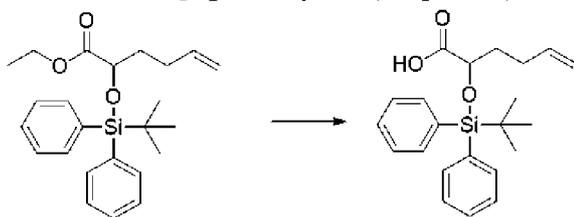
**Стадия 3. Этил-2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксигекс-5-еноат**



[00596] К раствору этил-2-гидроксигекс-5-еноата (8 г, 48,04 ммоль) в DMF (96,08 мл) в атмосфере азота добавляли имидазол (6,543 г, 96,11 ммоль) и DMAP (1,467 г, 12,01 ммоль) с последующим медленным добавлением TBDPSCl (15,0 мл, 57,68 ммоль). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (150 мл), промывали с помощью насыщенного раствора хлорида аммония (2 × 100 мл), солевого раствора (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (220-г колонка) с применением градиента от 0% до 20% этилацетата в гексанах обеспечивала получение этил-2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксигекс-5-еноата (15,6 г, 82%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР

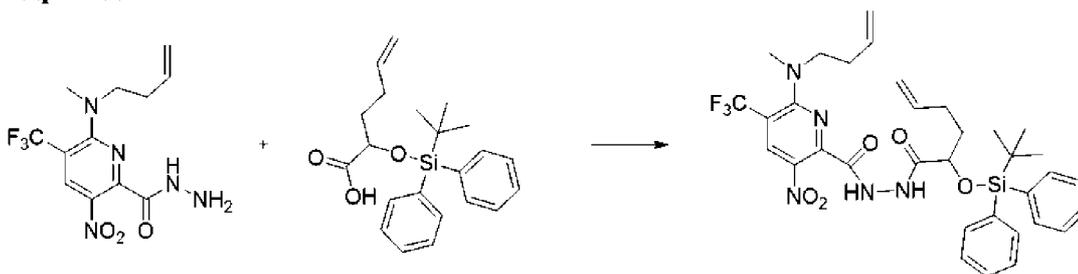
(400 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  7,68-7,54 (m, 4H), 7,52-7,28 (m, 6H), 5,72 (ddt,  $J=16,9, 10,2, 6,5$  Гц, 1H), 5,05-4,79 (m, 2H), 4,21 (t,  $J=5,7$  Гц, 1H), 3,88 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 2,22-1,89 (m, 2H), 1,85-1,65 (m, 2H), 1,02 (d,  $J=11,7$  Гц, 12H) ppm. Время удерживания: 0,88 минуты (способ R LC).

**Стадия 4. 2-[трет-Бутил(дифенил)силил]оксигекс-5-еновая кислота**



[00597] К раствору этил-2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксигекс-5-еноата (17 г, 42,86 ммоль) в MeOH (99,16 мл) и THF (34 мл) добавляли NaOH (39,82 мл, 2 н., 79,64 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Органические растворители удаляли и остаток разбавляли с помощью 1 н. раствора NaOH (20 мл) и экстрагировали дважды с помощью МТВЕ (500 мл). Органические фазы обратно экстрагировали с помощью 1 н. раствора NaOH (1 × 50 мл) и объединенные водные фазы подкисляли до pH=1 с помощью 10% водного раствора HCl. Водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 100 мл) и органические фазы промывали с помощью солевого раствора (1 × 100 мл). Объединенные этилацетатные фазы высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксигекс-5-еновой кислоты (10,2 г, 65%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  12,22 (s, 1H), 7,66-7,56 (m, 4H), 7,52-7,35 (m, 6H), 5,75-5,62 (m, 1H), 4,94-4,83 (m, 2H), 4,16 (t,  $J=5,5$  Гц, 1H), 2,17-2,04 (m, 2H), 1,71 (qd,  $J=8,8, 7,4, 3,0$  Гц, 2H), 1,03 (s, 9H) ppm. Время удерживания: 0,86 минуты (способ S LC).

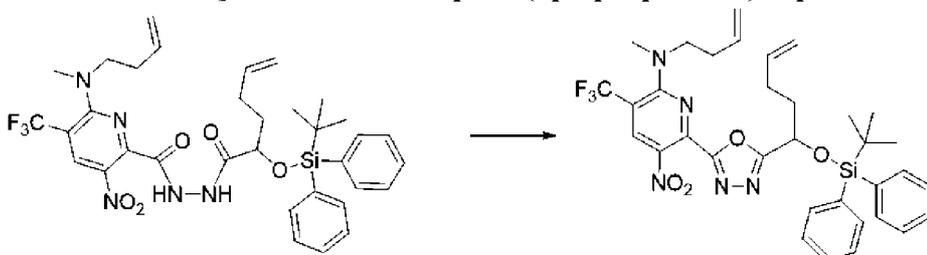
**Стадия 5. 6-[Бут-3-енил(метил)амино]-N'-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксигекс-5-еноил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразид**



[00598] К раствору 2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксигекс-5-еновой кислоты (3,344 г, 9,074 ммоль) и 6-[бут-3-енил(метил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (2,88 г, 8,642 ммоль) в DMF (37,01 мл) добавляли DIEA (4,573 мл, 26,25 ммоль), затем HATU (3,943 г, 10,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 70% этилацетата в

гексанах с получением 6-[бут-3-енил(метил)амино]-*N*'-[2-[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксигекс-5-еноил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидраза (4,5 г, 76%) в виде желтого клейкого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 683,2751, обнаруженное 684,5 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,83 минуты (способ R LC).

**Стадия 6. *N*-Бут-3-енил-6-[5-[1-[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксипент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-метил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин**



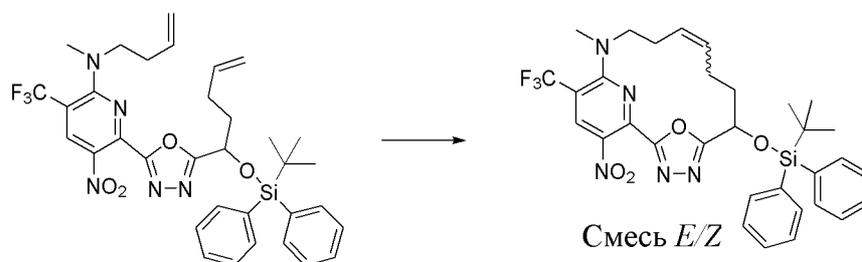
[00599]

Раствор

6-[бут-3-енил(метил)амино]-*N*'-[2-[*трет*-

бутил(дифенил)силил]оксигекс-5-еноил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидраза (5,87 г, 8,584 ммоль) и DIEA (5,194 мл, 29,82 ммоль) в ацетонитриле (134,2 мл) нагревали при 50°C, затем добавляли *n*-толуолсульфонилхлорид (2,557 г, 13,41 ммоль). Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (250 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 125 мл). Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 12 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 30% этилацетата в гексанах с получением *N*-бут-3-енил-6-[5-[1-[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксипент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-метил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (5,61 г, 98%) в виде белого пенного твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 665,2645, обнаруженное 666,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,83 минуты (способ T LC).

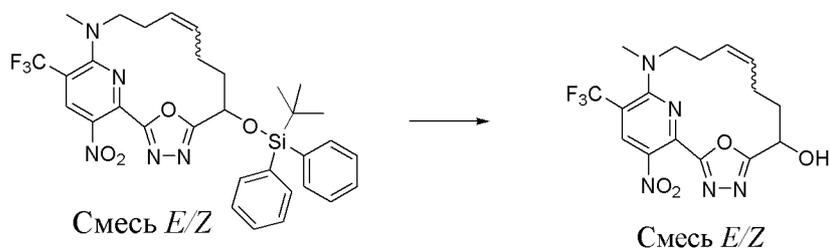
**Стадия 7. *трет*-Бутил-[[13-метил-17-нитро-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-6-ил]окси]дифенилсилан (смесь *E/Z*)**

Смесь *E/Z*

[00600] В 1-л круглодонной 3-горлой колбе непрерывно дегазируемый посредством азотопровода раствор *N*-бут-3-енил-6-[5-[1-[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксипент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-метил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (1,2 г,

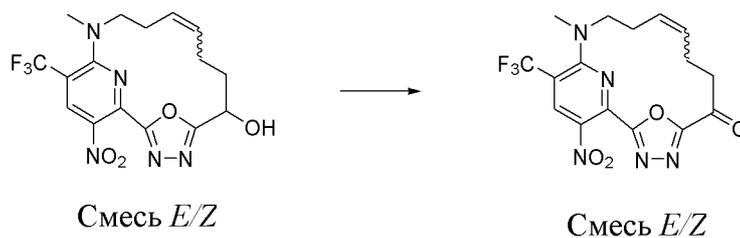
1,802 ммоль) в DCE (600 мл) нагревали до 50°C в атмосфере азота. Затем добавляли раствор [1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазолидин-2-илиден]-дихлор-[(2-изопропоксифенил)метиле]н]рутения (282,3 мг, 0,4505 ммоль) в DCE (50 мл) с помощью шприца. Полученную смесь нагревали при 50°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 24 грамма) с применением градиента от 100% гексанов до 40% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил[[13-метил-17-нитро-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-6-ил]окси]дифенилсилана (*смесь E/Z*) (780 мг, 68%) в виде грязно-белого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 637,2332, обнаруженное 638,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,77 минуты (способ T LC).

**Стадия 8. 13-Метил-17-нитро-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-6-ол (*смесь E/Z*)**



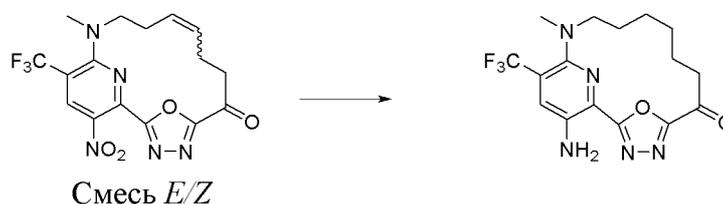
[00601] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил[[13-метил-17-нитро-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-6-ил]окси]дифенилсилана (*смесь E/Z*) (490 мг, 0,7684 ммоль) в THF (8,1 мл) добавляли TBAF (1,537 мл, 1 M, 1,537 ммоль) при 0°C. Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12-г колонка) с применением градиента от 0% гексанов до 30% EtOAc в гексанах с получением 13-метил-17-нитро-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-6-ола (*смесь E/Z*) (180 мг, 59%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 399,11545, обнаруженное 400,8 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,65 минуты (способ A LC).

**Стадия 9. 13-Метил-17-нитро-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-6-он (*смесь E/Z*)**



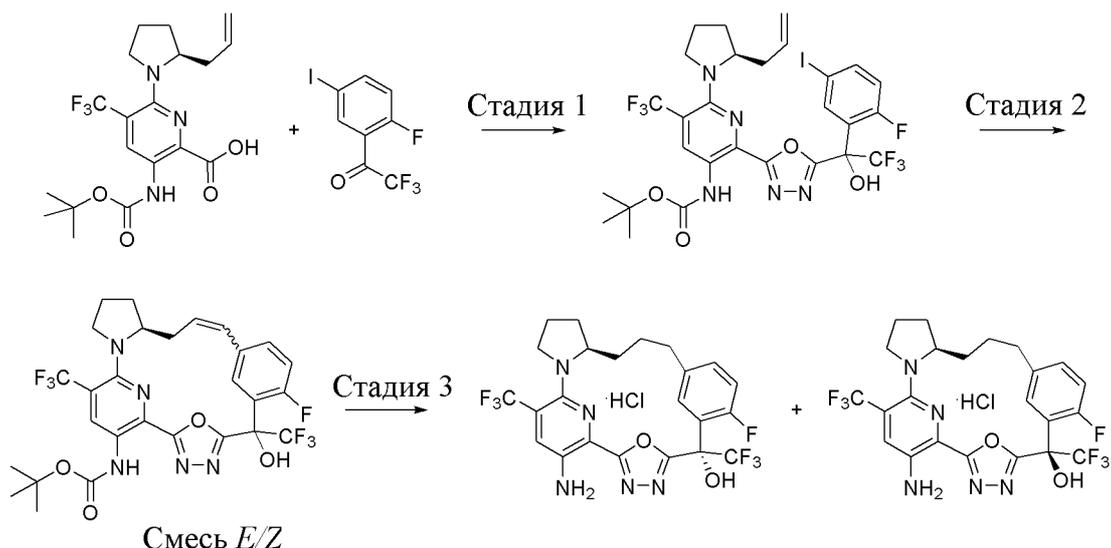
[00602] К раствору 13-метил-17-нитро-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-6-ола (смесь *E/Z*) (260 мг, 0,6511 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли DMP (359,0 мг, 0,8464 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали с помощью DCM ( $2 \times 25$  мл). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 13-метил-17-нитро-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-6-она (смесь *E/Z*) (260 мг, 100%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 397,0998, обнаруженное 398,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 0,69 минуты (способ S LC).

**Стадия 10. 17-Амино-13-метил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-он (соединение 58)**

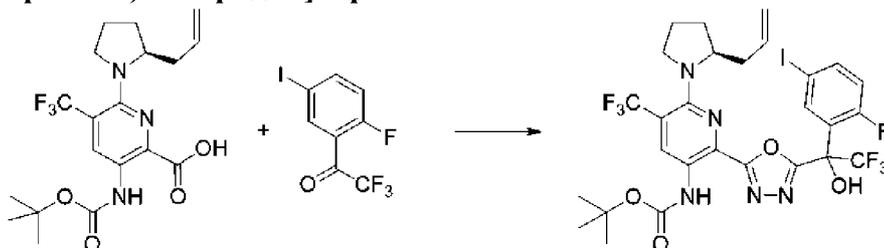


[00603] К продуваемому азотом раствору 13-метил-17-нитро-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-6-она (смесь *E/Z*) (50 мг, 0,107 ммоль) в этилацетате (1,148 мл) добавляли Pd/C (38,98 мг, 10% вес/вес, 0,03663 ммоль). Смесь подвергали вакуумированию и затем перемешивали в атмосфере водорода с применением баллона с водородом при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (12-г колонка) с применением градиента от 0% гексанов до 30% этилацетата в гексанах с получением 17-амино-13-метил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-она (30,0 мг, 76%) в виде ярко-оранжевого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,37 (s, 1H), 3,27 (dd,  $J=9,1, 6,3$  Гц, 2H), 2,92 (d,  $J=1,5$  Гц, 3H), 2,90-2,79 (m, 2H), 1,95-1,83 (m, 4H), 1,59 (p,  $J=7,1, 6,5$  Гц, 2H), 1,48 (tdd,  $J=9,3, 5,8, 3,3$  Гц, 2H) ppm. Два способных к обмену протона не наблюдали. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 369,14127, обнаруженное 370,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,88 минуты (способ A LC).

**Пример 34. Получение (6*S*,15*R*)-23-амино-8-фтор-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5,17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ола (гидрохлоридной соли) (соединения 59) и (6*R*,15*R*)-23-амино-8-фтор-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5,17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ола (гидрохлоридной соли) (соединения 60)**

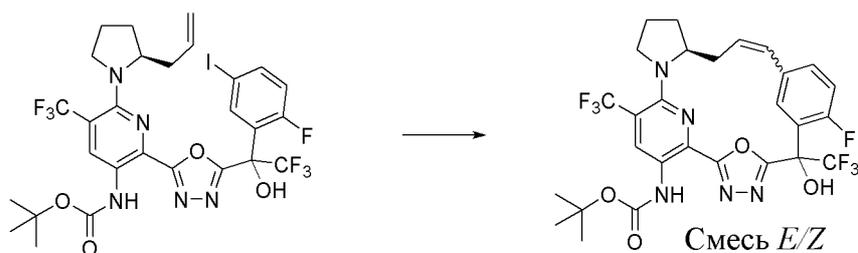


**Стадия 1.** *трет*-Бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[2,2,2-трифтор-1-(2-фтор-5-йодфенил)-1-гидроксиэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат



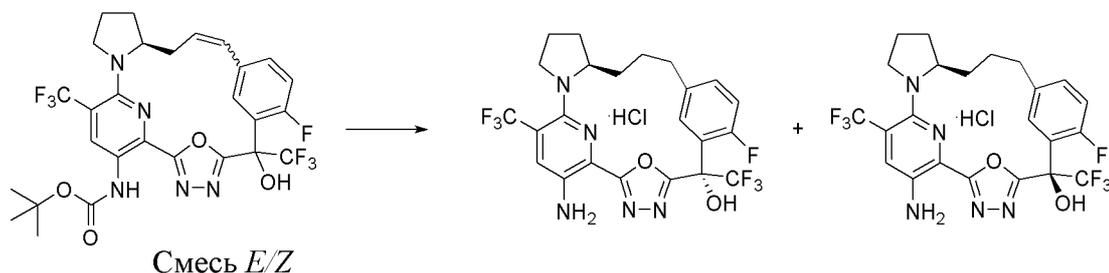
[00604] К перемешиваемому раствору 2,2,2-трифтор-1-(2-фтор-5-йодфенил)этанона (583 мг, 1,833 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли (*N*-изоцианоимино)трифенилфосфоран (552 мг, 1,826 ммоль) в DCM (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем медленно по каплям добавляли 6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновую кислоту (500 мг, 1,204 ммоль) в DCM (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и полученный коричневый остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением плавного градиента от 100% гексанов до 50% EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[2,2,2-трифтор-1-(2-фтор-5-йодфенил)-1-гидроксиэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (582 мг, 64%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 757,0996, обнаруженное 758,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 0,66 минуты (способ Т LC).

**Стадия 2.** *трет*-Бутил-*N*-[(15*S*)-8-фтор-6-гидрокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-23-ил]карбамат (смесь *E/Z*)



[00605] Перемешиваемый раствор *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[2,2,2-трифтор-1-(2-фтор-5-йодфенил)-1-гидроксиэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (2,0 г, 2,640 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) барботировали с использованием  $N_2$  в течение 5 мин. Затем добавляли *трис*-*о*-толилфосфан (167 мг, 0,5487 ммоль) и  $Pd(OAc)_2$  (64 мг, 0,2851 ммоль), затем триэтиламин (2,0 мл, 14,35 ммоль) и раствор нагревали при 80°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали до объема приблизительно 5 мл и фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Полученный коричневый остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением плавного градиента от 100% гексанов до 50% EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-[(15*S*)-8-фтор-6-гидрокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-23-ил]карбамата (смесь *E/Z*) (1,04 г, 63%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 629,1873, обнаруженное 630,3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,73 минуты (способ M LC).

**Стадия 3. (6*S*,15*R*)-23-Амино-8-фтор-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ол (гидрохлоридная соль) (соединение 59) и (6*R*,15*R*)-23-амино-8-фтор-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ол (гидрохлоридная соль) (соединение 60)**



[00606] К раствору *трет*-бутил-*N*-[(15*S*)-8-фтор-6-гидрокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-23-ил]карбамата (смесь *E/Z*) (354 мг, 0,5623 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли Pd/C (64 мг, 10% вес/вес, 0,06014 ммоль) в круглодонной колбе, оснащенной баллоном с  $H_2$  с применением 3-стороннего соединительного элемента. Три раза подвергали действию

вакуума и обратно заполняли газообразным азотом, затем подвергали действию вакуума. Заполняли колбу газообразным водородом и затем перемешивали в течение 15 ч. Три раза подвергали действию вакуума и обратно заполняли газообразным азотом, затем разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и остаток растворяли в 4 мл смеси 1:3 TFA/дихлорметан. Данную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ~ 1 ч. и концентрировали. Остаток очищали путем HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 30% до 99% ацетонитрила в воде (+5 мМ HCl) на протяжении 30 минут с получением (6*S*,15*R*)-23-амино-8-фтор-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-

тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ола (гидрохлоридной соли) (9,1 мг, 39%) в виде желтого твердого вещества и элюируемого первым энантиомера. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,90 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,22 (ddd, *J*=8,4, 4,6, 2,3 Гц, 1H), 7,02 (dd, *J*=12,5, 8,4 Гц, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,87 (t, *J*=4,9 Гц, 1H), 3,66-3,57 (m, 1H), 3,31 (t, *J*=8,6 Гц, 1H), 2,98 (dd, *J*=14,6, 6,6 Гц, 1H), 2,58-2,49 (m, 1H), 2,45 (t, *J*=13,5 Гц, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,95 (td, *J*=12,2, 11,1, 5,9 Гц, 2H), 1,69-1,59 (m, 3H), 1,04 (dd, *J*=12,0, 6,5 Гц, 1H) ppm. Три способных к обмену протона не наблюдали. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 531,1505, обнаруженное 532,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,67 минуты (способ J LC).

Элюируемый вторым энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, (6*R*,15*R*)-23-амино-8-фтор-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ола (гидрохлоридной соли) (7,7 мг, 33%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,88 (s, 1H), 8,15 (dd, *J*=7,7, 2,3 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,33 (ddd, *J*=8,4, 4,5, 2,3 Гц, 1H), 7,12 (dd, *J*=12,4, 8,4 Гц, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,98 (dt, *J*=9,9, 5,3 Гц, 1H), 3,70 (br. s. 1H), 3,24 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 3,04 (d, *J*=15,2 Гц, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,24 (dt, *J*=11,8, 5,9 Гц, 1H), 2,18-2,04 (m, 1H), 2,00-1,83 (m, 3H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,59 (qd, *J*=11,3, 6,1 Гц, 1H), 0,90-0,74 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 531,1505, обнаруженное 532,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,73 минуты (способ J LC).

#### **Стадия 4. Получение характеристик твердой формы аморфного соединения 60 (чистая форма)**

Раздел 14.13 А. Порошковая рентгеновская дифракция

[00607] XRPD-дифрактограмму аморфного соединения 60 (чистой формы), полученного на стадии 3, получали с применением общего способа порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), и она представлена на **ФИГ. 12**.

Раздел 14.14 В. Термогравиметрический анализ (TGA)

[00608] Кривая TGA для аморфного соединения 60 (чистая форма) представлена на **ФИГ. 13**. Кривая TGA демонстрирует потерю веса, составляющую 1,60%, от 40°C до 229,15°C при изменении, составляющем 10,00°C/мин., до 350,00°C.

Раздел 14.15 С. Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии

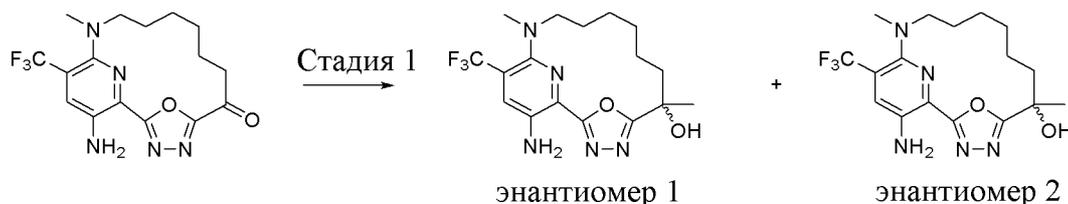
[00609] Чистую аморфную свободную форму соединения 60 получали с применением DSC с помощью методики нагревания и охлаждения. Материал нагревали в тигле для DSC до 240°C и затем охлаждали до комнатной температуры. Затем материал повторно нагревали до 240°C с наблюдением температуры стеклования аморфного материала.

[00610] Анализ DSC проводили с применением следующего способа:

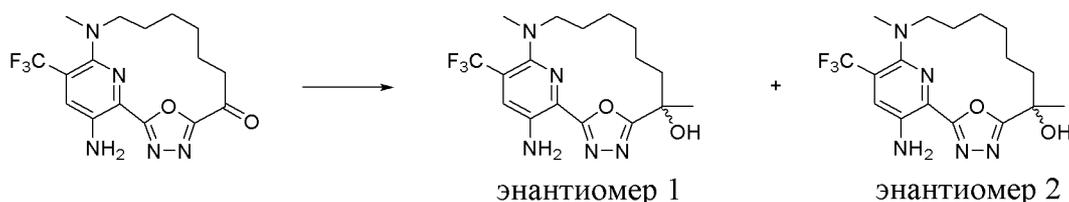
1. от 25,0 до 240,0°C, 10,00°C/мин., N<sub>2</sub> 50,0 мл/мин.,
2. от 240,0 до -20,0°C, -50,00°C/мин., N<sub>2</sub> 50,0 мл/мин., затем
3. от -20,0 до 240,0°C, 10,00°C/мин., N<sub>2</sub> 50,0 мл/мин.

[00611] Термограмма DSC для аморфного соединения 60 (чистая форма) представлена на **ФИГ. 14**. T<sub>g</sub> не наблюдали.

**Пример 35. Получение 17-амино-6,13-диметил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 61) и 17-амино-6,13-диметил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 62)**



**Стадия 1. 17-Амино-6,13-диметил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 61) и 17-амино-6,13-диметил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 62)**



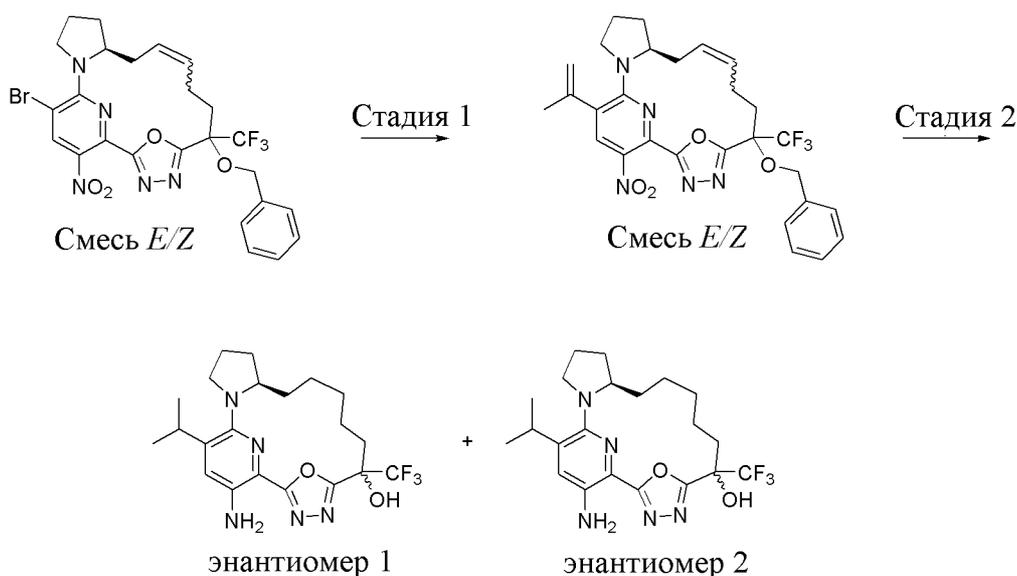
[00612] В атмосфере азота раствор 17-амино-13-метил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-она (25 мг, 0,06769 ммоль) в THF (504,5 мкл) охлаждали до -78°C, затем по каплям добавляли MeMgCl (67,70 мкл, 3 М, 0,2031 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили с помощью 1 М HCl и затем экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (12-г колонка) с применением градиента от 0% до 40% этилацетата в гексанах с

получением рацемической смеси в виде желтого твердого вещества, которую дополнительно очищали путем SFC с нормальной фазой с применением колонки AS-H (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Chiral Technologies (номер партии=20945) и при элюировании с градиентом от 45% до 80% MeOH (+ 20 mM NH<sub>3</sub>) в CO<sub>2</sub> (скорость потока=40 мл/мин., температура колонки=40°C), что обеспечивало получение двух отдельных энантиомеров.

[00613] Элюируемый первым энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 17-амино-6,13-диметил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (5 мг, 38%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,35 (s, 1H), 3,36-3,19 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,06 (dt, *J*=14,6, 7,9 Гц, 2H), 1,84 (dtd, *J*=28,4, 12,8, 11,3, 6,1 Гц, 4H), 1,70 (s, 3H), 1,55-1,47 (m, 2H), 1,44-1,34 (m, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 385,17255, обнаруженное 386,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,78 минуты (способ A LC).

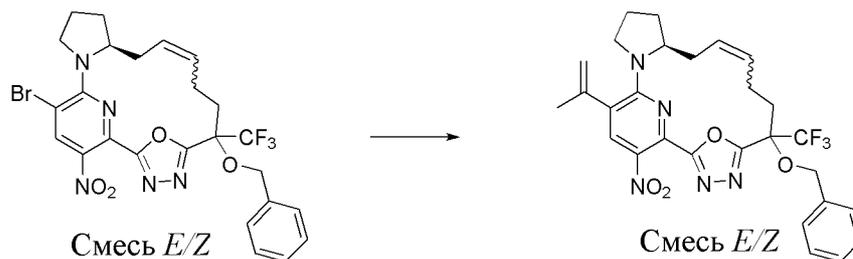
[00614] Элюируемый вторым энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 17-амино-6,13-диметил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (5 мг, 36%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,53 (d, *J*=6,5 Гц, 1H), 3,41 (d, *J*=37,2 Гц, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,76-2,30 (m, 3H), 2,26-2,07 (m, 2H), 1,98 (dd, *J*=14,5, 7,6 Гц, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,66-1,41 (m, 5H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 385,17255, обнаруженное 386,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,77 минуты (способ A LC).

**Пример 36. Получение (12*R*)-20-амино-18-(пропан-2-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетразатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 63) и (12*R*)-20-амино-18-(пропан-2-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетразатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 64)**



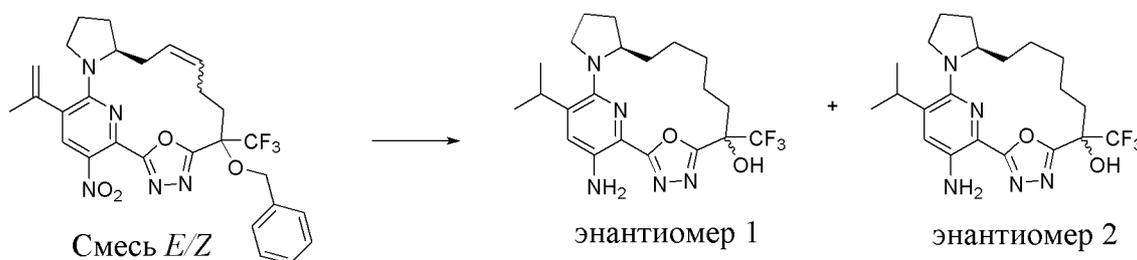
Стадия 1. (12*S*)-6-(Бензилокси)-20-нитро-18-(проп-1-ен-2-ил)-6-

**(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен (смесь E/Z)**



[00615] Раствор (12*S*)-6-(бензилокси)-18-бром-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (330 мг, 0,5063 ммоль) в толуоле (14 мл) дегазировали посредством барботирования азотом в течение 20 мин. Добавляли изопропенилтрифторборат калия (106 мг, 0,7163 ммоль) и комплекс хлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) с дихлорметаном (23 мг, 0,0282 ммоль), затем дегазированный азотом водный раствор карбоната цезия (0,6 мл, 2 М, 1,2000 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и ополаскивали с помощью этилацетата (2 × 25 мл). Фильтрат высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (40-г колонка) с применением градиента от 0% до 25% этилацетата в гептанах с получением (12*S*)-6-(бензилокси)-20-нитро-18-(проп-1-ен-2-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смесь *E/Z*) (210 мг, 71%) в виде красной пены. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 555,20935, обнаруженное 556,2 (*M*+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,56 минуты (способ E LC).

**Стадия 2. (12*R*)-20-Амино-18-(пропан-2-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 63) и (12*R*)-20-амино-18-(пропан-2-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 64)**

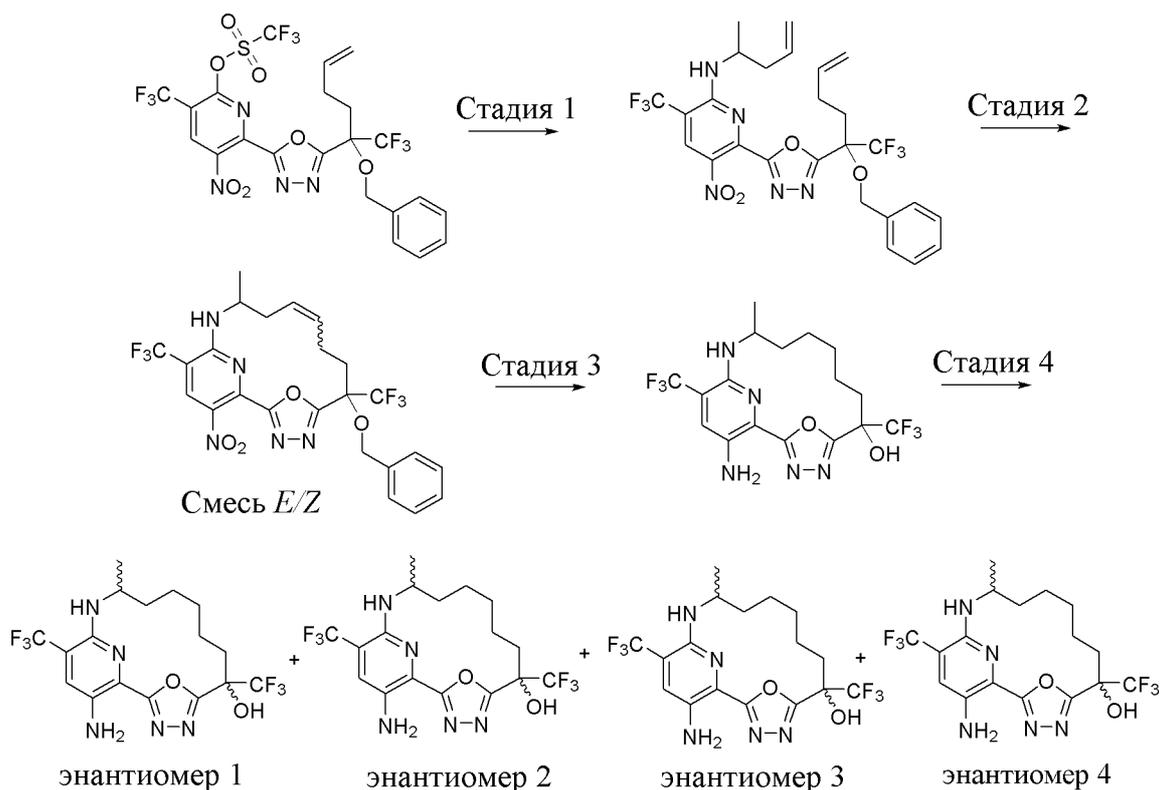


[00616] Раствор (12*S*)-6-(бензилокси)-20-нитро-18-(проп-1-ен-2-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (210 мг, 0,3591 ммоль) в метаноле (21 мл) барботировали азотом в течение 5 мин. и затем добавляли палладий на угле (160 мг, 0,0752

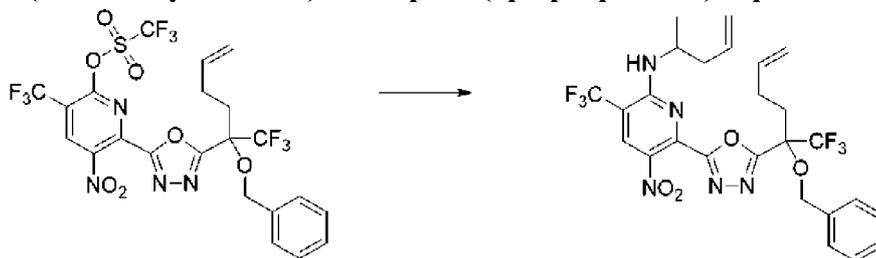
ммоль). Полученную смесь барботировали водородом из баллона в течение 5 мин. и затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита и промывали с помощью метанола (25 мл), затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (40-г колонка) с применением градиента от 0% до 25% этилацетата в гептанах с получением (12*R*)-20-амино-18-(пропан-2-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (54 мг, 32%) в виде желтого твердого вещества и элюируемого первым энантиомера. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,01 (s, 1H), 5,02 (br. s., 2H), 4,03-3,80 (m, 1H), 3,79-3,58 (m, 2H), 3,35-3,20 (m, 1H), 3,15 (td, *J*=9,0, 3,1 Гц, 1H), 2,56-2,34 (m, 2H), 2,30-2,14 (m, 1H), 2,12-1,92 (m, 2H), 1,90-1,76 (m, 1H), 1,73-1,42 (m, 8H), 1,33 (d, *J*=6,8 Гц, 3H), 1,15 (d, *J*=6,2 Гц, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 439,2195, обнаруженное 440,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,3 минуты (способ С LC).

[00617] Элюируемый вторым энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, (12*R*)-20-амино-18-(пропан-2-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (29 мг, 18%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,01 (s, 1H), 5,47-4,58 (m, 2H), 4,04-3,83 (m, 1H), 3,81-3,67 (m, 1H), 3,65-3,51 (m, 1H), 3,33-3,17 (m, 1H), 3,16-2,99 (m, 1H), 2,67-2,48 (m, 1H), 2,45-2,29 (m, 1H), 2,28-2,10 (m, 2H), 2,06-1,87 (m, 2H), 1,86-1,72 (m, 1H), 1,70-1,45 (m, 7H), 1,34 (d, *J*=6,8 Гц, 3H), 1,14 (d, *J*=6,5 Гц, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 439,2195, обнаруженное 440,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,22 минуты (способ С LC).

**Пример 37. Получение 17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 65), 17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 66), 17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 3) (соединения 67) и 17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 4) (соединения 68)**

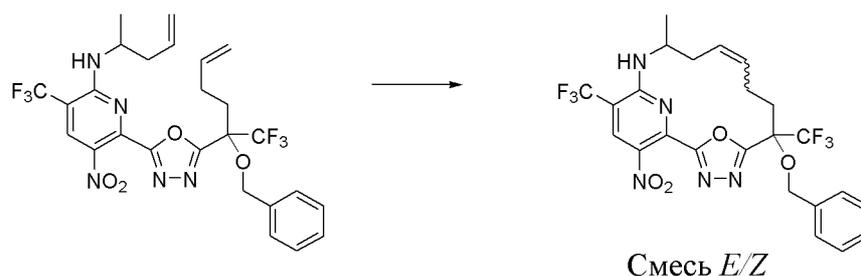


**Стадия 1. 6-[5-[1-Бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-(1-метилбут-3-енил)-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин**



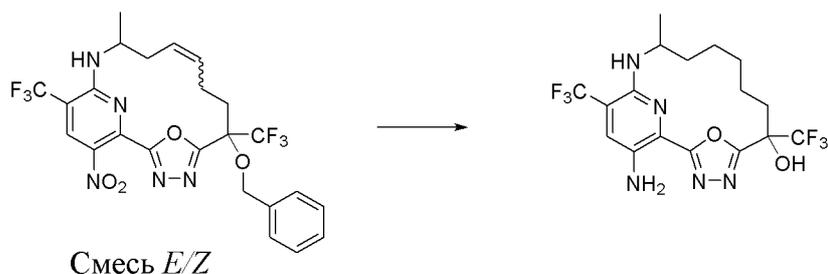
[00618] В 40-мл герметизированном флаконе растворяли [6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]трифторметансульфонат (425 мг, 0,6534 ммоль) в ацетонитриле (11 мл) при комнатной температуре с последующим добавлением DIEA (750 мкл, 4,306 ммоль) и пент-4-ен-2-амин (гидрохлоридной соли) (220 мг, 1,809 ммоль) и затем смесь перемешивали в течение 90 минут. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный материал затем очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 100% гексанов до 60% этилацетата с получением 6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-(1-метилбут-3-енил)-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (266 мг, 70%) в виде желтой пены.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,54 (s, 1H), 7,78 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,38-7,31 (m, 5H), 5,85 (ddt,  $J=16,8, 10,2, 6,5$  Гц, 1H), 5,78-5,63 (m, 1H), 5,13-4,94 (m, 4H), 4,76 (d,  $J=10,8$  Гц, 1H), 4,60 (d,  $J=10,8$  Гц, 1H), 4,48 (dq,  $J=8,2, 5,9$  Гц, 1H), 2,59-2,51 (m, 2H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,33-2,19 (m, 3H), 1,22 (d,  $J=6,6$  Гц, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 585,1811, обнаруженное 586,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,01 минуты (способ JLC).

**Стадия 2. 6-Бензилокси-12-метил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен (смесь E/Z)**



[00619] В 500-мл круглодонной колбе непрерывно дегазируемый посредством азотопровода раствор катализатора Чжана 1В (82 мг, 0,1118 ммоль) в DCE (200 мл) нагревали при 50°C в атмосфере азота. Затем по каплям добавляли раствор 6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-(1-метилбут-3-енил)-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (260 мг, 0,4441 ммоль) в DCE (40 мл) с помощью шприца. Полученную смесь нагревали при 75°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал затем очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 100% гексанов до 50% этилацетата в гексанах с получением 6-бензилокси-12-метил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаена (смесь E/Z) (150 мг, 61%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 557,1498, обнаруженное 558,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,78 минуты (способ J LC).

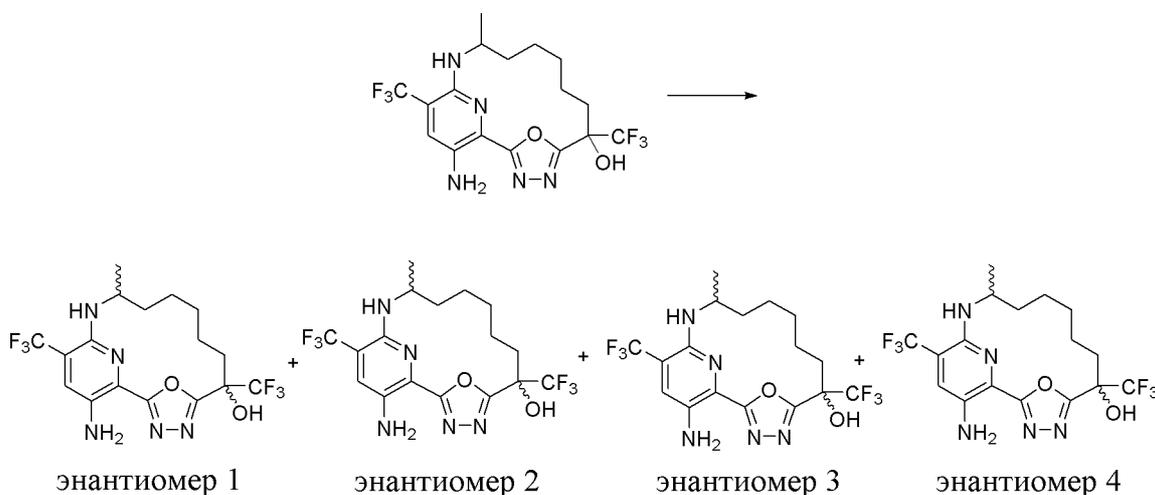
**Стадия 3. 17-Амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол**



[00620] В 250-мл круглодонной колбе раствор 6-бензилокси-12-метил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаена (смесь E/Z) (145 мг, 0,2601 ммоль) в AcOH (2,5 мл) и этилацетате (2,5 мл) продували азотом. Затем добавляли Pd/C (275 мг, 10% вес/вес, 0,2584 ммоль). Смесь дегазировали азотом в течение 5 минут, затем продували с помощью баллона, заполненного газообразным водородом. Смесь перемешивали при 1 атмосфере водорода в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали через слой целита избытком ацетонитрила и этилацетата, затем концентрировали фильтрат. Неочищенный материал затем очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 100% гексанов до 70% этилацетата в гексанах с получением 17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-

3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (95 мг, 83%) в виде желтого твердого вещества и смеси 4 стереоизомеров. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 439,1443, обнаруженное 440,2 (M+)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,34 минуты (способ А LC).

**Стадия 4.** 17-Амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 65), 17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 66), 17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 3) (соединение 67) и 17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 4) (соединение 68)



[00621] Рацемический 17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (93 мг, 0,2117 ммоль) очищали путем хиральной SFC с применением колонки Phenomenex LUX-4 (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм) при 40°C при элюировании с 10% MeOH (+ 20 mM NH<sub>3</sub>) / 90% CO<sub>2</sub> с применением скорости потока 70 мл/мин. с объемом введения 500 мкл, что обеспечивало разделение четырех энантиомеров.

[00622] Элюируемый первым энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (18,8 мг, 80%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,59 (d, *J*=15,2 Гц, 2H), 6,01 (s, 2H), 5,10 (d, *J*=4,5 Гц, 1H), 3,69-3,59 (m, 1H), 2,29-2,18 (m, 1H), 2,01 (ddd, *J*=13,9, 10,7, 7,0 Гц, 1H), 1,61 (d, *J*=9,8 Гц, 2H), 1,50 (d, *J*=9,2 Гц, 3H), 1,44 (d, *J*=9,1 Гц, 2H), 1,24 (d, *J*=6,7 Гц, 3H), 0,84 (td, *J*=14,7, 11,1, 6,0 Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 439,1443, обнаруженное 440,2 (M+)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,98 минуты (способ А LC).

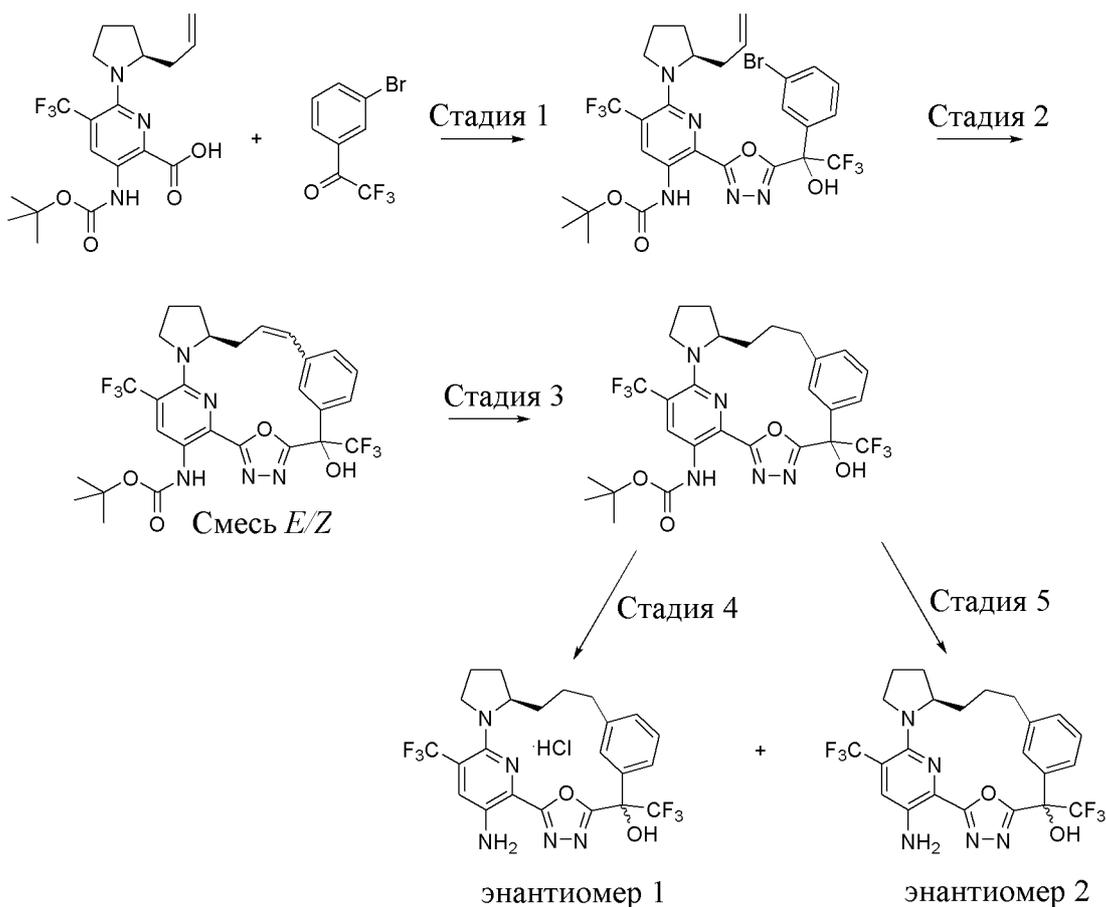
[00623] Элюируемый вторым энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (16,0

мг, 68%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,61 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,00 (d,  $J=7,6$  Гц, 2H), 5,13 (d,  $J=4,9$  Гц, 1H), 3,78-3,65 (m, 1H), 2,43-2,26 (m, 2H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,69 (s, 2H), 1,43 (s, 4H), 1,24 (d,  $J=6,7$  Гц, 3H), 0,90 (ddt,  $J=18,2, 12,2, 5,9$  Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 439,1443, обнаруженное 440,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,95 минуты (способ А LC).

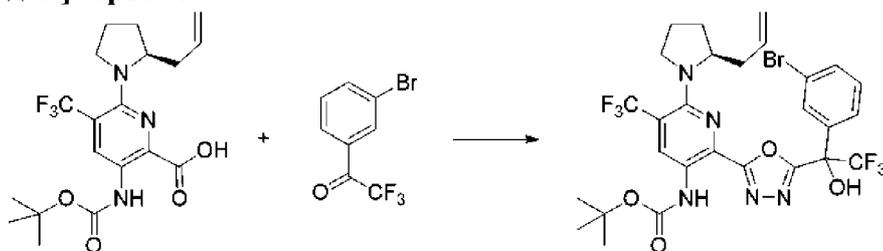
[00624] Элюируемый третьим энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 3) (18,3 мг, 78%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,59 (d,  $J=15,1$  Гц, 2H), 6,00 (d,  $J=7,6$  Гц, 2H), 5,10 (d,  $J=4,6$  Гц, 1H), 3,67-3,59 (m, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,28-2,19 (m, 1H), 2,00 (ddd,  $J=13,8, 8,8, 5,7$  Гц, 1H), 1,66-1,57 (m, 2H), 1,53-1,50 (m, 1H), 1,44 (d,  $J=11,0$  Гц, 3H), 1,24 (d,  $J=6,7$  Гц, 3H), 0,89-0,81 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 439,1443, обнаруженное 440,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,98 минуты (способ А LC).

[00625] Элюируемый четвертым энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 4) (16,4 мг, 70%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,61 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,00 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 5,13 (d,  $J=4,9$  Гц, 1H), 3,76-3,67 (m, 1H), 2,42-2,26 (m, 2H), 2,08 (s, 2H), 1,71-1,67 (m, 1H), 1,49-1,38 (m, 4H), 1,24 (d,  $J=6,7$  Гц, 3H), 0,96-0,86 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 439,1443, обнаруженное 440,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,95 минуты (способ А LC).

**Пример 38. Получение (15*R*)-23-амино-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ола (гидрохлоридной соли) (энантиомера 1) (соединения 69) и (15*R*)-23-амино-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 70)**



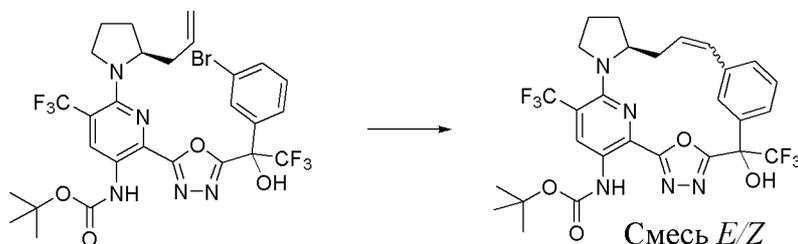
**Стадия 1. *трет*-Бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[1-(3-бромфенил)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат**



[00626] К перемешиваемому раствору (*N*-изоцианоимино)трифенилфосфорана (4,843 г, 16,02 ммоль) и 1-(3-бромфенил)-2,2,2-трифторэтанона (4,053 г, 16,02 ммоль) в DMF (79,83 мл) добавляли 6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновую кислоту (3,2453 г, 6,406 ммоль). Смесь закрывали крышкой и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> (1 раз), насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl (1 раз) и солевого раствора (1 раз). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением оранжевого масла, которое очищали путем хроматографии на силикагеле с применением плавного градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[1-(3-бромфенил)-2,2,2-трифтор-1-

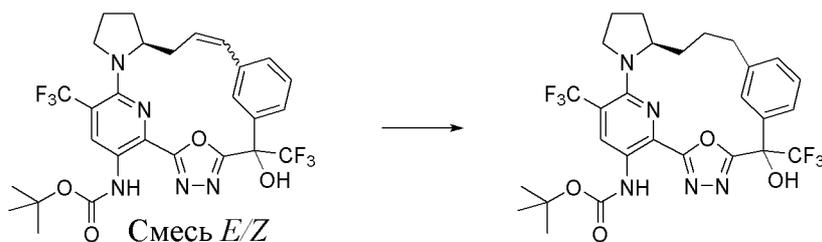
гидрокси-этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (4,4 г, 99%) в виде желтого/оранжевого сиропа. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 691,12286, обнаруженное 692,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,82 минуты (способ T LC).

**Стадия 2. *трет*-Бутил-*N*-[(15*S*)-6-гидрокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-23-ил]карбамат (смесь *E/Z*)**



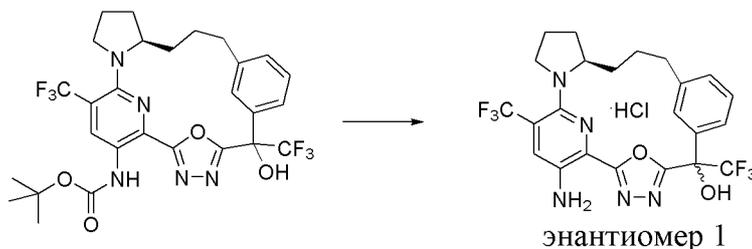
[00627] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[1-(3-бромфенил)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (4,4 г, 6,354 ммоль) в дегазированном NMP (264 мл) в круглодонной колбе, оснащенной обратным холодильником, добавляли диацетоксипалладий (427,9 мг, 1,906 ммоль), затем *трис*-*о*-толилфосфан (1,16 г, 3,811 ммоль) и TEA (708,4 мкл, 5,083 ммоль) и раствор барботировали с помощью N<sub>2</sub> в течение 5 мин., затем нагревали в масляной бане при 140°C в течение 100 мин. Добавляли диацетоксипалладий (142,7 мг, 0,6356 ммоль), затем *трис*-*о*-толилфосфан (386,8 мг, 1,271 ммоль) и продолжали перемешивание при 140°C в течение 15 мин., затем добавляли TEA (221,3 мкл, 1,588 ммоль) и перемешивали при 140°C в течение 15 мин., затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> (1 раз), насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl (1 раз), воды (1 раз) и солевого раствора (1 раз), затем высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением плавного градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением *трет*-бутил-*N*-[(15*S*)-6-гидрокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-23-ил]карбамата (смесь *E/Z*) (1,62 г, 35%) в виде желтой/оранжевой пены. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 611,1967, обнаруженное 612,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,64 минуты (способ T LC).

**Стадия 3. *трет*-Бутил-*N*-[(15*R*)-6-гидрокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-23-ил]карбамат**



[00628] К раствору *трет*-бутил-*N*-[(15*S*)-6-гидрокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-23-ил]карбамата (смеси *E/Z*) (30,7 мг, 0,04418 ммоль) в этаноле (1,689 мл) добавляли Pd/C (25,03 мг, 10% вес/вес, 0,02352 ммоль) и барботировали водород через раствор в течение 5 мин., затем колбу закрывали крышкой с применением баллона с водородом и перемешивали в течение 16 ч. Через раствор в течение 5 мин. барботировали азот, затем фильтровали через целит с промыванием метанолом с получением желтого раствора, который концентрировали с получением продукта *трет*-бутил-*N*-[(15*R*)-6-гидрокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-23-ил]карбамата (29,9 мг, 100%) в виде желтого твердого вещества и смеси диастереомеров. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 613,2124, обнаруженное 614,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,75 минуты (способ Т LC).

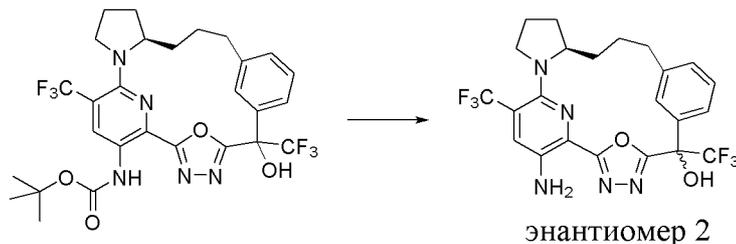
**Стадия 4. (15*R*)-23-Амино-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ол (гидрохлоридная соль) (энантиомер 1) (соединение 69)**



[00629] К раствору *трет*-бутил-*N*-[(15*R*)-6-гидрокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-23-ил]карбамата (29,9 мг, 0,04415 ммоль) в DCM (541,8 мкл) добавляли TFA (204,2 мкл, 2,65 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч., затем летучие вещества удаляли путем ротационного выпаривания, растворяли в DMSO, фильтровали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 40% до 80% ацетонитрила в воде (+5 мМ HCl) на протяжении 15,0 минут с получением (15*R*)-23-амино-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ола (гидрохлоридной соли) (энантиомера 1) (6,5 мг, 51%) в виде желтого твердого вещества и элюируемого первым отдельного энантиомера.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,60 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,33 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,27 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,22 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,22 (s, 2H), 3,94-3,84 (m, 1H), 3,50 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,98 (dd,  $J=14,2, 5,9$  Гц, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,28 (td,  $J=11,8, 9,6, 5,6$  Гц, 1H), 2,18-2,11 (m, 1H), 1,87 (dq,  $J=12,4, 6,2$  Гц, 2H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,53 (dd,  $J=11,5, 6,4$  Гц, 1H), 0,83 (dd,  $J=11,2, 5,9$  Гц, 1H) ppm. ESI-MS масса/заряд: расч. 513,16, обнаруженное 514,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,06 минуты (способ M LC).

**Стадия 5. (15R)-23-Амино-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 70)**



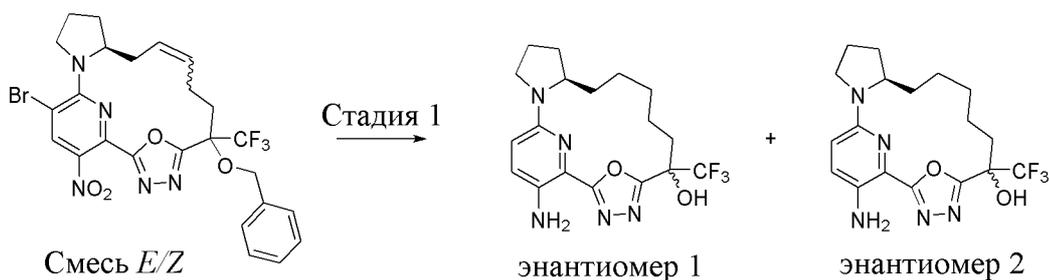
[00630] К раствору *трет*-бутил-*N*-[(15R)-6-гидрокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-23-ил]карбамата (1,1 г, 1,149 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли TFA (15 мл, 194,7 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 минут, затем летучие вещества удаляли путем ротационного выпаривания без нагревания и гасили остаточную кислоту посредством добавления насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Данную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2 раза), органические слои объединяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и фильтровали и фильтрат концентрировали с получением желтой пены, которую очищали путем хроматографии с обращенной фазой на 275-г колонке C<sub>18</sub> при элюировании с градиентом от 50% до 100% ацетонитрила в воде, что обеспечивало получение продукта, все еще содержащего некоторое количество примесей в виде элюируемого вторым отдельного энантиомера. Неочищенные фракции объединяли и снова очищали путем хроматографии с обращенной фазой на 100-г колонке C<sub>18</sub> при элюировании с градиентом от 50% до 100% ацетонитрила в воде с получением чистого продукта, который объединяли с чистым продуктом из первой колонки и концентрировали с получением (15R)-23-амино-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ола (энантиомера 2) (234 мг, 79%) в виде желтого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,70 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,38 (t,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,28 (d,  $J=7,7$  Гц, 1H), 6,23 (s, 2H), 4,16 (dt,  $J=10,6, 5,3$  Гц, 1H), 3,60-3,48 (m, 1H), 3,23 (t,  $J=9,0$  Гц, 1H), 2,90 (dd,  $J=15,9, 8,0$  Гц, 1H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,40 (dt,  $J=10,9, 5,6$  Гц, 1H), 2,22 (dt,  $J=11,9, 6,0$  Гц, 1H), 1,92 (dd,  $J=12,8, 6,8$  Гц, 2H), 1,83-1,67 (m, 2H), 1,58 (dt,  $J=11,6, 5,8$  Гц, 1H), 0,85 (dt,  $J=16,2, 6,1$  Гц, 1H), один способный к обмену протон не наблюдали. ESI-MS масса/заряд: расч. 513,16, обнаруженное 514,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,34 минуты (способ A LC).

## Стадия 6. Получение характеристик твердой формы аморфного соединения 70 (чистая форма)

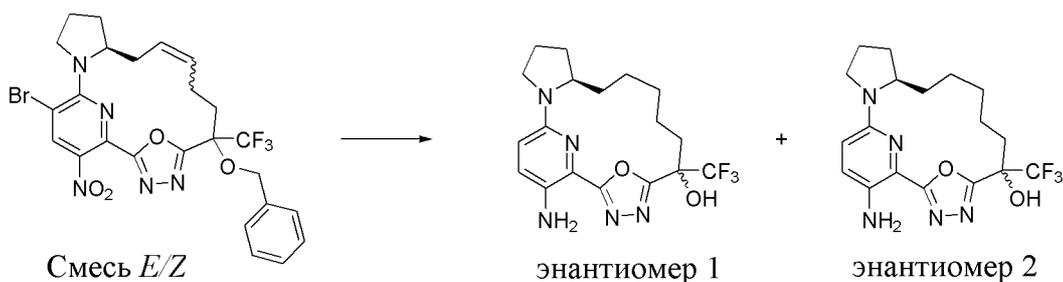
Раздел 14.16 А. Порошковая рентгеновская дифракция

[00631] XRPD-дифрактограмму аморфного соединения 70 (чистой формы), полученного на стадии 5, получали с применением общего способа порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), и она представлена на **ФИГ. 15**.

**Пример 39. Получение (12R)-20-амино-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 71) и (12R)-20-амино-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 72)**



**Стадия 1. (12R)-20-Амино-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 71) и (12R)-20-амино-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 72)**

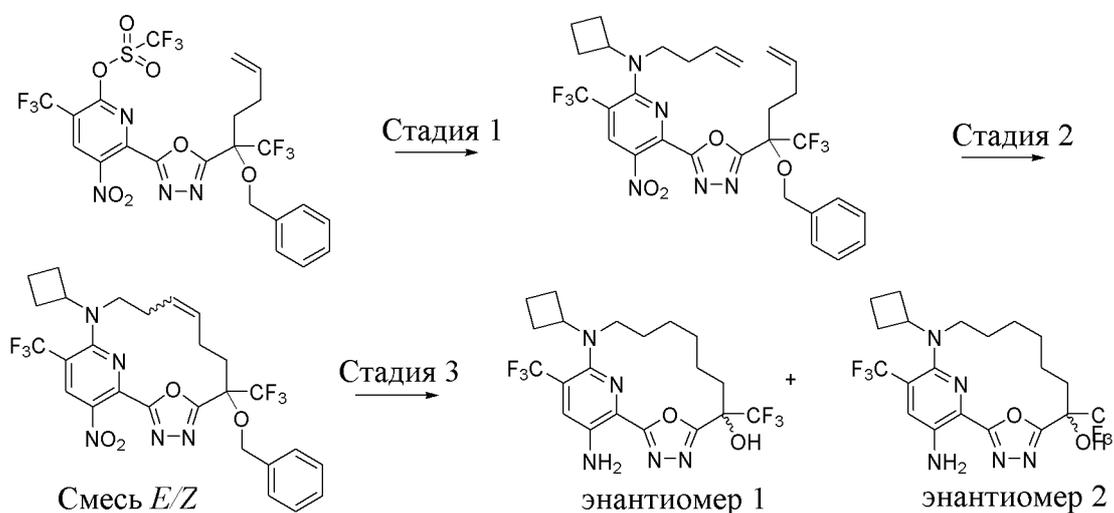


[00632] Раствор (12S)-6-(бензилокси)-18-бром-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смесь *E/Z*) (300 мг, 0,4396 ммоль) в метаноле (15 мл) барботировали азотом в течение 5 мин. и затем добавляли триэтиламин (217,8 мг, 0,3 мл, 2,1524 ммоль), затем палладий на угле (325 мг, 0,1527 ммоль). Полученную смесь барботировали с применением баллона с водородом в течение 5 мин. и затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 5 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали с помощью метанола (40 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (40-г колонка) с применением градиента от 0% до 30%

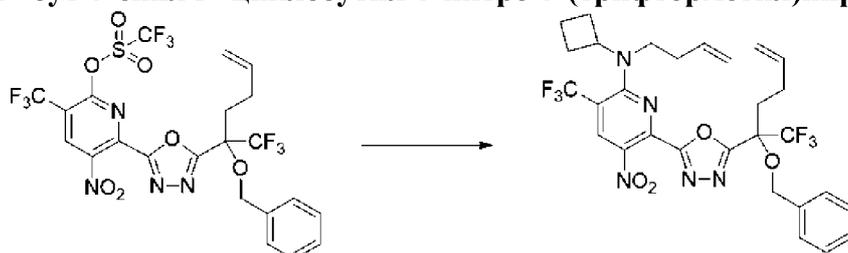
этилацетата в гептанах с получением (12*R*)-20-амино-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (90 мг, 49%) в виде оранжевого твердого вещества и элюируемого первым диастереомера. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,06 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 6,51 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 5,30-4,06 (m, 2H), 3,97-3,81 (m, 1H), 3,54-3,37 (m, 1H), 3,30-3,11 (m, 1H), 2,73-2,54 (m, 1H), 2,50-2,35 (m, 1H), 2,31-1,84 (m, 5H), 1,82-1,48 (m, 7H), 1,02-0,79 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 397,1726, обнаруженное 398,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,22 минуты (способ С LC).

[00633] Элюируемый вторым диастереомер выделяли в виде оранжевого твердого вещества, (12*R*)-20-амино-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (60 мг, 33,9%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,08 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 6,53 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 4,85 (br. s., 2H), 4,00-3,87 (m, 1H), 3,54-3,36 (m, 1H), 3,26-3,07 (m, 1H), 2,75-2,55 (m, 1H), 2,36-2,12 (m, 3H), 2,11-1,92 (m, 3H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,73-1,34 (m, 6H), 1,10-0,95 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 397,1726, обнаруженное 398,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,22 минуты (способ С LC).

**Пример 40. Получение 17-амино-13-циклобутил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 73) и 17-амино-13-циклобутил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 74)**

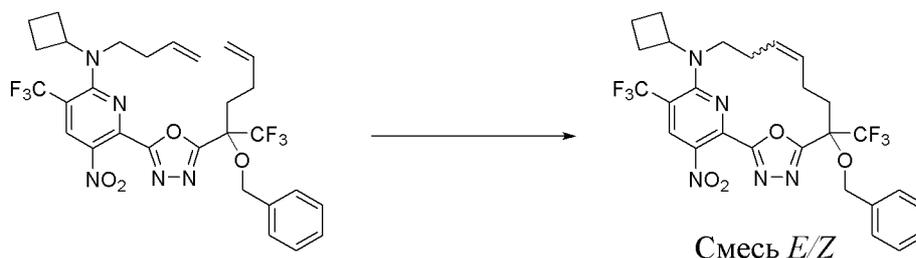


**Стадия 1. 6-[5-[1-Бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-бут-3-енил-*N*-циклобутил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин**



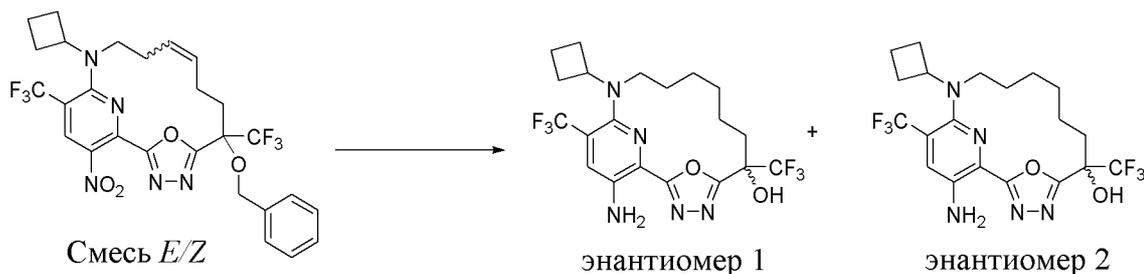
[00634] К смеси [6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил] трифторметансульфоната (300 мг, 0,4612 ммоль) в THF (6 мл) добавляли *N*-бут-3-енилциклобутанамин (296 мкл, 1,844 ммоль) и диизопропилэтиламин (241 мкл, 1,384 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 30 мин. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью воды, затем солевого раствора, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и выпаривали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (от 0% до 10% EtOAc в гексанах на протяжении 15 мин.) с получением 6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-бут-3-енил-*N*-циклобутил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (127 мг, 44%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,66 (s, 1H), 7,45-7,29 (m, 5H), 5,80 (ddt, *J*=16,6, 10,2, 6,3 Гц, 1H), 5,64 (ddt, *J*=17,1, 10,3, 6,9 Гц, 1H), 5,14-4,95 (m, 5H), 4,81 (d, *J*=10,6 Гц, 1H), 4,65 (d, *J*=10,6 Гц, 1H), 4,33 (p, *J*=8,2 Гц, 1H), 3,74-3,64 (m, 2H), 2,59-2,44 (m, 2H), 2,42-2,20 (m, 5H), 2,20-2,07 (m, 2H), 1,80-1,62 (m, 2H) ppm; <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -58,50, -73,15 ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 625,2124, обнаруженное 626,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,61 минуты (способ T LC).

**Стадия 2. 6-Бензилокси-13-циклобутил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен (смесь *E/Z*)**



[00635] К раствору бензилиден[1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазолидин-2-илиден]дихлоррутения; трициклогексилфосфана (25 мг, 0,02945 ммоль) в толуоле (9 мл) при 120°C при барботировании азотом добавляли по каплям раствор 6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-бут-3-енил-*N*-циклобутил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (121 мг, 0,1934 ммоль) в толуоле (9 мл) и смесь перемешивали при 120°C при барботировании азотом в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (от 0% до 20% EtOAc в гексанах на протяжении 15 мин.) с получением 6-бензилокси-13-циклобутил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаена (смесь *E/Z*) (45 мг, 35%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 597,1811, обнаруженное 598,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,54 минуты (способ T LC).

**Стадия 3. 17-Амино-13-циклобутил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 73) и 17-амино-13-циклобутил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 2)**

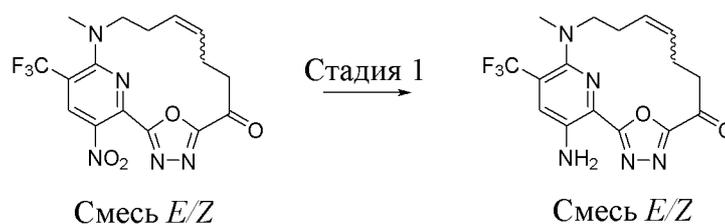
**(соединение 74)**

[00636] Смесь 6-бензилокси-13-циклобутил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаена (смесь *E/Z*) (45 мг, 0,06778 ммоль) и Pd/C (22 мг, 10% вес/вес, 0,02067 ммоль) в уксусной кислоте (700 мкл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (200 фунтов/кв. дюйм в сосуде под давлением из нержавеющей стали) в течение 24 ч. Затем смесь фильтровали и фильтрат выпаривали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 35% EtOAc в гексанах на протяжении 15 мин. с получением рацемического 6-бензилокси-13-циклобутил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-17-амина. Данный рацемический материал растворяли в ацетонитриле при 20 мг/мл и энантиомеры разделяли путем хиральной SFC с применением колонки AS-3 (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с применением градиента от 5% до 15% метанола (5 mM NH<sub>3</sub>) в подвижной фазе из CO<sub>2</sub> на протяжении 10 мин. Такие условия обеспечивали получение 2 энантиомерных продуктов, описанных ниже.

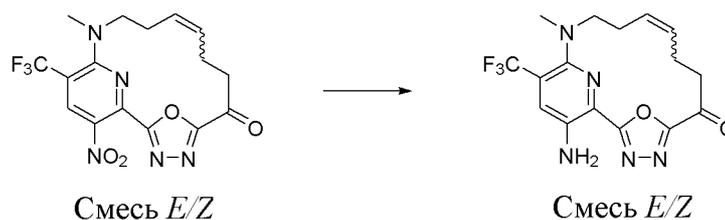
[00637] Продукт с пиком 1 концентрировали с получением 17-амино-13-циклобутил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (6,7 мг, 21%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,38 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,07 (tt, *J*=9,5, 7,3 Гц, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,49-3,26 (m, 2H), 2,43-2,23 (m, 3H), 2,21-2,04 (m, 4H), 1,76 (td, *J*=12,4, 5,3 Гц, 1H), 1,62 (d, *J*=9,6 Гц, 2H), 1,53 (s, 6H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -58,82, -79,80 ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 479,1756, обнаруженное 480,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,82 минуты (способ Q LC).

Продукт с пиком 2 концентрировали с получением 17-амино-13-циклобутил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (6,5 мг, 20%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,39 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,07 (tt, *J*=9,6, 7,3 Гц, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,46-3,28 (m, 2H), 2,43-2,23 (m, 3H), 2,21-2,03 (m, 4H), 1,76 (td, *J*=12,4, 5,2 Гц, 1H), 1,68-1,41 (m, 8H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -58,82, -79,80 ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 479,1756, обнаруженное 480,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,83 минуты (способ Q LC).

**Пример 41. Получение 17-амино-13-метил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-6-она (смеси**

***E/Z* (соединения 75)**

**Стадия 1. 17-Амино-13-метил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-6-он (смесь *E/Z*) (соединение 75)**

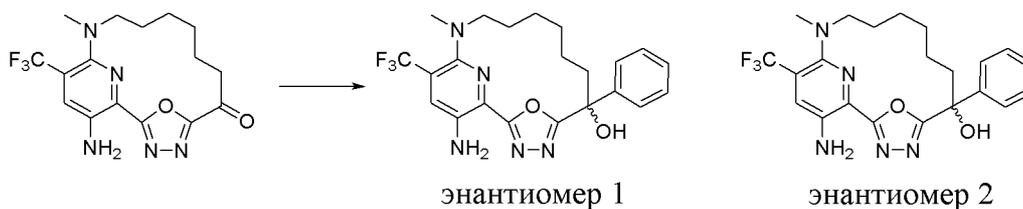


[00638] Смесь 13-метил-17-нитро-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-6-она (смесь *E/Z*) (250 мг, 0,6292 ммоль) и дигидрата хлорида олова(II) (568 мг, 2,517 ммоль) в этилацетате (6,292 мл) перемешивали при 55°C в течение 30 мин., затем разбавляли с помощью EtOAc и к смеси добавляли 2 н. раствор NaOH до тех пор, пока смесь не становилась вязкой. Смесь фильтровали через целит и фильтрат промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (12-г колонка) с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гексанах с получением 17-амино-13-метил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-6-она (смесь *E/Z*) (185 мг, 80%) в виде оранжевого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,37 (s, 1H), 5,67-5,51 (m, 1H), 5,46-5,31 (m, 1H), 3,37-3,26 (m, 2H), 2,97 (d, *J*=1,9 Гц, 3H), 2,92-2,83 (m, 2H), 2,66 (dq, *J*=16,5, 8,4, 7,9 Гц, 4H) ppm. Два способных к обмену протона не наблюдали. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 367,1256, обнаруженное 368,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,76 минуты (способ S LC).

**Пример 42. Получение 17-амино-13-метил-6-фенил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 76) и 17-амино-13-метил-6-фенил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 77)**



**Стадия 1. 17-Амино-13-метил-6-фенил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 76) и 17-амино-13-метил-6-фенил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 77)**



[00639] В атмосфере азота раствор 17-амино-13-метил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-она (19 мг, 0,05144 ммоль) в THF (383,4 мкл), охлаждали при 0°C, затем по каплям добавляли бром(фенил)магний (113,2 мкл, 1 М, 0,1132 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. Реакционную смесь гасили водой и 1 н. раствором HCl, экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 15 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (12-г колонка) с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гексанах с получением рацемической смеси в виде желтого твердого вещества. Данный рацемический материал затем очищали путем хиральной SFC с применением колонки OD-H (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Chiral Technologies, и при элюировании с градиентом от 50% до 80% MeOH (+ 20 mM NH<sub>3</sub>) в CO<sub>2</sub> на протяжении 14,5 минуты, что обеспечивало получение двух отдельных энантиомеров.

[00640] Элюируемый первым энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 17-амино-13-метил-6-фенил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (4 мг, 16%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,50 (s, 1H), 7,31-7,15 (m, 5H), 2,95-2,82 (m, 3H), 2,26-2,07 (m, 2H), 1,96-1,77 (m, 2H), 1,71-1,08 (m, 8H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 447,1882, обнаруженное 448,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,15 минуты (способ A LC).

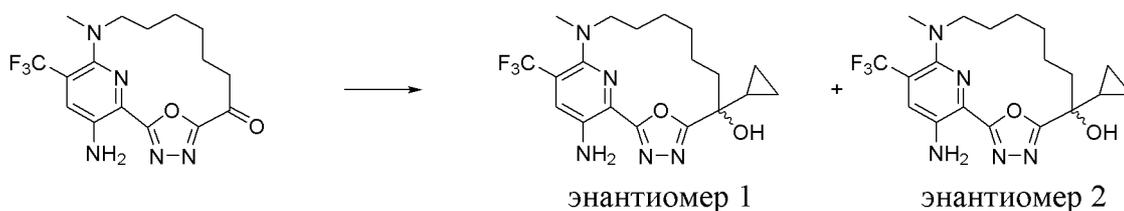
[00641] Элюируемый вторым энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 17-амино-13-метил-6-фенил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (4 мг, 16%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,50 (s, 1H), 7,29-7,18 (m, 5H), 2,91-2,81 (m, 3H), 2,26-

2,08 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,71-1,20 (m, 8H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 447,1882, обнаруженное 448,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,15 минуты (способ А LC).

**Пример 43. Получение 17-амино-6-циклопропил-13-метил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 78) и 17-амино-6-циклопропил-13-метил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 79)**



**Стадия 1. 17-Амино-6-циклопропил-13-метил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 78) и 17-амино-6-циклопропил-13-метил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 79)**



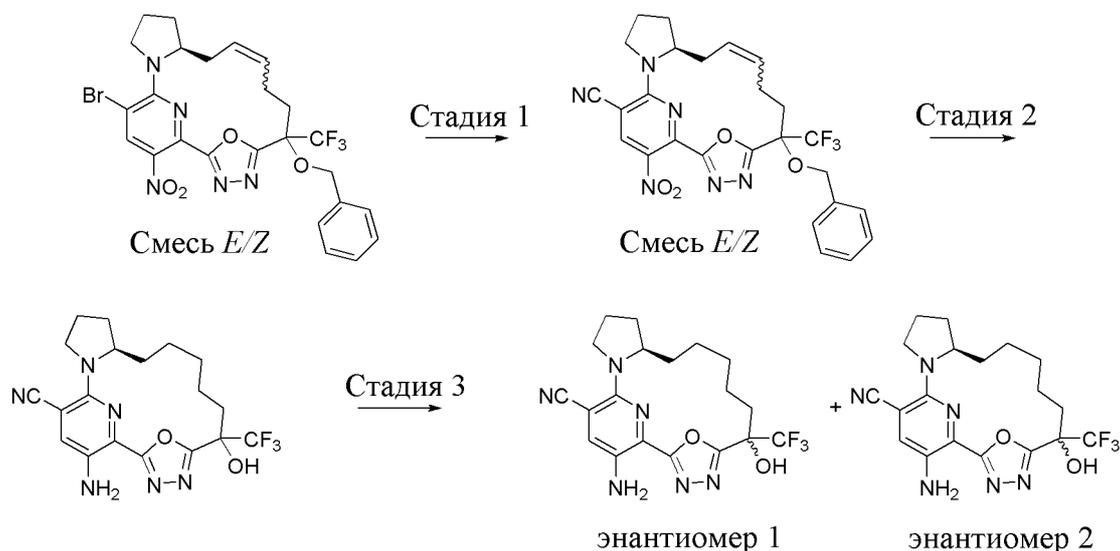
[00642] В атмосфере азота раствор 17-амино-13-метил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-она (30 мг, 0,08123 ммоль) в THF (605,4 мкл) охлаждали при 0°C, затем добавляли по каплям бром(циклопропил)магний (178,7 мкл, 1 М, 0,1787 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. Реакционную смесь гасили водой и 1 н. раствором HCl, экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 15 мл), промывали с помощью солевого раствора, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очистка посредством хроматографии на силикагеле (12-г колонка) с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гексанах обеспечивала получение рацемической смеси, которую разделяли путем хиральной SFC с применением колонки OD-H (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Chiral Technologies, при элюировании от 5% до 15% MeOH (+ 20 mM NH<sub>3</sub>) в CO<sub>2</sub> на протяжении 14,5 минуты, что обеспечивало получение двух отдельных энантиомеров.

[00643] Элюируемый первым энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 17-амино-6-циклопропил-13-метил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (3 мг, 9%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,48 (s, 1H), 2,85 (s, 3H), 1,97 (td, J=9,4, 5,3 Гц, 2H), 1,83 (dd, J=11,5, 5,9 Гц, 2H), 1,71-1,32 (m, 7H), 1,29-1,18 (m, 2H), 0,63 (dtd, J=9,4, 5,4, 3,7 Гц, 1H),

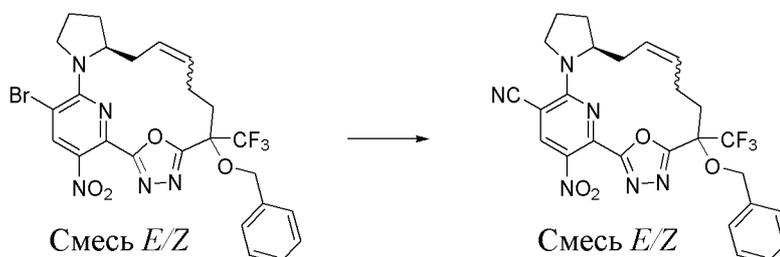
0,52-0,36 (m, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 411,1882, обнаруженное 412,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,02 минуты (способ А LC).

[00644] Элюируемый вторым энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 17-амино-6-циклопропил-13-метил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (3 мг, 9%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,49 (s, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,98 (td, *J*=9,3, 5,3 Гц, 2H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,69-1,45 (m, 4H), 1,44-1,33 (m, 2H), 1,32-1,05 (m, 3H), 0,68-0,59 (m, 1H), 0,55-0,35 (m, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 411,1882, обнаруженное 412,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,02 минуты (способ А LC).

**Пример 44. Получение (12*R*)-20-амино-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-18-карбонитрила (энантиомера 1) (соединения 80) и (12*R*)-20-амино-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-18-карбонитрила (энантиомера 2) (соединения 81)**



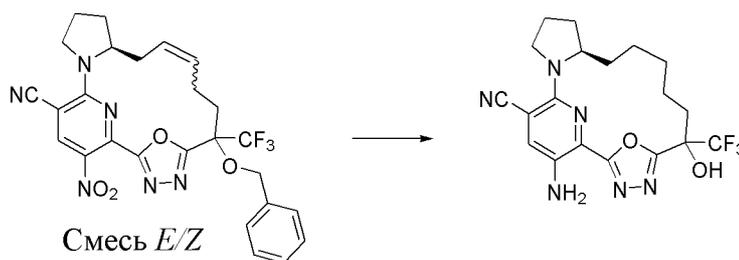
**Стадия 1. (12*S*)-6-(бензилокси)-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-18-карбонитрил (смесь *E/Z*)**



[00645] Раствор (12*S*)-6-(бензилокси)-18-бром-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смесь *E/Z*) (400 мг, 0,6662 ммоль) в DMF (6 мл) во флаконе для микроволновой обработки дегазировали азотом в течение 5 минут и затем добавляли цианид меди(I) (298 мг, 3,3273

ммоль). Полученную суспензию перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли с помощью EtOAc (75 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали водным раствором NH<sub>4</sub>OH (10% об./об., 3 × 20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (2 × 30 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (12-г колонка) с применением градиента от 0% до 20% этилацетата в гептане с получением (12*S*)-6-(бензилокси)-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-18-карбонитрила (смесь *E/Z*) (310 мг, 86%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,71-8,54 (m, 1H), 7,48-7,20 (m, 5H), 5,69-5,36 (m, 2H), 5,22 (d, *J*=11,2 Гц, 1H), 5,04-4,89 (m, 1H), 4,31-3,90 (m, 3H), 3,34-3,10 (m, 1H), 2,55-1,87 (m, 8H), 1,72-1,60 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 540,1733, обнаруженное 541,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,4 минуты (способ E LC).

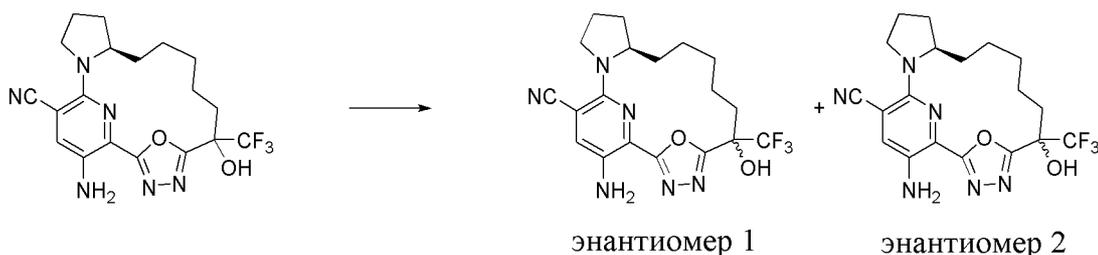
**Стадия 2. (12*R*)-20-Амино-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-18-карбонитрил**



[00646] (12*S*)-6-(Бензилокси)-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-18-карбонитрил (смесь *E/Z*) (230 мг, 0,4043 ммоль) растворяли в метаноле (6 мл). Смесь барботировали азотом в течение 5 мин. и затем добавляли 10% палладий на угле (260 мг, 0,1222 ммоль). Полученную смесь барботировали водородом из баллона в течение 5 мин. и затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита с промыванием с помощью метанола (25 мл). Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (12*R*)-20-амино-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-18-карбонитрила (130 мг, 76%) в виде красного твердого вещества и смеси диастереоизомеров. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 422,16782, обнаруженное 423,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,14 минуты (способ E LC).

**Стадия 3. (12*R*)-20-Амино-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-18-карбонитрил (энантиомер 1) (соединение 80) и (12*R*)-20-амино-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-**

**окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-18-карбонитрил (энантиомер 2) (соединение 81)**

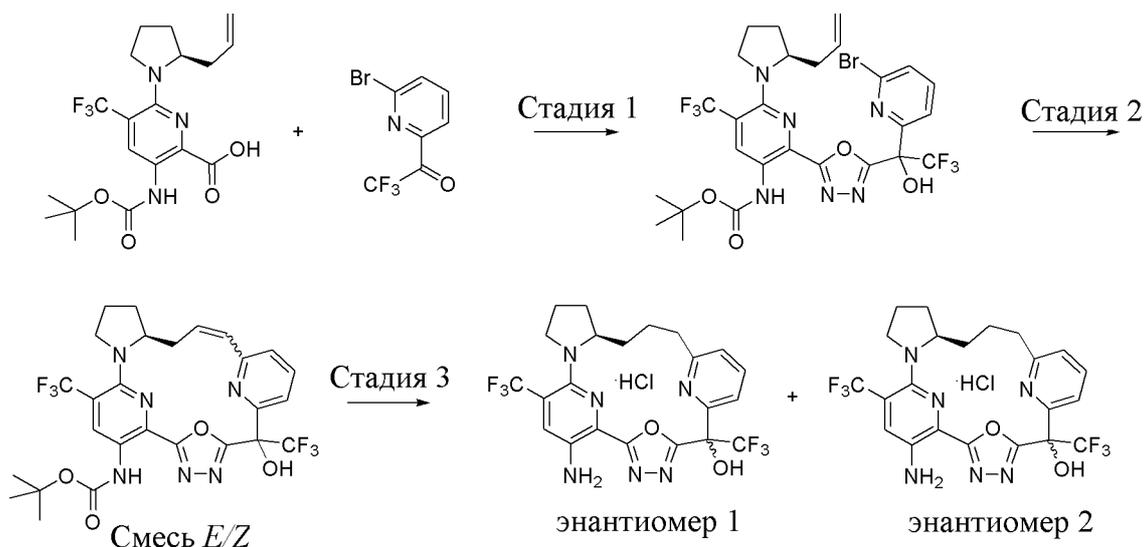


[00647] Диастереомерную смесь (12*R*)-20-амино-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-18-карбонитрила (162 мг, 0,3835 ммоль) очищали путем хиральной SFC с применением колонки Lux Cellulose-5 (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм) при элюировании с 40% MeOH в 60% CO<sub>2</sub>, что обеспечивало получение двух отдельных энантиомеров.

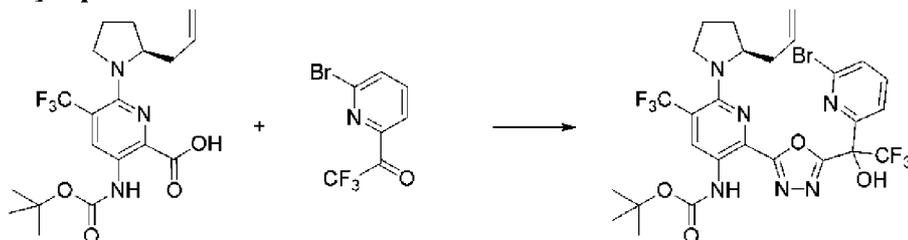
[00648] Элюируемый первым диастереомер выделяли в виде оранжевого твердого вещества, (12*R*)-20-амино-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-18-карбонитрила (энантиомера 1) (47 мг, 28%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,34 (br. s., 1H), 4,25-3,85 (m, 3H), 3,83-3,71 (m, 1H), 2,58-2,38 (m, 2H), 2,19-1,90 (m, 5H), 1,79-1,65 (m, 2H), 1,64-1,37 (m, 6H), 0,97-0,82 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -80,74 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 422,1678, обнаруженное 423,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,29 минуты (способ С LC).

[00649] Элюируемый вторым энантиомер выделяли в виде оранжевого твердого вещества, (12*R*)-20-амино-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-18-карбонитрила (энантиомера 2) (35 мг, 21%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,35 (s, 1H), 4,98 (br. s., 2H), 4,07-3,88 (m, 2H), 3,85-3,64 (m, 2H), 2,68-2,49 (m, 1H), 2,41-2,15 (m, 2H), 2,14-1,88 (m, 4H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,67-1,50 (m, 5H), 1,09-0,93 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 422,1678, обнаруженное 423,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,28 минуты (способ С LC).

**Пример 45. Получение (15*R*)-23-амино-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24,25-пентаазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ола (гидрохлоридной соли) (энантиомера 1) (соединения 82) и (15*R*)-23-амино-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24,25-пентаазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ола (гидрохлоридной соли) (энантиомера 2) (соединения 83)**



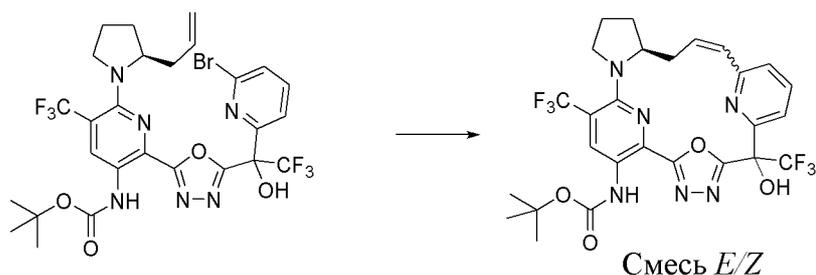
**Стадия 1.** *трет*-Бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[1-(6-бром-2-пиридил)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат



[00650] Смесь 1-(6-бром-2-пиридил)-2,2,2-трифторэтанона (146,8 мг, 0,5779 ммоль) и (*N*-изоцианоимино)трифенилфосфорана (174,7 мг, 0,5779 ммоль) в DCM (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли по каплям 6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновую кислоту (300 мг, 0,7222 ммоль) в DCM (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь затем разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали последовательно с помощью воды и солевого раствора, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный коричневатый остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением плавного градиента от 100% гексанов до 100% EtOAc с получением *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[1-(6-бром-2-пиридил)-2,2,2-трифтор-1-гидрокси-этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (107 мг, 21%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,43 (d, *J*=16,4 Гц, 1H), 8,99 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 8,67 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 8,05-7,94 (m, 2H), 7,85-7,75 (m, 1H), 5,55-5,39 (m, 1H), 4,96-4,78 (m, 2H), 4,20 (ddd, *J*=15,2, 10,7, 6,3 Гц, 1H), 3,53 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,09 (dd, *J*=13,8, 6,9 Гц, 1H), 2,01 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,72 (s, 1H), 1,64-1,58 (m, 1H), 1,48 (d, *J*=2,5 Гц, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 692,11816, обнаруженное 693,15 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,67 минуты (способ Т LC).

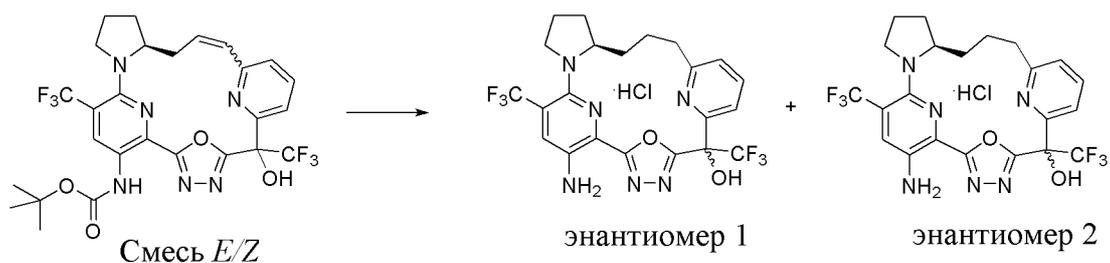
**Стадия 2.** *трет*-Бутил-*N*-[(15*S*)-6-гидрокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-

**3,4,19,24,25-пентаазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-23-ил]карбамат (смесь E/Z)**



[00651] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[1-(6-бром-2-пиридил)-2,2,2-трифтор-1-гидрокси-этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (60 мг, 0,08653 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли ацетат палладия(II) (6 мг, 0,02672 ммоль), затем *трис*-*о*-толилфосфан (16 мг, 0,05257 ммоль) и триэтиламин (100 мкл, 0,7175 ммоль) и раствор барботировали с помощью N<sub>2</sub> в течение 1 мин. Смесь с помощью микроволнового излучения нагревали при 150°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl (1 раз) и солевого раствора (1 раз), затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением желтого масла, которое растворяли в DMSO и очищали с применением HPLC с обращенной фазой с помощью градиента от 40% до 80% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) на протяжении 15,0 минут, что обеспечивало получение *трет*-бутил-*N*-[(15*S*)-6-гидрокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24,25-пентаазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-23-ил]карбамата (смесь E/Z) (27 мг, 51%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 612,19196, обнаруженное 613,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,59 минуты (способ T LC).

**Стадия 3. (15*R*)-23-Амино-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24,25-пентаазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ол (гидрохлоридная соль) (энантиомер 1) (соединение 82) и (15*R*)-23-амино-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24,25-пентаазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ол (гидрохлоридная соль) (энантиомер 2) (соединение 83)**



[00652] К раствору *трет*-бутил-*N*-[(15*S*)-6-гидрокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24,25-пентаазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-

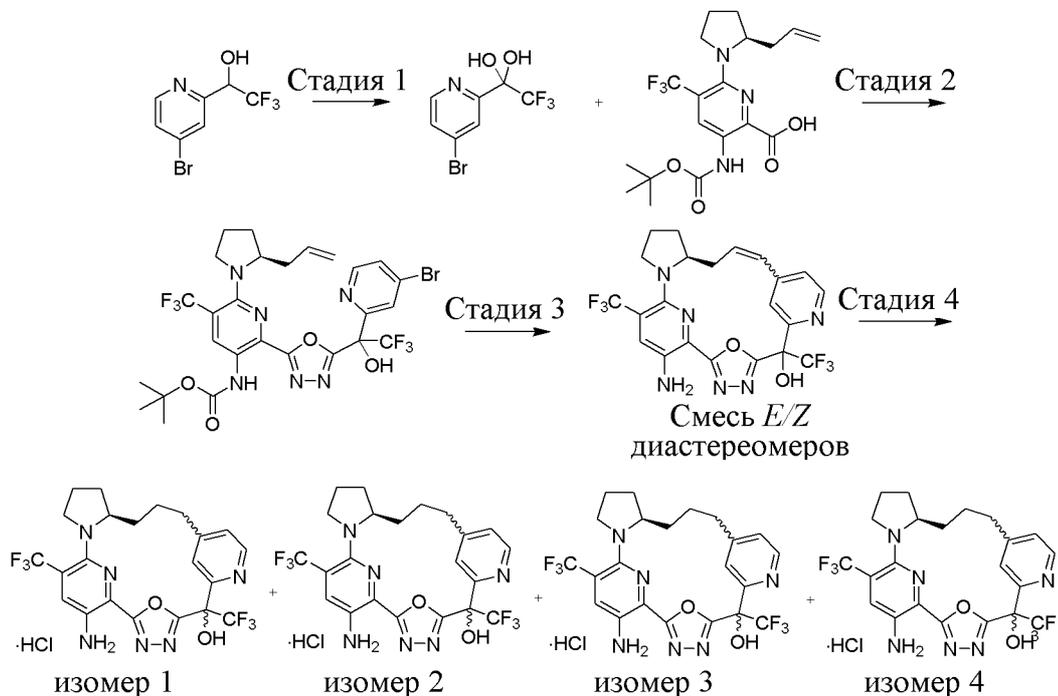
1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-23-ил]карбамата (смесь *E/Z*) (27 мг, 0,04408 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли палладий на угле (12 мг, 10% вес/вес, 0,01128 ммоль) в круглодонной колбе, оснащенной баллоном с водородом, с применением 3-стороннего соединительного элемента. Смесь подвергали действию вакуума и обратно заполняли газообразным азотом три раза, затем подвергали действию вакуума. Заполняли колбу газообразным водородом, затем перемешивали смесь в течение 15 часов. Смесь подвергали действию вакуума и обратно заполняли газообразным азотом три раза, затем разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и растворяли в 400 мкл смеси 1:3 TFA/дихлорметан. Реакционную смесь перемешивали в течение приблизительно 1 ч. и растворители выпаривали. Полученный остаток растворяли в 2 мл MeOH и очищали путем HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 30% до 99% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) на протяжении 30 минут с получением двух диастереомерных продуктов.

[00653] Элюируемый первым диастереомер выделяли в виде желтого аморфного твердого вещества, (15*R*)-23-амино-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24,25-пентаазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ола (гидрохлоридной соли) (энантиомера 1) (5,1 мг, 40%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,79 (s, 2H), 7,75 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,24 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 3,93 (tdd, *J*=9,8, 5,9, 3,0 Гц, 1H), 3,49 (q, *J*=8,8 Гц, 1H), 3,23 (t, *J*=9,0 Гц, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,43 (dd, *J*=14,2, 10,6 Гц, 1H), 2,23 (dq, *J*=19,9, 7,3, 2,7 Гц, 2H), 1,90 (dt, *J*=12,6, 6,6 Гц, 1H), 1,69 (dtd, *J*=28,3, 11,9, 7,9 Гц, 2H), 1,58-1,50 (m, 1H), 0,82 (qd, *J*=11,5, 4,6 Гц, 1H) ppm. Пик одного способного к обмену протона не наблюдали и предполагали, что он перекрывался с пиком DMSO при ЯМР. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 514,1552, обнаруженное 515,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,76 минуты (способ J LC).

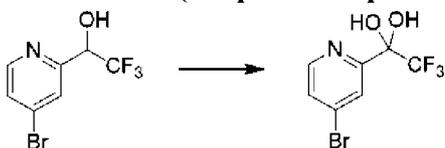
[00654] Элюируемый вторым энантиомер выделяли в виде желтого аморфного твердого вещества, (15*R*)-23-амино-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24,25-пентаазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ола (гидрохлоридной соли) (энантиомера 2) (6,7 мг, 55%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,27 (s, 2H), 7,83 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,51 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,41 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 3,75 (d, *J*=5,6 Гц, 1H), 3,48 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 3,20-3,13 (m, 1H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,69-2,57 (m, 3H), 2,17-2,03 (m, 2H), 1,87 (q, *J*=9,1, 6,1 Гц, 2H), 1,55 (dtd, *J*=28,5, 12,1, 11,4, 3,9 Гц, 2H), 0,94 (tt, *J*=10,8, 5,5 Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 514,1552, обнаруженное 515,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,82 минуты (способ J LC).

**Пример 46. Получение (15*R*)-23-амино-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,8,19,24-пентаазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ола (изомера 1) (гидрохлоридной соли) (соединения 84), (15*R*)-23-амино-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,8,19,24-пентаазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ол (изомера 2) (гидрохлоридной соли) (соединения 85), (15*R*)-23-амино-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,8,19,24-**

пентаазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ол (изомера 3) (гидрохлоридной соли) (соединения 86) и (15*R*)-23-амино-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,8,19,24-пентаазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ола (изомера 4) (гидрохлоридной соли) (соединения 87)



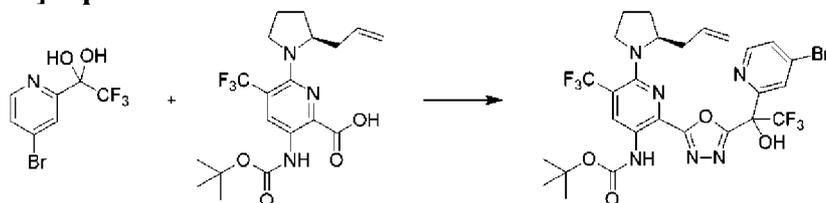
#### Стадия 1. 1-(4-Бром-2-пиридил)-2,2,2-трифторэтан-1,1-диол



[00655] Периодинан Десса-Мартина (14,2 г, 33,48 ммоль) добавляли порциями к перемешиваемому раствору 1-(4-бром-2-пиридил)-2,2,2-трифторэтанола (7,095 г, 27,71 ммоль) в DCM (100 мл) при 0°C и обеспечивали нагревание реакционной смеси до температуры окружающей среды на протяжении 18 часов. Реакционную смесь гасили с помощью добавления смеси 1:1 насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$ /тиосульфат натрия (20 мл), перемешивали в течение 10 минут и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 раза) и объединенные органические экстракты промывали с помощью смеси 1:1 насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$ /тиосульфат натрия ( $3 \times 50$  мл) и солевого раствора (однократно), высушивали смесь посредством пропускания через картридж для разделения фаз, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Пробовали растворять остаток в DCM, однако выпадало белое нерастворимое твердое вещество, которое фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением бледно-желтого масла. Масло очищали путем хроматографии на диоксиде кремния при элюировании с градиентом от 0% до 30%  $\text{EtOAc}$  в гептане. Соответствующие фракции объединяли и выпаривали до сухого состояния с получением 1-(4-бром-2-пиридил)-2,2,2-трифторэтан-1,1-диола (7,5 г, 100%);  $^1\text{H}$  ЯМР

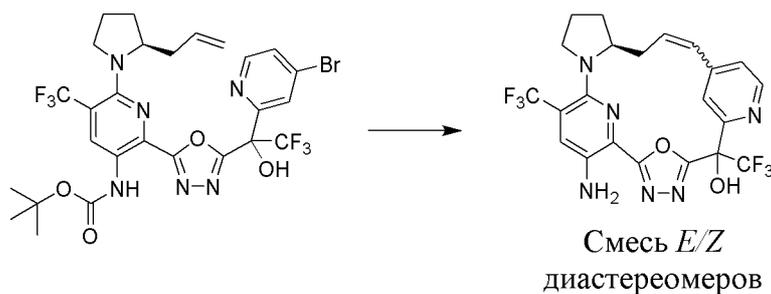
(500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,54 (d, *J*=5,3 Гц, 1H), 7,90 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,79 (dd, *J*=5,3, 1,9 Гц, 1H), 7,72 (s, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 270,9456, обнаруженное 271,8 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,6 минуты (способ V LC).

**Стадия 2. *трет*-Бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[1-(4-бром-2-пиридил)-2,2,2-трифтор-1-гидрокси-этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат**



[00656] К перемешиваемому раствору 1-(4-бром-2-пиридил)-2,2,2-трифтор-этан-1,1-диола (344,1 мг, 1,265 ммоль) и 6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (300 мг, 0,6326 ммоль) в DMF (5,256 мл) в атмосфере азота при 75°C добавляли (*N*-изоцианоимино)трифенилфосфоран (382,4 мг, 1,265 ммоль) и полученную смесь закрывали крышкой и перемешивали 15 минут, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали один раз с помощью насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>, один раз с помощью насыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl и один раз с помощью солевого раствора. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением оранжевого масла, которое очищали путем хроматографии на силикагеле с применением плавного градиента от 100% гексанов до 100% EtOAc с получением продукта, в основном загрязненного побочным продуктом с MW=439. Данный материал дополнительно очищали путем хроматографии на силикагеле с применением плавного градиента от 100% DCM до 20% MeOH в DCM с получением *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[1-(4-бром-2-пиридил)-2,2,2-трифтор-1-гидрокси-этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (259,8 мг, 59%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,56 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,51 (dd, *J*=5,3, 3,2 Гц, 1H), 8,15-8,08 (m, 1H), 7,70 (td, *J*=5,4, 1,7 Гц, 1H), 7,10 (d, *J*=5,5 Гц, 1H), 5,89-5,70 (m, 1H), 5,12-4,96 (m, 2H), 4,50-4,40 (m, 1H), 3,64 (dd, *J*=9,6, 6,7 Гц, 1H), 3,40 (t, *J*=8,2 Гц, 1H), 2,68-2,51 (m, 1H), 2,29-2,14 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 1H), 1,97 (ddt, *J*=11,3, 5,5, 2,7 Гц, 1H), 1,81-1,66 (m, 2H), 1,54 (d, *J*=1,4 Гц, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 692,11816, обнаруженное 693,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,79 минуты (способ T LC).

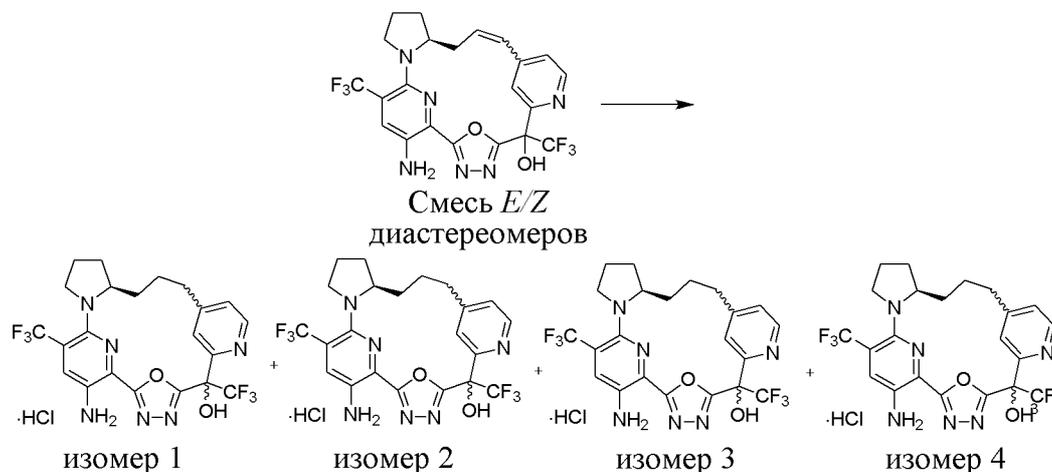
**Стадия 3. (1*S*)-23-Амино-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,8,19,24-пентаазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-6-ол**



[00657] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-*N*-[6-[(*2S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[1-(4-бром-2-пиридил)-2,2,2-трифтор-1-гидрокси-этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (288,7 мг, 0,4163 ммоль) в ацетонитриле (17,32 мл) добавляли диацетоксипалладий (28,04 мг, 0,1249 ммоль), затем трис-*о*-толилфосфан (76,03 мг, 0,2498 ммоль) и триэтиламин (46,42 мкл, 0,333 ммоль) и раствор барботировали азотом в течение 1 мин., затем нагревали с помощью микроволнового излучения при 150°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли с помощью EtOAc и промывали один раз с помощью насыщенного водного NH<sub>4</sub>Cl и один раз с помощью солевого раствора, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением желтого масла. Данное масло растворяли в DCM/MeOH, перемешивали с целитом в течение 5 минут, затем фильтровали через слой целита при элюировании с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали с получением желтой пены, которую растворяли в DCM (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Добавляли TFA (1,282 мл, 16,64 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Раствор концентрировали с получением остатка путем ротационного выпаривания, затем растворяли в DMSO, фильтровали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением колонки Luna C<sub>18</sub> (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX), и с двойным градиентом от 50% до 99% подвижной фазы В на протяжении 15,0 минут (подвижная фаза А=H<sub>2</sub>O (5 mM HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил, скорость потока=50 мл/мин., объем введения=950 мкл, и температура колонки=25°C) с получением (*15S*)-23-амино-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,8,19,24-пентаазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-6-ола (смесь *E/Z* диастереомеров) (94,1 мг, 44%) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 512,1395, обнаруженное 513,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,46 минуты (способ TLC).

**Стадия 4. (15R)-23-Амино-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,8,19,24-пентаазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ол (изомер 1) (гидрохлоридная соль) (соединение 84), (15R)-23-амино-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,8,19,24-пентаазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ол (изомер 2) (гидрохлоридная соль) (соединение 85), (15R)-23-амино-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,8,19,24-пентаазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-**

октаен-6-ол (изомер 3) (гидрохлоридная соль) (соединение 86) и (15*R*)-23-амино-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,8,19,24-пентаазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ол (изомер 4) (гидрохлоридная соль) (соединение 87)



[00658] К раствору (15*S*)-23-амино-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,8,19,24-пентаазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-6-ола (смеси *E/Z* диастереомеров) (94 мг, 0,1834 ммоль) в этаноле (5,875 мл) добавляли палладий на угле (58,55 мг, 10% вес/вес, 0,05502 ммоль) и через раствор в течение 5 мин. барботировали водород, затем колбу закрывали крышкой с применением баллона с водородом и перемешивали в течение 4 ч. Азот барботировали через раствор в течение 5 мин., затем фильтровали через целит при элюировании с метанолом с получением желтого раствора, который концентрировали с получением желтого твердого вещества, которое растворяли в DMSO, фильтровали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением колонки C<sub>18</sub> Luna (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (рп: 00C-4252-U0-AX), и с двойным градиентом от 50% до 99% подвижной фазы В на протяжении 15,0 минут (подвижная фаза А=H<sub>2</sub>O (5 мМ HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил, скорость потока=50 мл/мин., объем введения=950 мкл, и температура колонки=25°C) с получением 4 изомерных продуктов, все - в виде желтой пены.

[00659] Пик 1: (15*R*)-23-амино-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,8,19,24-пентаазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ол (изомер 1) (гидрохлоридная соль) (5,4 мг, 4%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 514,1552, обнаруженное 515,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,78 минуты (способ M LC).

[00660] Пик 2: (15*R*)-23-амино-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,8,19,24-пентаазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ол (изомер 2) (гидрохлоридная соль) (31,9 мг, 24%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 514,1552, обнаруженное 515,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,85 минуты (способ M LC).

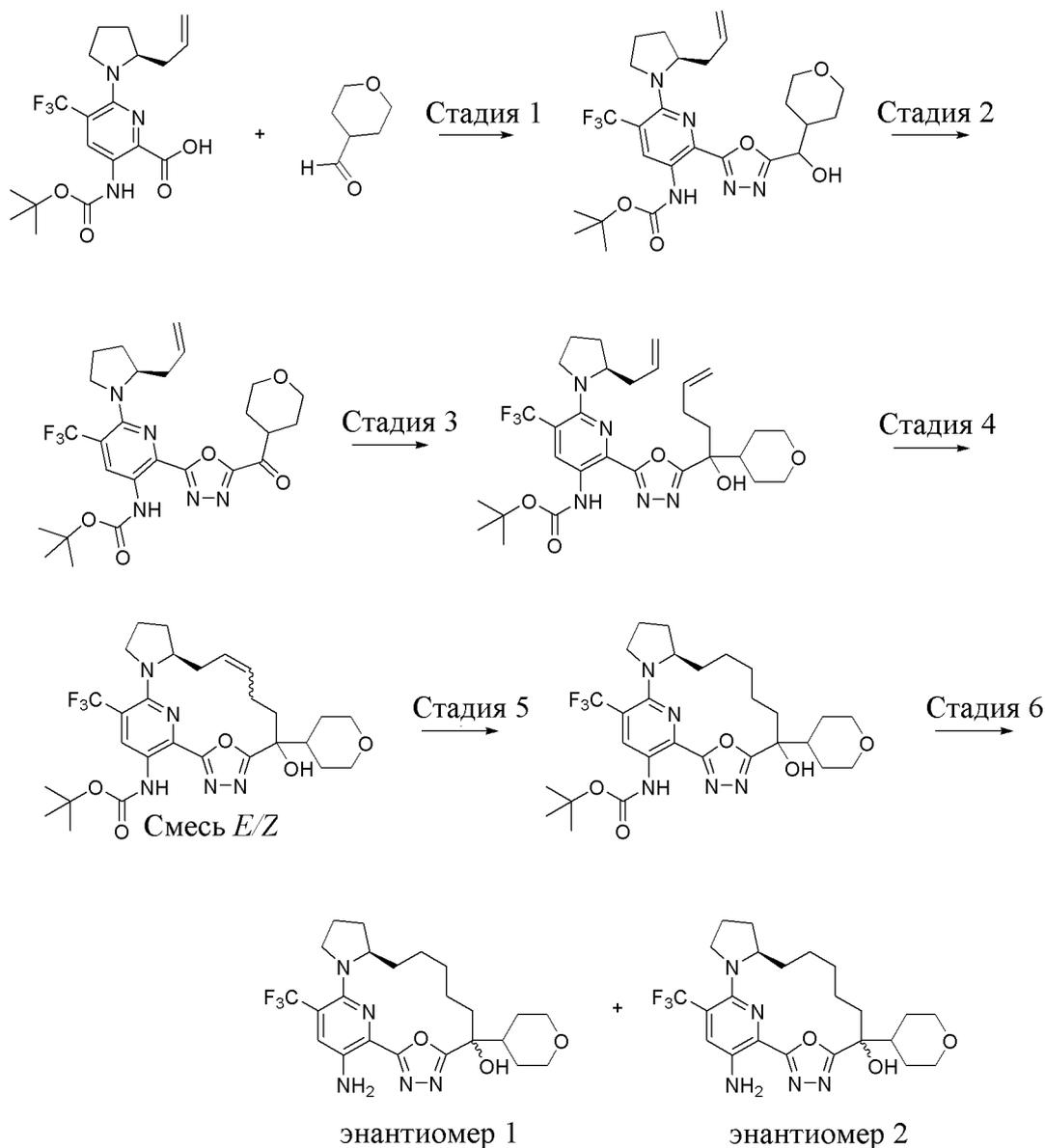
[00661] Пик 3: (15*R*)-23-амино-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,8,19,24-пентаазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-

ол (изомер 3) (гидрохлоридная соль) (5,8 мг, 5%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 514,1552, обнаруженное 515,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,98 минуты (способ MLC).

[00662] Пик 4: (1*R*)-23-амино-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,8,19,24-пентаазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ол (изомер 4) (гидрохлоридная соль) (22,1 мг, 16%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 514,1552, обнаруженное 515,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,06 минуты (способ MLC).

Предполагали, что каждый продукт представляет собой комбинацию отдельного диастереомера/атропоизомера.

**Пример 47. Получение (1*R*)-20-амино-6-(оксан-4-ил)-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 88) и (1*R*)-20-амино-6-(оксан-4-ил)-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 89)**

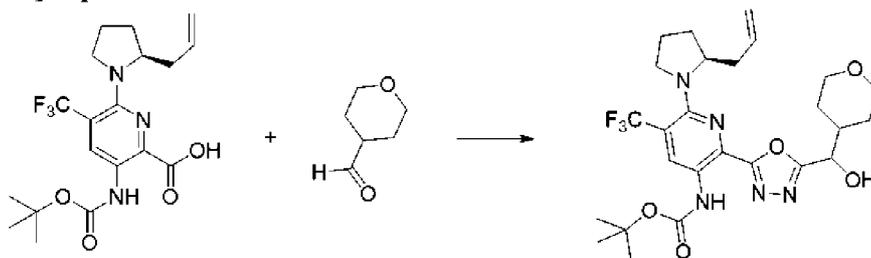


Стадия

1.

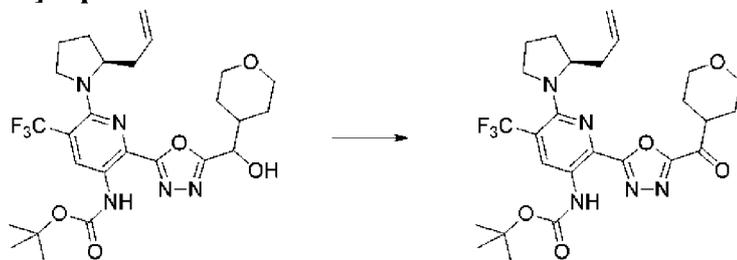
*трет*-Бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-

**[гидрокси(тетрагидропиран-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат**



[00663] К раствору тетрагидропиран-4-карбальдегида (197,8 мг, 1,733 ммоль) в DCM (1,872 мл) добавляли 6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновую кислоту (180 мг, 0,4333 ммоль), затем *N*-изоцианоимино)трифенилфосфоран (131 мг, 0,4333 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии (колонка 12 г амина) с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[гидрокси(тетрагидропиран-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (150 мг, 63%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 553,2512, обнаруженное 554,4 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 0,72 минуты (способ R LC).

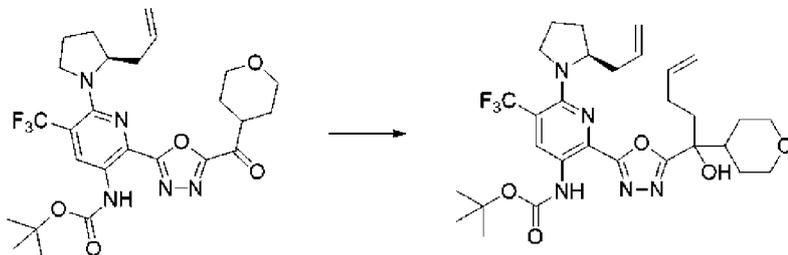
**Стадия 2. *трет*-Бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-(тетрагидропиран-4-карбонил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат**



[00664] К раствору *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[гидрокси(тетрагидропиран-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (150 мг, 0,2710 ммоль) в DCM (2,076 мл) добавляли DMP (127,8 мг, 0,3013 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и гасили с помощью насыщенного водного NaHCO<sub>3</sub>. Экстрагировали с помощью DCM (2 × 25 мл), объединяли органические слои, промывали с помощью солевого раствора, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 20% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-(тетрагидропиран-4-карбонил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (110 мг, 74%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*:

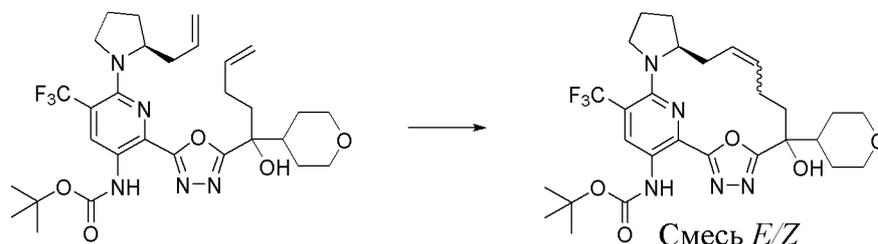
расч. 551,23553, обнаруженное 552,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,88 минуты (способ R LC).

**Стадия 3. *трет*-Бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-(1-гидрокси-1-тетрагидропиран-4-ил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат**



[00665] К охлажденному в ледяной бане раствору *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-(тетрагидропиран-4-карбонил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (56 мг, 0,1015 ммоль) в THF (1,3 мл) добавляли по каплям бром(бут-3-енил)магний (670 мкл, 0,5 М, 0,3350 ммоль). Раствор перемешивали в течение 20 мин., затем гасили с помощью добавления водной лимонной кислоты (101,4 мкл, 1 М, 0,1014 ммоль) при нахождении все еще в ледяной бане. Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 15 мл), объединяли органические слои, промывали с помощью солевого раствора, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (12-г колонка) с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гексанах, что обеспечивало получение *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-(1-гидрокси-1-тетрагидропиран-4-ил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (20 мг, 32%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 607,29816, обнаруженное 608,5 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,88 минуты (способ R LC).

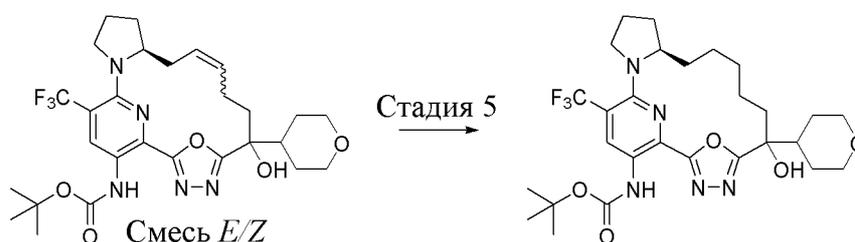
**Стадия 4. *трет*-Бутил-*N*-[(12*S*)-6-гидрокси-6-(оксан-4-ил)-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,9,17(21),18-гексаен-20-ил]карбамат (смесь *E/Z*)**



[00666] В 100-мл круглодонной 3-горлой колбе непрерывно дегазируемый посредством азотопровода раствор *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-(1-гидрокси-1-тетрагидропиран-4-ил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (35 мг, 0,05760 ммоль) в DCE (17,5 мл) нагревали при 50°C в атмосфере азота. Затем добавляли раствор [1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазолидин-2-илиден]дихлор[(2-изопропоксифенил)метиле]н]рутения

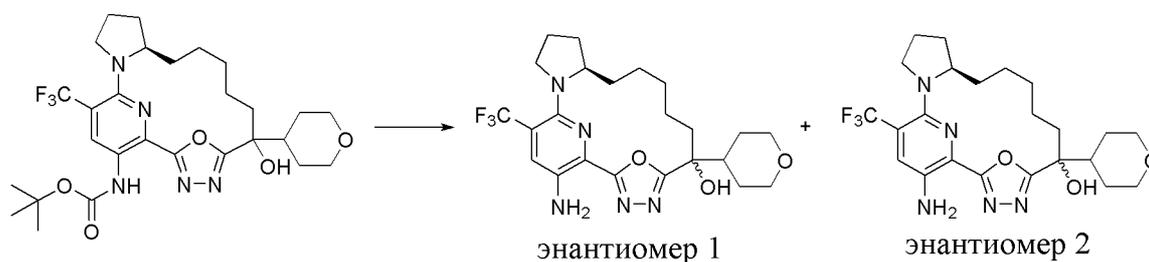
(8,9 мг, 0,0142 ммоль) в DCE (50 мл) *посредством* шприца. Полученную смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (24-г колонка) с применением градиента от 100% гексанов до 40% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-[(12*S*)-6-гидрокси-6-(оксан-4-ил)-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,9,17(21),18-гексаен-20-ил]карбамата (смеси *E/Z*) (25 мг, 75%) в виде желтого полутвердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 579,26685, обнаруженное 580,48 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,74 минуты (способ R LC).

**Стадия 5. *трет*-Бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-6-(оксан-4-ил)-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-20-ил]карбамат**



[00667] К раствору *трет*-бутил-*N*-[(12*S*)-6-гидрокси-6-(оксан-4-ил)-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,9,17(21),18-гексаен-20-ил]карбамата (смесь *E/Z*) (22 мг, 0,03796 ммоль) в AcOH (594 мкл) добавляли Pd/C (16 мг, 10% вес/вес, 0,01503 ммоль). Смесь продували азотом, подвергали вакуумированию и перемешивали в течение 4 ч. в атмосфере водорода из баллона. Реакционную смесь фильтровали через слой диоксида кремния с тщательным промыванием с помощью этилацетата и затем фильтрат концентрировали с получением *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-6-(оксан-4-ил)-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-20-ил]карбамата (18 мг, 82%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 581,28253, обнаруженное 582,5 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,85 минуты (способ R LC).

**Стадия 6. (12*R*)-20-Амино-6-(оксан-4-ил)-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 88) и (12*R*)-20-амино-6-(оксан-4-ил)-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 89)**

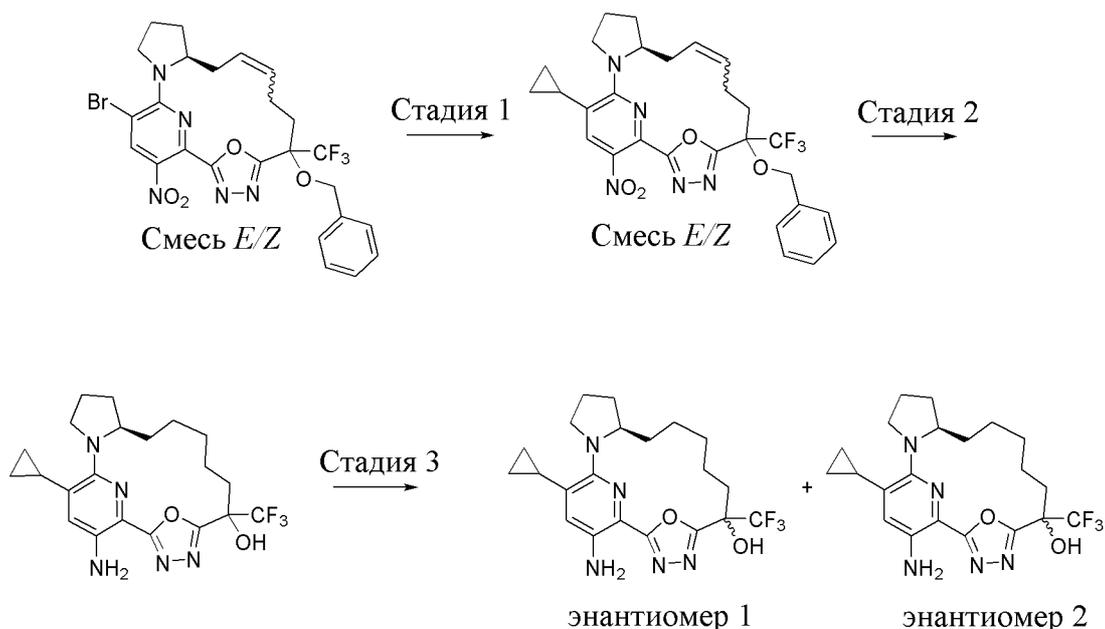


[00668] К раствору *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-6-(оксан-4-ил)-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-20-ил]карбамата (15,00 мг, 0,02579 ммоль) в DCM (308,2 мкл) добавляли TFA (119,1 мкл, 1,546 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, затем очищали путем хиральной SFC с применением колонки OD-H (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Chiral Technologies, и при элюировании с градиентом от 5% до 15% MeOH (+ 20 mM NH<sub>3</sub>) в CO<sub>2</sub>, что обеспечивало получение двух отдельных диастереомерных продуктов.

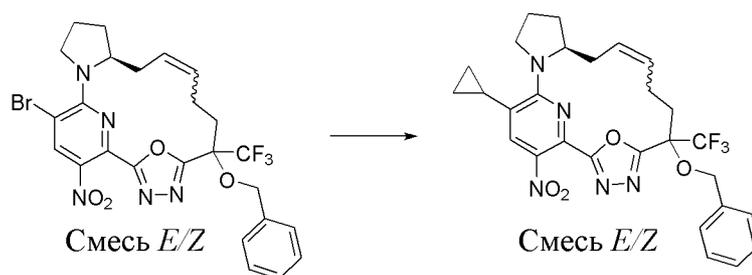
[00669] Элюируемый первым диастереомер выделяли в виде желтого твердого вещества, (12*R*)-20-амино-6-(оксан-4-ил)-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (4 мг, 32%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,49 (s, 1H), 4,14-4,00 (m, 1H), 3,89 (dd, *J*=10,6, 5,1 Гц, 2H), 3,52 (q, *J*=8,6 Гц, 1H), 3,37-3,22 (m, 3H), 2,48 (dtt, *J*=9,1, 6,0, 2,9 Гц, 1H), 2,12 (ddt, *J*=12,1, 6,3, 3,2 Гц, 1H), 2,05-1,25 (m, 16H), 0,90 (ddd, *J*=12,2, 10,5, 5,5 Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 481,23007, обнаруженное 482,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,02 минуты (способ A LC).

[00670] Элюируемый вторым диастереомер выделяли в виде желтого твердого вещества, (12*R*)-20-амино-6-(оксан-4-ил)-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (4 мг, 32%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,49 (s, 1H), 4,16-4,02 (m, 1H), 3,89 (dd, *J*=10,6, 5,1 Гц, 2H), 3,52 (q, *J*=8,6 Гц, 1H), 3,39-3,21 (m, 5H), 2,48 (dtt, *J*=9,1, 6,0, 2,9 Гц, 1H), 2,12 (ddt, *J*=12,1, 6,3, 3,2 Гц, 1H), 2,06-1,29 (m, 14H), 0,90 (ddd, *J*=12,2, 10,5, 5,5 Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 481,23007, обнаруженное 482,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,03 минуты (способ A LC).

**Пример 48. Получение (12*R*)-20-амино-18-циклопропил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 90) и (12*R*)-20-амино-18-циклопропил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 91)**



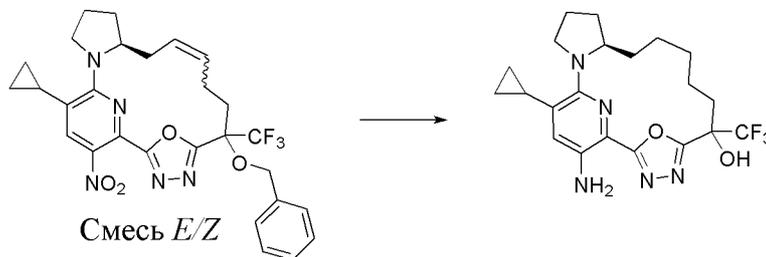
**Стадия 1. (12*S*)-6-(Бензилокси)-18-циклопропил-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен (смесь *E/Z*)**



[00671] Раствор (12*S*)-6-(бензилокси)-18-бром-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (100 мг, 0,1465 ммоль) в толуоле (2,0 мл) и воде (0,2 мл) дегазировали с помощью барботирования газообразным азотом в течение 10 минут. К данной смеси добавляли фосфат калия (96 мг, 0,4523 ммоль), тетрафторборат трициклогексилфосфина (11,4 мг, 0,0310 ммоль), ацетат палладия(II) (3,3 мг, 0,0147 ммоль) и циклопропилбороновую кислоту (33 мг, 0,3842 ммоль), затем флакон закрывали крышкой и нагревали на масляной бане, установленной при 100°C в течение 21 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит при промывании этилацетатом (15 мл). Переносили фильтрат в делительную воронку объемом 60 мл с насыщенным водным бикарбонатом натрия (30 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (~15 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (4 г колонка) с применением градиента от 0% до 20% этилацетата в гептанах с получением в виде янтарного масла (12*S*)-6-(бензилокси)-18-циклопропил-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-

тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (69 мг, 85%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 555,20935, обнаруженное 556,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,47 минуты (способ W LC).

**Стадия 2. (12*R*)-20-Амино-18-циклопропил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ол**



[00672] Раствор (12*S*)-6-(бензилокси)-18-циклопропил-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (104 мг, 0,1872 ммоль) в метаноле (6 мл) продували в атмосфере газообразного азота четыре раза. Добавляли 10% палладий на угле (132 мг, 0,062 ммоль) затем продували три раза в атмосфере газообразного водорода. Реакционной смеси затем обеспечивали энергичное перемешивание при комнатной температуре в течение 6,5 ч. Добавляли дополнительное количество 10% палладия на угле (131 мг, 0,0615 ммоль) и перемешивали в течение дополнительных 6,5 ч. После продувки в атмосфере газообразного азота реакционную смесь фильтровали через целит при промывании метанолом (40 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (12*R*)-20-амино-18-циклопропил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ола (75 мг, 82%) в виде флуоресцентного желтого пенного твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 437,20386, обнаруженное 438,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,17 минуты (способ E LC).

**Стадия 3. (12*R*)-20-Амино-18-циклопропил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 90) и (12*R*)-20-амино-18-циклопропил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 91)**



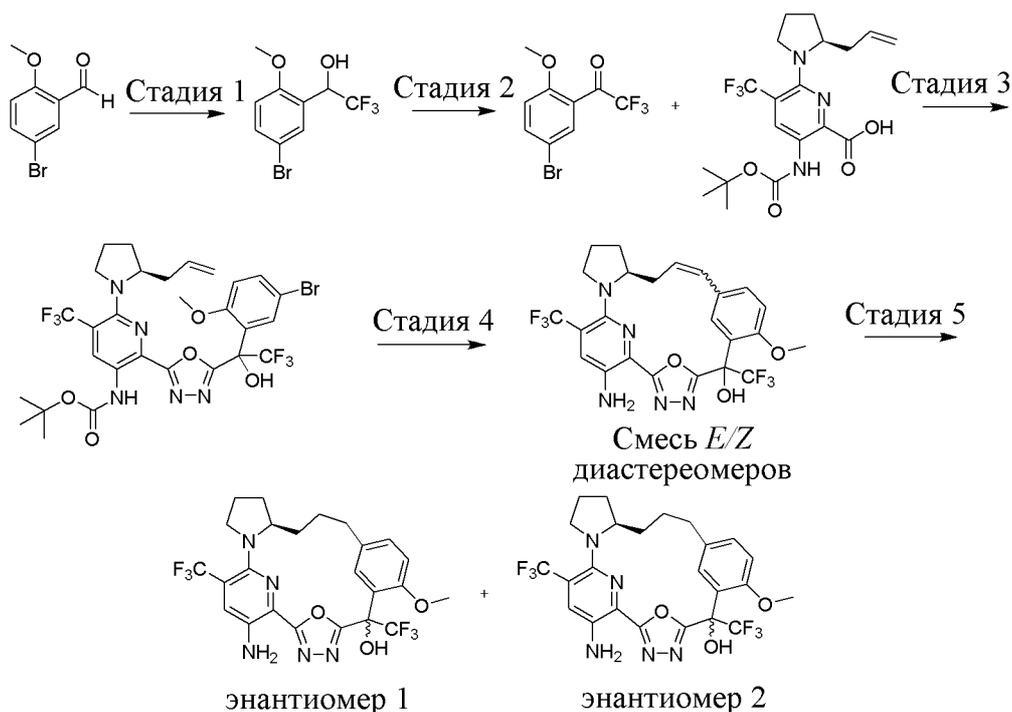
[00673] Рацемический (12*R*)-20-амино-18-циклопропил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ол

(97 мг, 0,2217 ммоль) очищали путем хиральной SFC с применением колонки OD-H (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Chiral Technologies, при элюировании с помощью градиента от 10% до 25% MeOH (+ 20 mM NH<sub>3</sub>) в CO<sub>2</sub>, что обеспечивало получение двух диастереомерных продуктов.

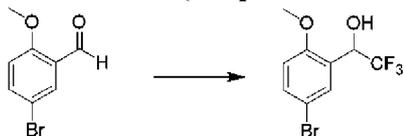
[00674] Элюируемый первым диастереомер (12*R*)-20-амино-18-циклопропил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (28,9 мг, 59%) выделяли в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,51 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,82 (s, 2H), 3,87 (q, *J*=8,0 Гц, 1H), 3,76 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,27 (d, *J*=11,4 Гц, 1H), 2,12 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 2,03-1,83 (m, 3H), 1,80-1,67 (m, 1H), 1,49 (t, *J*=12,4 Гц, 6H), 1,07 (q, *J*=9,7, 7,6 Гц, 1H), 0,99-0,88 (m, 1H), 0,87-0,69 (m, 2H), 0,62 (dd, *J*=9,6, 5,5 Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 437,20386, обнаруженное 438,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,1 минуты (способ D LC).

[00675] Элюируемый вторым диастереомер (12*R*)-20-амино-18-циклопропил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (29,0 мг, 60%) выделяли в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,48 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,11-3,72 (m, 2H), 3,36 (dd, *J*=9,0, 3,7 Гц, 1H), 2,43-2,23 (m, 2H), 2,15 (dddd, *J*=11,7, 9,0, 5,9, 2,6 Гц, 1H), 2,10-1,94 (m, 2H), 1,90 (ddt, *J*=10,9, 7,2, 3,6 Гц, 1H), 1,83-1,58 (m, 3H), 1,58-1,28 (m, 5H), 1,09 (tdd, *J*=9,2, 5,9, 3,8 Гц, 1H), 1,01-0,81 (m, 2H), 0,81-0,68 (m, 1H), 0,62 (dtd, *J*=9,3, 5,8, 3,9 Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 437,20386, обнаруженное 438,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,1 минуты (способ D LC).

**Пример 49. Получение (15*R*)-23-амино-8-метокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 92) и (15*R*)-23-амино-8-метокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 93)**

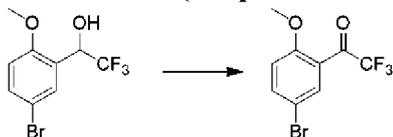


### Стадия 1. 1-(5-Бром-2-метоксифенил)-2,2,2-трифторэтанол



[00676] В ледяной раствор 5-бром-2-метоксibenзальдегида (12,0 г, 55,8 ммоль) и  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  (9,9 мл, 67 ммоль) в 140 мл THF добавляли 22,9 мл  ${}^n\text{Bu}_4\text{NF}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (1,0 М в THF, 22,9 ммоль). Золотой раствор нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 10 ч. Медленно добавляли 4,4 М водный раствор HCl (25,8 мл, 111,6 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч. затем разбавляли с помощью 30 мл EtOAc и осторожно добавляли твердый  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . После достижения вспенивания раствор высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением оранжевого маслянистого остатка. При помощи очистки данного материала путем хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, от 10:1 до 4:1 гексанов/EtOAc) получали 1-(5-бром-2-метоксифенил)-2,2,2-трифторэтанол (4,8 г, 30%) в виде бесцветного масла.  ${}^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47 (d,  $J=2,3$  Гц, 1H), 7,38 (dd,  $J=8,8, 2,5$  Гц, 1H), 6,74 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 5,22 (q,  $J=6,8$  Гц, 1H), 3,77 (s, 3H) ppm. Один способный к обмену протон не наблюдали в ЯМР.

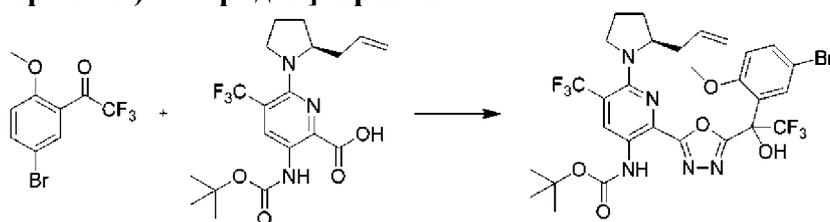
### Стадия 2. 1-(5-Бром-2-метоксифенил)-2,2,2-трифторэтанон



[00677] К раствору 1-(5-бром-2-метоксифенил)-2,2,2-трифторэтанола (4,8 г, 16,84 ммоль) в DCM (168,4 мл) добавляли TEMPO (примерно 131,6 мг, 0,842 ммоль), затем

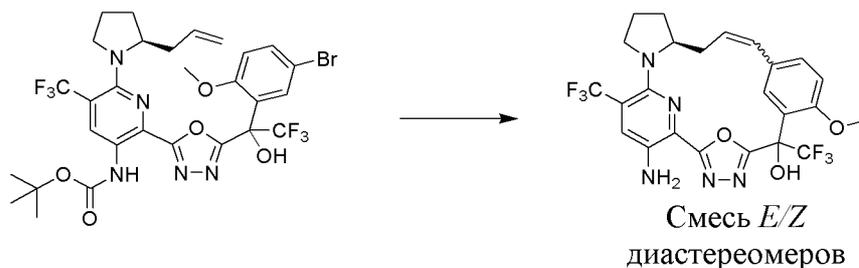
$\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (примерно 10,85 г, 33,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем гасили с помощью 125 мл 1 М раствора тиосульфата натрия. Смесь разделяли и водный слой экстрагировали три раза с помощью дихлорметана. Объединенные органические вещества объединяли и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния при элюировании с помощью градиента от 0% до 30% EtOAc в гептане. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением 1-(5-бром-2-метоксифенил)-2,2,2-трифторэтанона (3,8 г, 80%), который применяли непосредственно на следующей стадии.

**Стадия 3. *трет*-Бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[1-(5-бром-2-метоксифенил)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат**



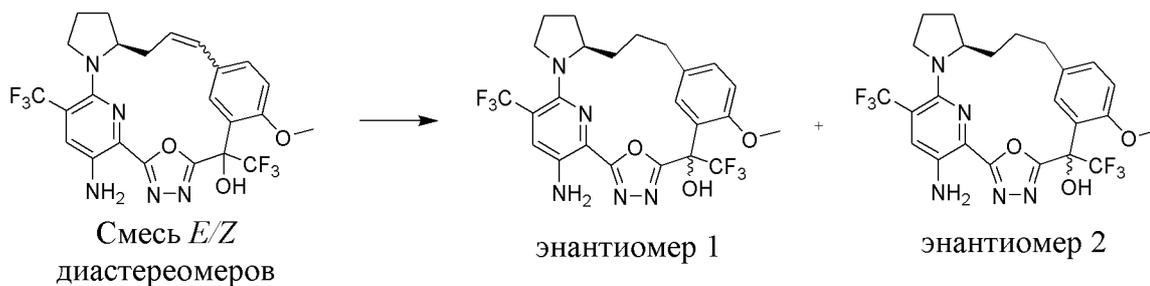
[00678] К перемешиваемому раствору 1-(5-бром-2-метоксифенил)-2,2,2-трифторэтанона (298,3 мг, 1,054 ммоль) и 6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 0,5272 ммоль) в DMF (4,38 мл) в атмосфере азота при 75°C добавляли (*N*-изоцианоимино)трифенилфосфоран (378,6 мг, 1,252 ммоль) и полученную смесь закрывали крышкой и перемешивали 15 минут, затем охлаждали до комнатной температуры. Разбавляли смесь с помощью EtOAc и промывали один раз насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , затем один раз насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и один раз соевым раствором. Высушивали органический слой над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением оранжевого масла. Неочищенное оранжевое масло очищали путем HPLC с обращенной фазой с применением колонки  $\text{C}_{18}$  Luna (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX), и с двойным градиентом от 50% до 99% подвижной фазы В на протяжении 15,0 минуты (подвижная фаза А=H<sub>2</sub>O (5 mM HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил, скорость потока=50 мл/мин., объем введения=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[1-(5-бром-2-метоксифенил)-2,2,2-трифтор-1-гидрокси-этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (230,7 мг, 61%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 721,1334, обнаруженное 724,4 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 0,76 минуты (способ TLC).

**Стадия 4. (15*S*)-23-Амино-8-метокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-6-ол (смесь *E/Z* диастереомеров)**



[00679] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[1-(5-бром-2-метоксифенил)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (229,6 мг, 0,3178 ммоль) в ацетонитриле (13,78 мл) добавляли диацетоксипалладий (21,4 мг, 0,09532 ммоль), затем трис-*о*-толилфосфан (58,04 мг, 0,1907 ммоль) и триэтиламин (35,43 мкл, 0,2542 ммоль) и раствор барботировали с помощью  $N_2$  в течение 1 мин., затем нагревали с помощью микроволнового излучения при 150°C в течение 2 ч. Охлаждали смесь до комнатной температуры, затем перемешивали с целитом в течение 5 минут и фильтровали через целит при элюировании с помощью EtOAc. Промывали фильтрат один раз насыщенным водным раствором  $NH_4Cl$  и один раз соевым раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением желтого твердого вещества, которое растворяли в DCM (2,386 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Добавляли TFA (979,1 мкл, 12,71 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Разбавляли смесь с помощью DCM и промывали 1 н. раствором  $NaHCO_3$  (внимание: выделение газа), затем дважды обратно экстрагировали водную фазу с помощью DCM. Объединяли органические слои, высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением оранжевого сиропа. Оранжевый неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с применением плавного градиента от 100% гексанов до 100% EtOAc с получением (15*S*)-23-амино-8-метокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-нонаен-6-ола (смеси *E/Z* диастереомеров) (55,5 мг, 32%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 541,15485, обнаруженное 542,4 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 0,55 минуты (способ TLC).

**Стадия 5. (15*R*)-23-Амино-8-метокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 92) и (15*R*)-23-амино-8-метокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 93)**



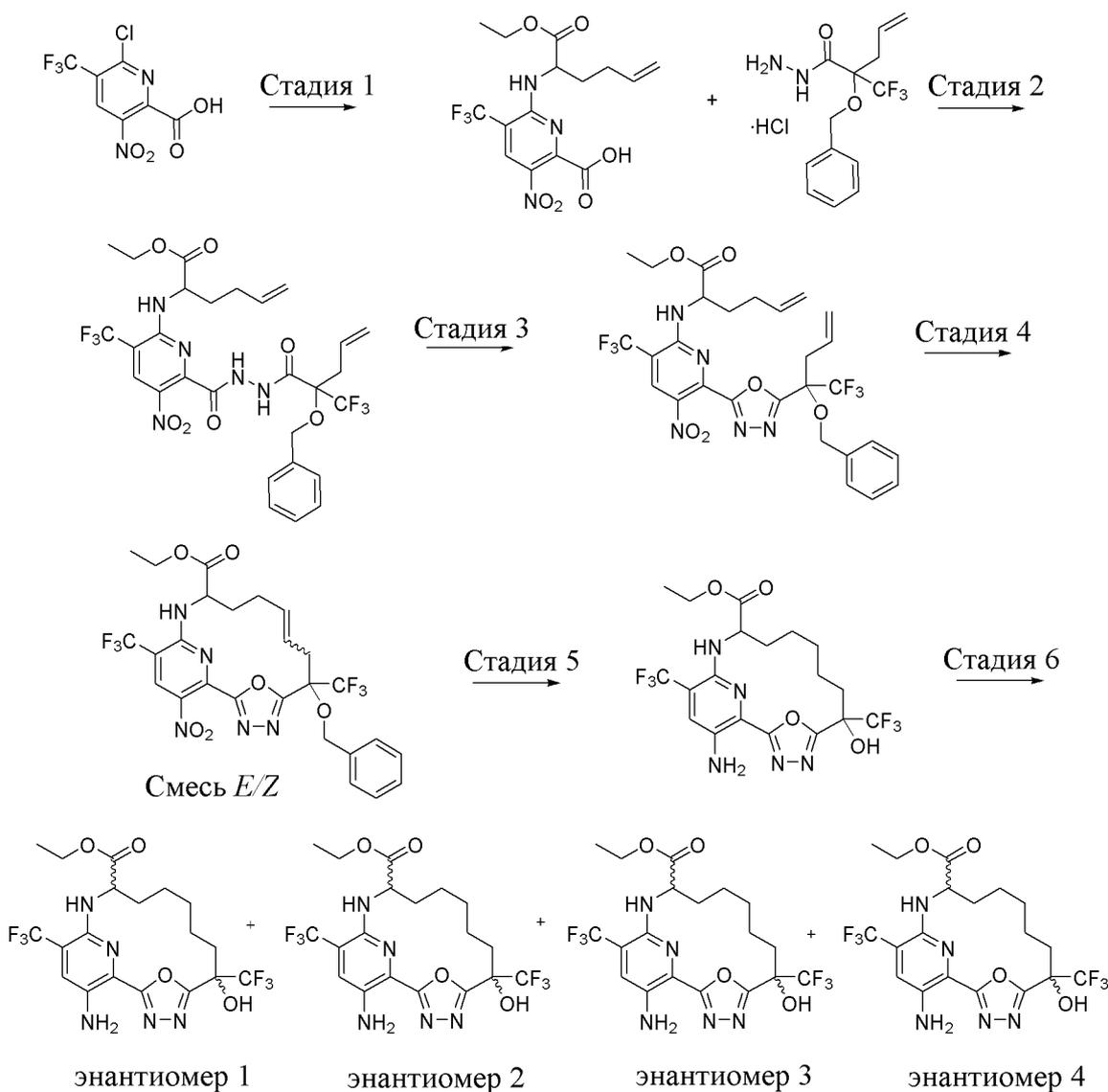
[00680] К раствору (15*S*)-23-амино-8-метокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-6-ол (смеси *E/Z* диастереомеров) (55,5 мг, 0,1025 ммоль) в этаноле (3,469 мл) добавляли палладий на угле (32,72 мг 10% вес/вес, 0,03075 ммоль) и барботировали водород через раствор в течение 5 мин., затем колбу заполняли водородом из баллона и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли палладий на угле (32,72 мг 10% вес/вес, 0,03075 ммоль) и продолжали перемешивание в атмосфере водорода в течение 1 ч. Добавляли палладий на угле (32,72 мг 10% вес/вес, 0,03075 ммоль), затем перемешивали при давлении водорода 100 фунтов/кв. дюйм в течение 50 минут. Снижали давление и заполняли обратно азотом, затем добавляли целит и перемешивали в течение 5 мин., затем фильтровали через слой целита при элюировании с метанолом. Фильтрат концентрировали, растворяли в DMSO, затем фильтровали. Материал очищали путем HPLC с обращенной фазой с применением колонки C<sub>18</sub> Luna (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (рп: 00C-4252-U0-AX), и с двойным градиентом от 50% до 99% подвижной фазы В на протяжении 15,0 минуты (подвижная фаза А=Н<sub>2</sub>О (5 мМ НСl), подвижная фаза В=ацетонитрил, скорость потока=50 мл/мин., объем введения=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением двух пиков продуктов.

[00681] Продукт пика 1 был все еще загрязнен примесью MW=541, поэтому его дополнительно очищали путем хроматографии на силикагеле с применением плавного градиента от 100% гексанов до 100% EtOAc с получением (15*R*)-23-амино-8-метокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ола (энантиомера 1) (6,2 мг, 17%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,35 (s, 1H), 8,04 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,13 (dd, *J*=8,3, 2,2 Гц, 1H), 6,85 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 6,14 (s, 2H), 3,89-3,78 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,47 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 3,17 (t, *J*=8,9 Гц, 1H), 2,97 (d, *J*=14,6 Гц, 1H), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,16 (dt, *J*=11,7, 5,6 Гц, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,79 (d, *J*=6,6 Гц, 1H), 1,60 (t, *J*=10,3 Гц, 1H), 1,52 (dt, *J*=11,3, 5,5 Гц, 1H), 0,70 (dd, *J*=10,8, 5,2 Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 543,17053, обнаруженное 544,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,09 минуты (способ М LC).

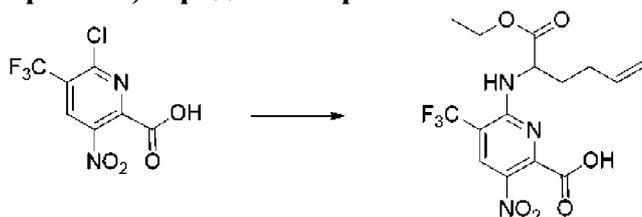
[00682] Продукт пика 2 (15*R*)-23-амино-8-метокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ол (энантиомер 2) (4,7 мг, 12%) выделяли в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,66 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,20 (dd, *J*=8,5, 2,1 Гц,

1H), 6,98 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 6,14 (s, 2H), 3,82 (dt,  $J=9,5, 5,0$  Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,47 (q,  $J=9,3, 8,7$  Гц, 1H), 3,18 (t,  $J=8,8$  Гц, 1H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,45 (d,  $J=3,0$  Гц, 1H), 2,15 (dt,  $J=12,0, 5,9$  Гц, 1H), 1,96 (dt,  $J=7,9, 4,0$  Гц, 1H), 1,85 (q,  $J=5,9$  Гц, 2H), 1,66 (t,  $J=12,5$  Гц, 2H), 1,52 (dt,  $J=11,2, 5,7$  Гц, 1H), 0,73 (dq,  $J=11,1, 6,0$  Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 543,17053, обнаруженное 544,4 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,28 минуты (способ М LC).

**Пример 50. Получение этил-17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоксилата (энантиомера 1) (соединения 94), этил-17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоксилата (энантиомера 2) (соединения 95), этил-17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоксилата (энантиомера 3) (соединения 96) и этил-17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоксилата (энантиомера 4) (соединения 97)**

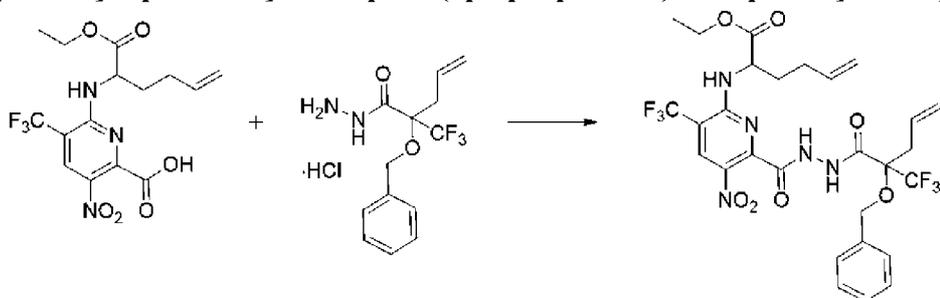


**Стадия 1. 6-(1-Этоксикарбонилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота**



[00683] В герметизированном флаконе объемом 20 мл растворяли 6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновую кислоту (725 мг, 2,68 ммоль) в ацетонитриле (7,25 мл) и DMSO (7,25 мл) при комнатной температуре с последующим добавлением DIEA (2,75 мл, 15,79 ммоль) и этил-2-аминогекс-5-еноата (850 мг, 5,407 ммоль) и затем смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный материал затем очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата, затем от 100% DCM до 20% метанола в DCM с получением в виде темно-оранжевой пены 6-(1-этоксикарбонилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (757 мг, 72%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  14,20 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,07 (d,  $J=7,1$  Гц, 1H), 5,80 (ddt,  $J=16,6, 10,4, 6,1$  Гц, 1H), 5,04-4,93 (m, 2H), 4,64 (ddd,  $J=9,1, 7,0, 4,2$  Гц, 1H), 4,09 (qd,  $J=7,1, 2,3$  Гц, 2H), 2,19-2,08 (m, 2H), 2,08-1,91 (m, 2H), 1,15 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 391,09912, обнаруженное 392,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,53 минуты (способ A LC).

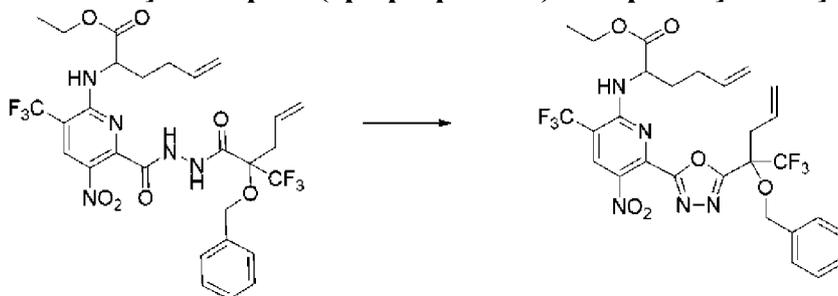
**Стадия 2. Этил-2-[[[2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]амино]карбамоил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]гекс-5-еноат**



[00684] К раствору 6-(1-этоксикарбонилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (52 мг, 0,1329 ммоль) в NMP (3,5 мл), охлажденному до 0°C, добавляли 2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-енгидразид (гидрохлоридную соль) (53 мг, 0,1632 ммоль), затем HATU (65 мг, 0,1709 ммоль). Затем добавляли DIEA (150 мкл, 0,8612 ммоль) и реакцию смесь перемешивали с обеспечением нагревания до комнатной температуры в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали соевым раствором. Органический слой дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием соевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный материал затем очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 100% DCM до 20%

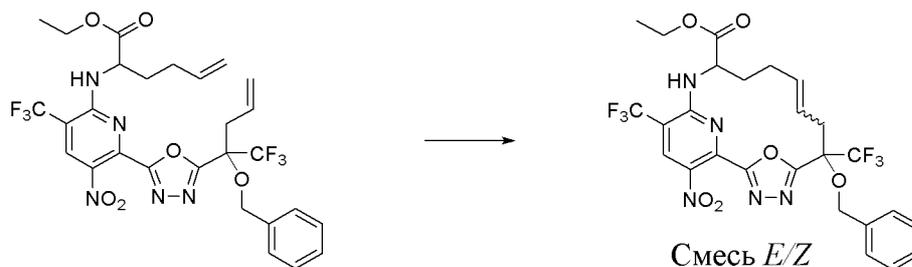
метанола в DCM с получением этил-2-[[6-[[[2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]амино]карбамоил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]гекс-5-еноата (42,6 мг, 48%) в виде желтой пены. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 661,19714, обнаруженное 662,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,57 минуты (способ J LC).

**Стадия 3. Этил-2-[[6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]гекс-5-еноат**



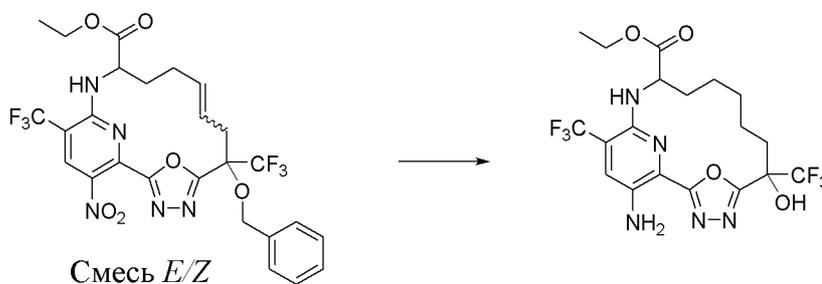
[00685] Раствор этил-2-[[6-[[[2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]амино]карбамоил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]гекс-5-еноата (573 мг, 0,8661 ммоль) и DIEA (500 мкл, 2,871 ммоль) в ацетонитриле (18 мл) нагревали до 50°C, затем добавляли *n*-толуолсульфонилхлорид (250 мг, 1,311 ммоль) одной порцией. Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали и гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (50 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Затем органический материал экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Органические вещества высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный материал затем очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 100% гексанов до 40% этилацетата в гексанах с получением этил-2-[[6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]гекс-5-еноата (400 мг, 72%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 8,64 (s, 1H), 8,31 (t, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,35 (d, *J*=3,5 Гц, 5H), 5,94-5,72 (m, 2H), 5,38 (dt, *J*=17,1, 1,6 Гц, 1H), 5,25 (dt, *J*=10,4, 1,5 Гц, 1H), 4,99-4,89 (m, 2H), 4,80 (d, *J*=10,6 Гц, 1H), 4,63 (td, *J*=9,4, 8,9, 2,7 Гц, 1H), 4,53 (dd, *J*=10,5, 1,6 Гц, 1H), 4,02 (q, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,31 (s, 1H), 2,49-2,45 (m, 1H), 2,10 (td, *J*=9,4, 7,7, 4,9 Гц, 3H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,04 (td, *J*=7,1, 2,2 Гц, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 643,1865, обнаруженное 644,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,92 минуты (способ J LC).

**Стадия 4. Этил-6-бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаен-12-карбоксилат (смесь *E/Z*)**



[00686] В круглодонной колбе объемом 250 мл растворяли непрерывно дегазируемый посредством азотопровода раствор катализатора Чжана 1В (110 мг, 0,1499 ммоль) в DCE (200 мл) и смесь нагревали до 50°C в атмосфере азота. Затем добавляли раствор этил-2-[[6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]гекс-5-еноата (400 мг, 0,6216 ммоль) в DCE (10 мл) с помощью шприца. Полученную смесь нагревали при 75°C в течение 2 часов. Остаток концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 100% гексанов до 50% этилацетата в гексанах с получением этил-6-бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаен-12-карбоксилата (смеси *E/Z*) (315 мг, 82%) в виде грязно-белого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 615,1553, обнаруженное 616,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,82 минуты (способ J LC).

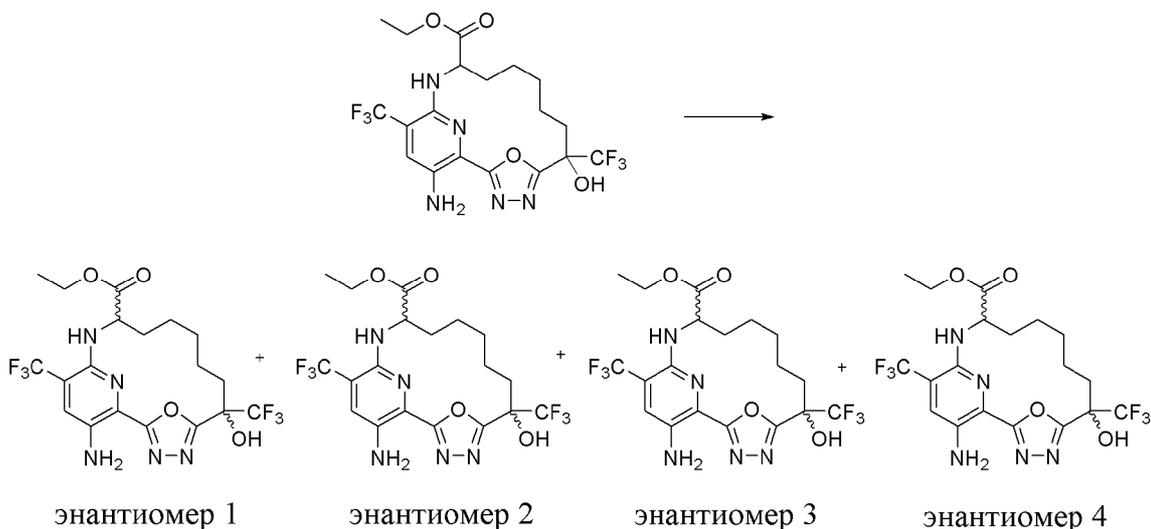
**Стадия 5. Этил-17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоксилат**



[00687] В круглодонной колбе объемом 50 мл раствор этил-6-бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаен-12-карбоксилата (смеси *E/Z*) (45 мг, 0,07311 ммоль) в AcOH (780 мкл) и этилацетате (800 мкл) продували азотом. Затем добавляли Pd/C (78 мг 10% вес/вес, 0,07329 ммоль). Смесь дегазировали азотом, затем продували газообразным водородом из баллона. Смесь перемешивали при 1 атмосфере водорода в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и материал очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 100% гексанов до 70% этилацетата в гексанах с получением этил-17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоксилата (32 мг, 88%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,68 (d, *J*=1,7 Гц,

1H), 7,58 (d,  $J=3,4$  Гц, 1H), 6,15 (d,  $J=6,7$  Гц, 2H), 5,60 (t,  $J=5,1$  Гц, 1H), 4,45-4,29 (m, 1H), 4,22 (dddd,  $J=17,9, 10,8, 7,1, 3,7$  Гц, 2H), 2,29 (ddt,  $J=24,4, 14,2, 8,1$  Гц, 2H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,81 (dt,  $J=13,9, 7,7$  Гц, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,43 (dt,  $J=20,9, 7,9$  Гц, 3H), 1,25 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 497,14978, обнаруженное 498,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,32 минуты (способ J LC).

**Стадия 6. Этил-17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоксилат (энантиомер 1) (соединение 94), этил-17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоксилат (энантиомер 2) (соединение 95), этил-17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоксилат (энантиомер 3) (соединение 96) и этил-17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоксилат (энантиомер 4) (соединение 97)**



[00688] Рацемический этил-17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоксилат (32 мг, 0,06434 ммоль) очищали с выделением трех отдельных фракций (энантиомер 1, энантиомеры 2 и 3, элюируемые вместе, и энантиомер 4) путем SFC с нормальной фазой с применением колонки IC (250 × 10 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Chiral Technologies (pn: 83445), и изократического прогона 12% MeOH [+ 20 mM NH<sub>3</sub>]/88% CO<sub>2</sub> при скорости потока 10 мл/мин. (объем введения=70 мкл при концентрации 22 мг/мл в MeOH без модификатора, температура колонки=40°C). Затем энантиомеры 2 и 3 разделяли путем SFC с нормальной фазой с применением колонки LUX-4 (250 × 10 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (pn: 00G-4491-P0-AX), и изократического прогона 10% MeOH [+ 20 mM NH<sub>3</sub>]/90% CO<sub>2</sub> при скорости потока 10 мл/мин. (объем введения=70 мкл при концентрации 12 мг/мл в MeOH без модификатора, температура колонки=40°C).

Четыре отдельных энантиомера выделяли в результате данных двух очисток с помощью SFC.

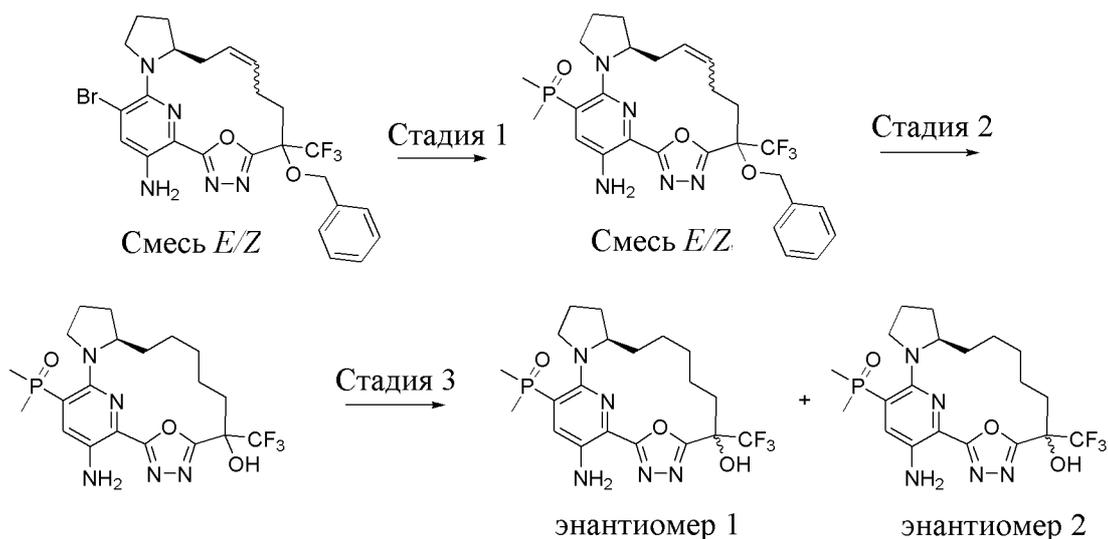
[00689] Энантиомер 1: этил-17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоксилат (энантиомер 1) (3,1 мг, 38%), желтое твердое вещество.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,34 (s, 1H), 5,77-5,63 (m, 1H), 4,43 (dd,  $J=9,4$ , 3,9 Гц, 1H), 4,30 (qd,  $J=7,1$ , 5,2 Гц, 2H), 3,74 (d,  $J=51,8$  Гц, 2H), 3,50 (s, 1H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,85 (ddt,  $J=10,4$ , 6,9, 3,6 Гц, 1H), 1,77-1,65 (m, 3H), 1,53-1,40 (m, 3H), 1,36 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 497,14978, обнаруженное 498,1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,92 минуты (способ А LC).

[00690] Энантиомер 2: этил-17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоксилат (энантиомер 2) (1,2 мг, 15%), желтое твердое вещество. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 497,14978, обнаруженное 498,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,93 минуты (способ А LC).

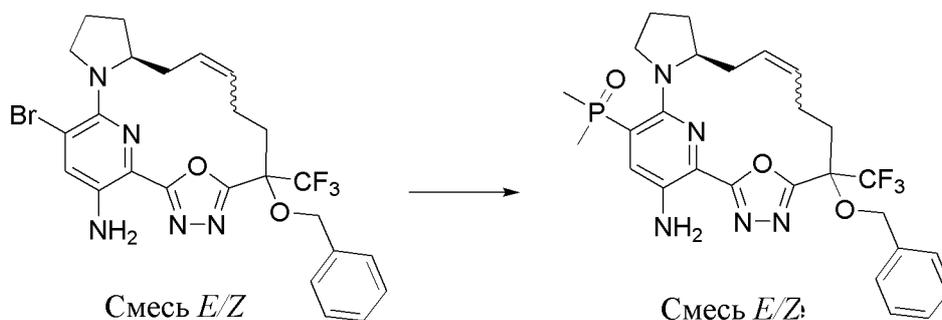
[00691] Энантиомер 3: этил-17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоксилат (энантиомер 3) (1,5 мг, 19%), желтое твердое вещество. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 497,14978, обнаруженное 498,1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,92 минуты (способ А LC).

[00692] Энантиомер 4: этил-17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоксилат (энантиомер 4) (3,1 мг, 38%), желтое твердое вещество.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,42-7,32 (m, 1H), 5,65 (d,  $J=3,9$  Гц, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,39 (dt,  $J=9,7$ , 3,5 Гц, 1H), 4,34-4,22 (m, 2H), 3,77 (s, 1H), 2,51 (ddt,  $J=10,5$ , 7,4, 3,1 Гц, 1H), 2,36 (t,  $J=12,4$  Гц, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,03-1,89 (m, 1H), 1,75 (ddt,  $J=17,9$ , 12,0, 6,0 Гц, 3H), 1,58-1,45 (m, 3H), 1,34 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 497,14978, обнаруженное 498,1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,93 минуты (способ А LC).

**Пример 51. Получение (12*R*)-20-амино-18-(диметилфосфорил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 98) и (12*R*)-20-амино-18-(диметилфосфорил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 99)**

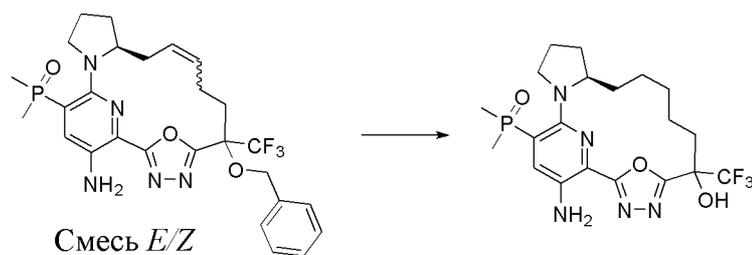


**Стадия 1. (12*S*)-6-(Бензилокси)-18-(диметилфосфорил)-20-амино-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен (смесь *E/Z*)**



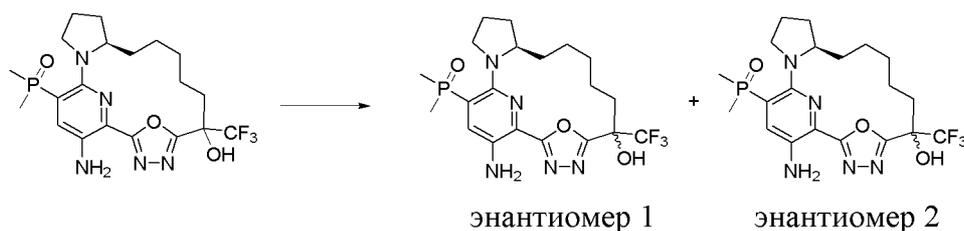
[00693] К суспензии (12*S*)-6-(бензилокси)-18-бром-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-20-амина (смеси *E/Z*) (120 мг, 0,2126 ммоль), диметилфосфиноксида (50 мг, 0,6406 ммоль), Хантфос (13 мг, 0,0225 ммоль) и трехосновного фосфата калия (160 мг, 0,7538 ммоль) в дегазированном *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли ацетат палладия(II) (5 мг, 0,0223 ммоль). Смесь нагревали до 120°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и разбавляли диметилсульфоксидом (3 мл). Полученную смесь очищали путем HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 5% до 90% ацетонитрила в воде (+ 0,1% муравьиной кислоты) с получением (12*S*)-6-(бензилокси)-18-(диметилфосфорил)-20-амино-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (20 мг, 17%) в виде желтой пены. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 561,2117, обнаруженное 562,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,32 минуты (способ W LC).

**Стадия 2. (12*R*)-20-Амино-18-(диметилфосфорил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол**



[00694] Раствор (12*S*)-6-(бензилокси)-18-(диметилфосфорил)-20-амино-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (20 мг, 0,0338 ммоль) в метаноле (1 мл) барботировали азотом в течение 5 мин. и затем добавляли 5% палладий на угле (22 мг, 0,0103 ммоль). Полученную смесь барботировали водородом из баллона в течение 5 мин. и затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита с промыванием метанолом (25 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь очищали путем HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 5% до 95% ацетонитрила в воде (+ 0,1% муравьиной кислоты) с получением (12*R*)-20-амино-18-(диметилфосфорил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (9 мг, 50%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 473,1804, обнаруженное 474,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,08 минуты (способ С LC).

**Стадия 3. (12*R*)-20-Амино-18-(диметилфосфорил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 98) и (12*R*)-20-амино-18-(диметилфосфорил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 99)**



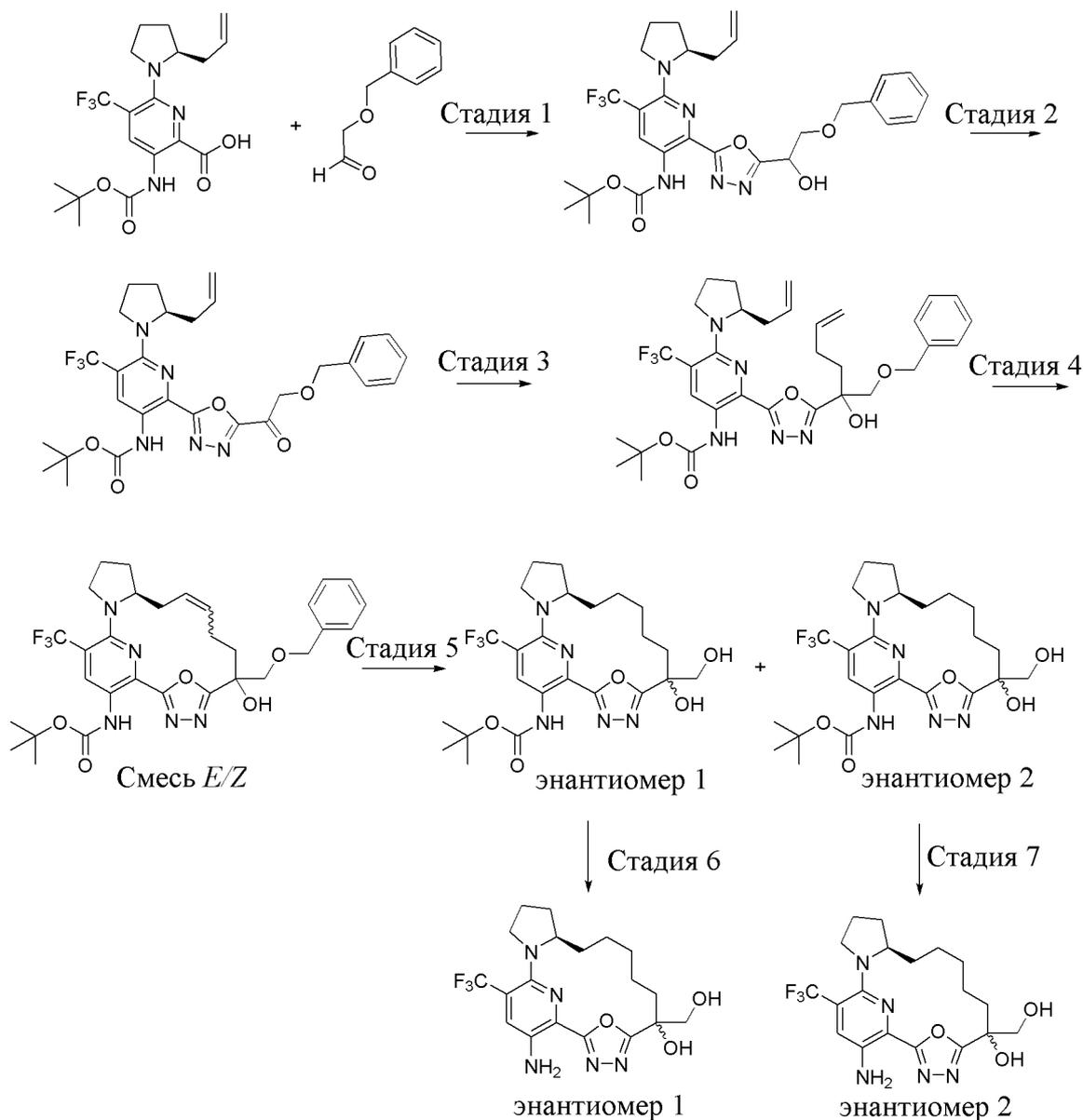
[00695] (12*R*)-20-Амино-18-(диметилфосфорил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (8,2 мг, 0,01732 ммоль) очищали путем SFC с применением колонки LUX-4 (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex, и при элюировании с помощью градиента от 30% до 50% MeOH (+ 20 mM NH<sub>3</sub>) в CO<sub>2</sub>, что обеспечивало получение двух отдельных энантиомерных продуктов.

[00696] Элюируемый первым энантиомер (12*R*)-20-амино-18-(диметилфосфорил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-

1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (2,7 мг, 33%) выделяли в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 473,18036, обнаруженное 474,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,33 минуты (способ А LC).

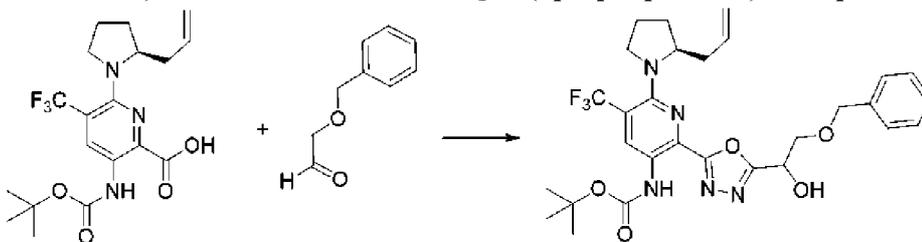
[00697] Элюируемый вторым энантиомер, (12*R*)-20-амино-18-(диметилфосфорил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (0,9 мг, 11%) выделяли в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 473,18036, обнаруженное 474,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,31 минуты (способ А LC).

**Пример 52. Получение (12*R*)-20-амино-6-(гидроксиметил)-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 100) и (12*R*)-20-амино-6-(гидроксиметил)-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 101)**



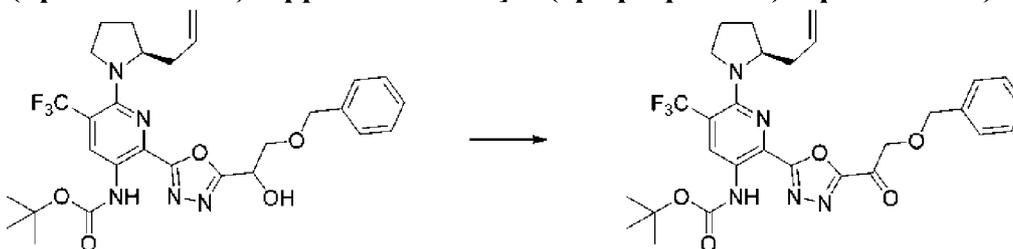
Стадия 1. *трет*-Бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-(2-бензилокси-

**1-гидрокси-этил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат**



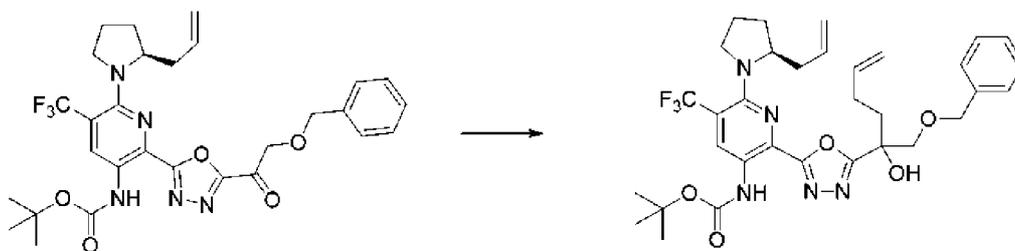
[00698] К раствору 2-бензилоксиацетальдегида (355,7 мкл, 2,532 ммоль) в DCM (2,735 мл) добавляли 6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксильную кислоту (263 мг, 0,6331 ммоль), затем *N*-изоцианоимино)трифенилфосфоран (191,4 мг, 0,6331 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г колонка) с применением градиента от 0% до 30% EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-(2-бензилокси-1-гидрокси-этил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (300 мг, 80%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 589,2512, обнаруженное 590,4 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 0,87 минуты (способ R LC).

**Стадия 2. *трет*-Бутил-*N*-(2-{5-[2-(бензилокси)ацетил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-[(2*S*)-2-(проп-2-ен-1-ил)пирролидин-1-ил]-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]карбамат**



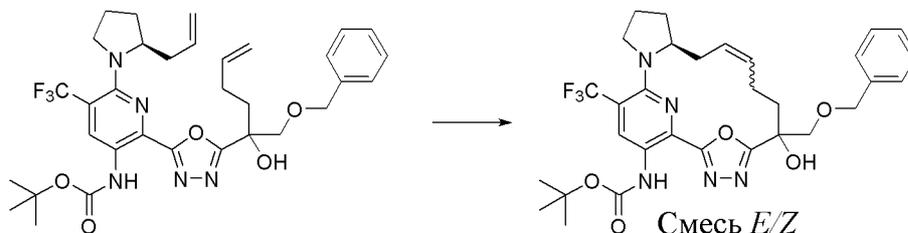
[00699] К раствору *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-(2-бензилокси-1-гидрокси-этил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (270 мг, 0,3892 ммоль) в DCM (3,176 мл) добавляли DMP (215,9 мг, 0,509 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью DCM (2 × 25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. С помощью очистки с помощью хроматографии на силикагеле (12 г колонка) с применением градиента от 0% до 20% этилацетата в гексанах получали *трет*-бутил-*N*-(2-{5-[2-(бензилокси)ацетил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-[(2*S*)-2-(проп-2-ен-1-ил)пирролидин-1-ил]-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]карбамат (180 мг, 79%), оранжевое твердое вещество. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 587,23553, обнаруженное 588,4 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 0,92 минуты (способ R LC).

**Стадия 3. *трет*-Бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[1-(бензилоксиметил)-1-гидроксипент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат**



[00700] Раствор *трет*-бутил-*N*-(2-{5-[2-(бензилокси)ацетил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-[(2*S*)-2-(проп-2-ен-1-ил)пирролидин-1-ил]-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)карбамата (180 мг, 0,3063 ммоль) в THF (4,0 мл) охлаждали в ледяной бане и добавляли по каплям бром(бут-3-енил)магний (2,02 мл 0,5 М, 1,010 ммоль) и раствор перемешивали в течение 20 минут. Реакционную смесь гасили с помощью добавления лимонной кислоты (306 мкл, 1 М, 0,306 ммоль) при нахождении все еще в ледяной бане и экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. С помощью очистки с помощью хроматографии на силикагеле (12 г колонка) с применением градиента от 0% до 30% EtOAc в гексанах получали *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[1-(бензилоксиметил)-1-гидрокси-пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат (60 мг, 30%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 643,29816, обнаруженное 644,5 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,83 минуты (способ Т LC).

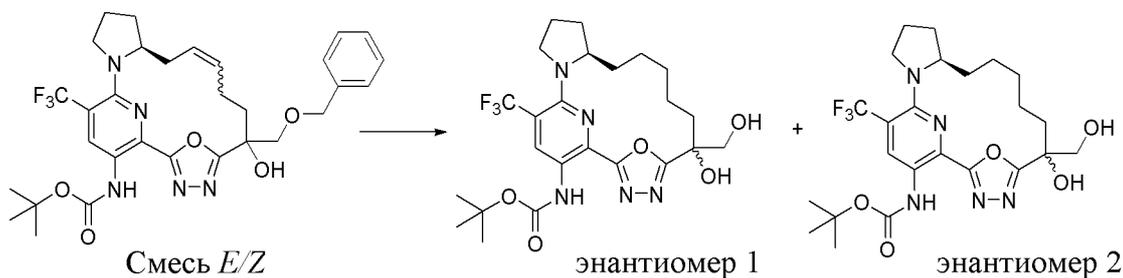
**Стадия 4. *трет*-Бутил-*N*-[(12*S*)-6-[(бензилокси)метил]-6-гидрокси-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(20),2,4,9,17(21),18-гексаен-20-ил]карбамат (смесь *E/Z*)**



[00701] В круглодонной 3-горлой колбе объемом 100 л нагревали непрерывно дегазируемый раствор посредством азотопровода *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[1-(бензилоксиметил)-1-гидрокси-пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (60 мг, 0,09321 ммоль) в DCE (30,0 мл) до 50°C в атмосфере азота. Затем добавляли раствор [1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазолидин-2-илиден]-дихлор-[(2-изопропоксифенил)метил]ен]рутения (14,40 мг, 0,02298 ммоль) в DCE (5 мл) с помощью шприца. Полученную смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток затем очищали путем хроматографии на силикагеле (24 грамма колонка) с применением градиента от 100% гексанов до 40% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-[(12*S*)-6-[(бензилокси)метил]-6-

гидрокси-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,9,17(21),18-гексаен-20-ил]карбамата (смеси *E/Z*) (22 мг, 38%) в виде желтого полутвердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 615,26685, обнаруженное 616,5 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 0,74 минуты (способ TLC).

**Стадия 5. *трет*-Бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-6-(гидроксиметил)-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-20-ил]карбамат (энантиомер 1) и *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-6-(гидроксиметил)-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-20-ил]карбамат (энантиомер 2)**



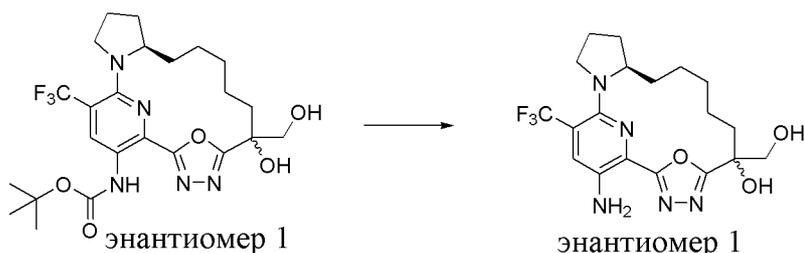
[00702] К раствору *трет*-бутил-*N*-[(12*S*)-6-[(бензилокси)метил]-6-гидрокси-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,9,17(21),18-гексаен-20-ил]карбамата (смеси *E/Z*) (25 мг, 0,04061 ммоль) в AcOH (432,0 мкл) добавляли Pd/C (11,07 мг, 10% вес/вес, 0,0104 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере водорода из баллона при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, тщательно промывали этилацетатом и затем фильтрат концентрировали. С помощью очистки с помощью хроматографии на силикагеле (12 г колонка) с применением градиента от 0% до 20% EtOAc в гексанах на протяжении 20 минут получали два диастереомерных продукта.

[00703] Элюируемый первым диастереомер *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-6-(гидроксиметил)-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-20-ил]карбамат (энантиомер 1) (9 мг, 42%) выделяли в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 527,23553, обнаруженное 528,4 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 0,67 минуты (способ R LC).

[00704] Элюируемый вторым энантиомер *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-6-(гидроксиметил)-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-20-ил]карбамат (энантиомер 2) (9 мг, 42%) выделяли в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 527,23553, обнаруженное 528,4 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 0,66 минуты (способ R LC).

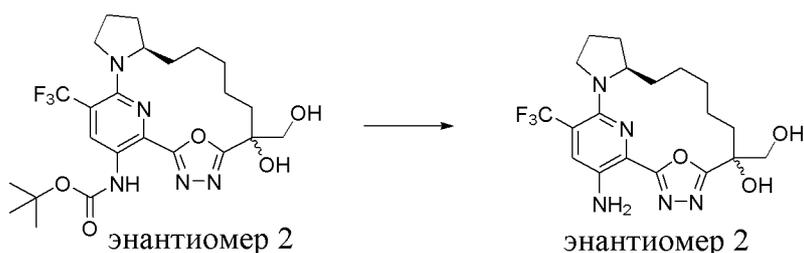
**Стадия 6. (12*R*)-20-Амино-6-(гидроксиметил)-18-(трифторметил)-22-окса-**

**3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 100)**



[00705] К раствору *tert*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-6-(гидроксиметил)-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-20-ил]карбамата (энантиомера 1) (9 мг, 0,01706 ммоль) в DCM (82,2 мкл) добавляли TFA (35,01 мкл, 0,4544 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой разделяли и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением (12*R*)-20-амино-6-(гидроксиметил)-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (5 мг, 65%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,67 (s, 1H), 4,20-4,12 (m, 1H), 3,91 (dd, *J*=94,4, 11,6 Гц, 2H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,42 (s, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,30-2,19 (m, 2H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 3H), 1,59-1,48 (m, 3H), 1,03-0,87 (m, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 427,18314, обнаруженное 428,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,76 минуты (способ А LC).

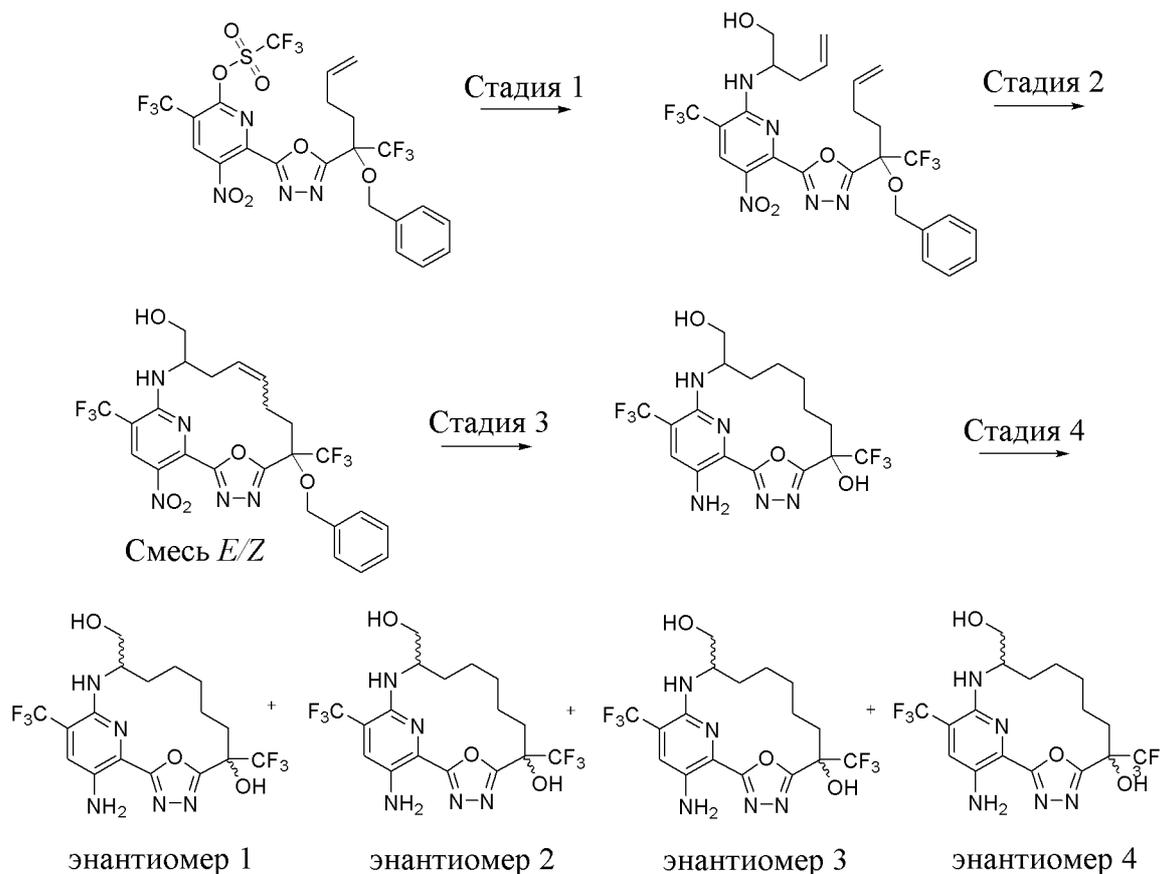
**Стадия 7. (12*R*)-20-Амино-6-(гидроксиметил)-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 101)**



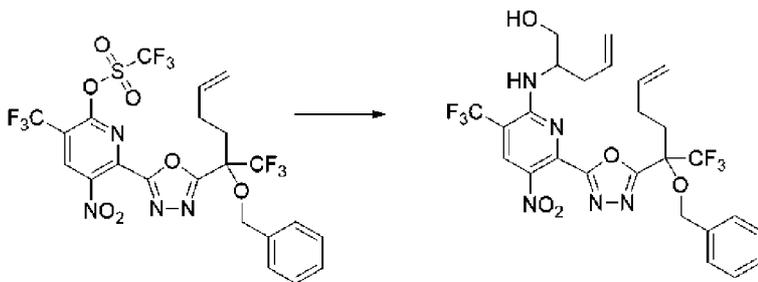
[00706] К раствору *tert*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-6-(гидроксиметил)-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-20-ил]карбамата (энантиомера 2) (8,5 мг, 0,01611 ммоль) в DCM (174,7 мкл) добавляли TFA (74,39 мкл, 0,9656 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли этилацетатом и промывали с помощью насыщенного водного NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением (12*R*)-20-амино-6-(гидроксиметил)-18-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-

тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (5 мг, 69%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,70 (s, 1H), 4,11 (t,  $J=7,1$  Гц, 1H), 3,89 (dd,  $J=79,9, 10,7$  Гц, 2H), 3,65 (s, 1H), 3,43 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 2,66 (d,  $J=10,2$  Гц, 1H), 2,43 (dd,  $J=12,5, 10,1$  Гц, 1H), 2,31-2,16 (m, 1H), 2,02 (ddt,  $J=10,0, 6,7, 3,3$  Гц, 1H), 1,92-1,71 (m, 3H), 1,70-1,58 (m, 5H), 0,95 (td,  $J=11,3, 9,4, 5,1$  Гц, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 427,18314, обнаруженное 428,3 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,74 минуты (способ А LC).

**Пример 53. Получение 17-амино-12-(гидроксиметил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 102), 17-амино-12-(гидроксиметил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 103), 17-амино-12-(гидроксиметил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 3) (соединения 104) и 17-амино-12-(гидроксиметил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 4) (соединения 105)**

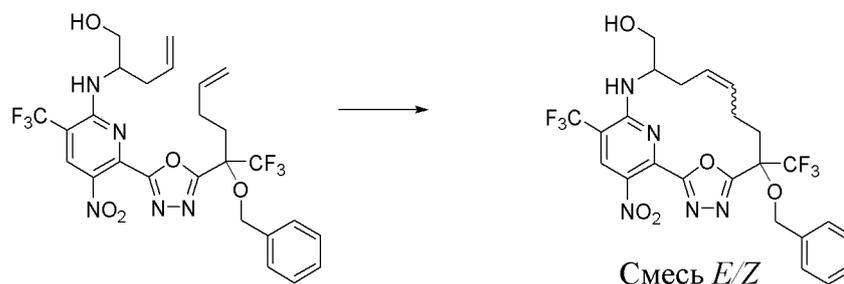


**Стадия 1. 2-[[6-[5-[1-Бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пент-4-ен-1-ол**



[00707] Во флаконе объемом 20 мл растворяли [6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]трифторметансульфонат (350 мг, 0,5381 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) при комнатной температуре с последующим добавлением 2-аминопент-4-ен-1-ола (гидрохлоридной соли) (225 мг, 1,635 ммоль), затем DIEA (500 мкл, 2,871 ммоль) и затем смесь перемешивали в течение 16 часов. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Материал очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 70% этилацетата в гексанах с получением 2-[[6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пент-4-ен-1-ола (180 мг, 56%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  8,56 (s, 1H), 7,51 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,43-7,28 (m, 5H), 5,85 (ddt,  $J=16,8, 10,2, 6,5$  Гц, 1H), 5,78-5,63 (m, 1H), 5,10 (dq,  $J=17,2, 1,7$  Гц, 1H), 5,05-4,97 (m, 2H), 4,92 (ddd,  $J=10,4, 8,1, 3,5$  Гц, 2H), 4,76 (dd,  $J=11,0, 1,5$  Гц, 1H), 4,60 (d,  $J=10,7$  Гц, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,55 (dtd,  $J=16,3, 11,0, 5,6$  Гц, 2H), 2,58-2,51 (m, 2H), 2,38 (t,  $J=6,7$  Гц, 2H), 2,30-2,17 (m, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 601,17596, обнаруженное 602,2 ( $M+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 1,69 минуты. *O*-связанный региоизомерный побочный продукт элюировали позже (способ J LC).

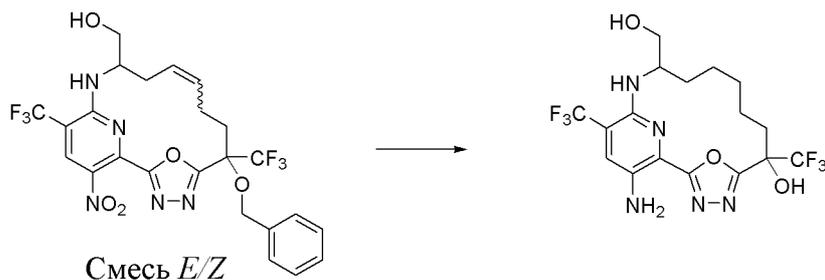
**Стадия 2. [6-Бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-12-ил]метанол**



[00708] В колбе объемом 150 мл растворяли 0,25 экв. катализатора Чжана 1В, дихлор[1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден][[5-[(диметиламино)сульфонил]-2-(1-метилэтокси-О)фенил]метилен-С]рутения(II) (53 мг, 0,07223 ммоль) в DCE (100 мл). Затем добавляли раствор 2-[[6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пент-4-ен-1-ола (190 мг, 0,3159 ммоль) в DCE (5 мл) с помощью шприца.

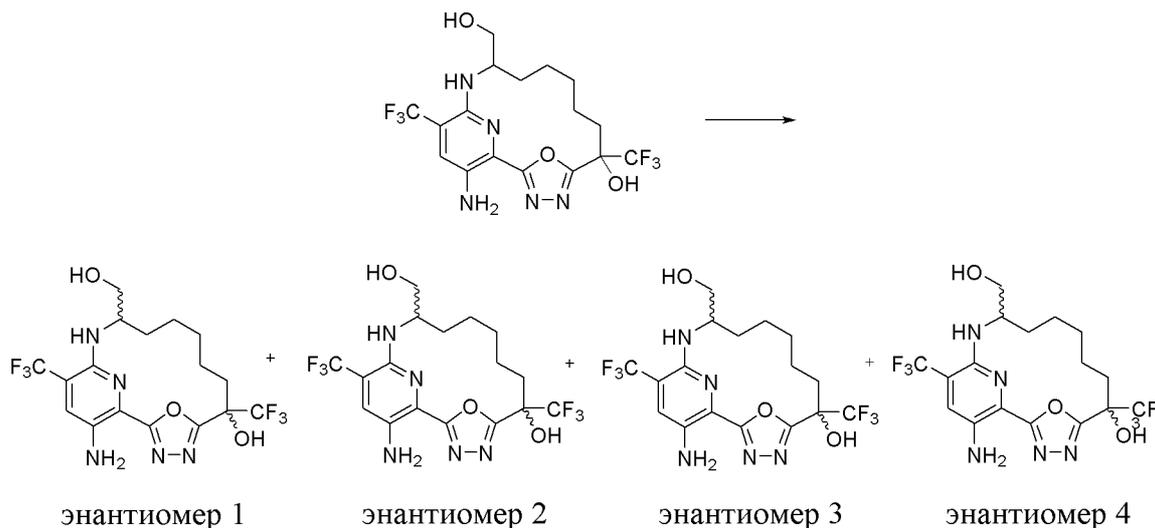
Полученную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. Остаток концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 40 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 75% этилацетата в гексанах с получением [6-бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-12-ил]метанола (58 мг, 32%) в виде бежевого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 573,1447, обнаруженное 574,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,4 минуты (способ J LC).

**Стадия 3. 17-Амино-12-(гидроксиметил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол**



[00709] В круглодонной колбе объемом 50 мл раствор [6-бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-12-ил]метанола (58 мг, 0,1011 ммоль) в этилацетате (4 мл) продували азотом. Затем добавляли Pd/C (110 мг 10% вес/вес, 0,1034 ммоль). Смесь дегазировали азотом, затем продували газообразным водородом из баллона. Смесь перемешивали при 1 атм. водорода в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали и материал очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 12 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 70% этилацетата в гексанах с получением двух пиков, которые не были полностью разделяемыми. Поэтому объединенную смесь 4 стереоизомеров концентрировали вместе с получением 17-амино-12-(гидроксиметил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (34,5 мг, 75%), желтое твердое вещество. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 455,13922, обнаруженное 456,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,46 минуты (способ A LC).

**Стадия 4. 17-Амино-12-(гидроксиметил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 102), 17-амино-12-(гидроксиметил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 103), 17-амино-12-(гидроксиметил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 3) (соединение 104) и 17-амино-12-(гидроксиметил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 4) (соединение 105)**



[00710] Рацемический 17-амино-12-(гидроксиметил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (31 мг, 0,06808 ммоль) подвергали двум отдельным очисткам с помощью SFC с разделением всех четырех отдельных энантиомеров. При первом препаративном разделении применяли способ SFC с нормальной фазой с применением Phenomenex LUX-4 (250 × 10 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (pn: 00G-4491-P0-AX), и изократического прогона 12% MeOH [+ 20 mM NH<sub>3</sub>]/88% CO<sub>2</sub> (скорость потока=10 мл/мин., объем введения=70 мкл при концентрации 22 мг/мл в MeOH без модификатора и температура колонки=35°C) с разделением энантиомера 1 (совместное элюирование с примесью), энантиомера 2, энантиомера 3 и энантиомера 4. При втором разделении с помощью препаративный SFC с нормальной фазой применяли колонку ChiralCel OJ (250 × 10 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой ChiralCel (pn: 17335), и изократического прогона 10% MeOH [+ 20 mM NH<sub>3</sub>]/90% CO<sub>2</sub> (скорость потока=10 мл/мин., объем введения=70 мкл при концентрации 12 мг/мл в MeOH без модификатора и температура колонки=35°C) с разделением энантиомера 1. Указанные выше условия очистки приводили к выделению всех четырех отдельных энантиомеров, описанных ниже.

[00711] Энантиомер 1 17-амино-12-(гидроксиметил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (0,9 мг, 12%) выделяли в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 455,13922, обнаруженное 456,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,41 минуты (способ А LC).

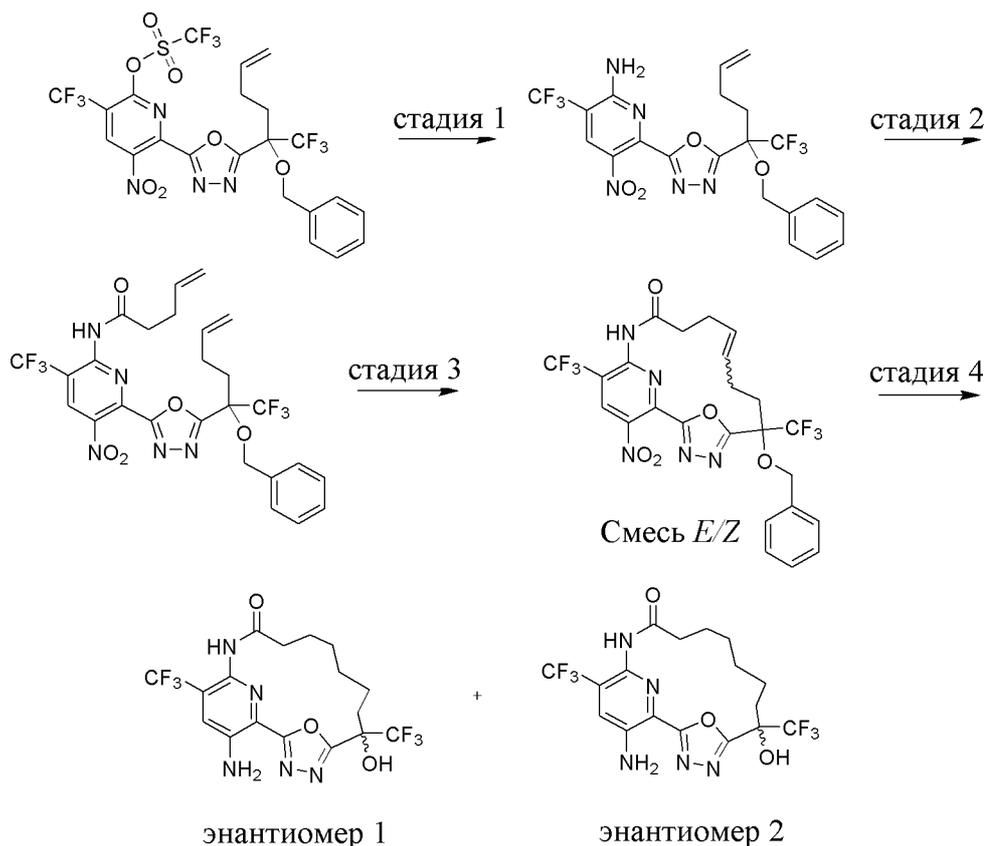
[00712] Энантиомер 2 17-амино-12-(гидроксиметил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (1,7 мг, 22%) выделяли в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,53 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,85 (dd, J=11,0, 3,3 Гц, 1H), 3,73 (td, J=7,1, 3,5 Гц, 1H), 3,61 (ddd, J=11,1, 7,4, 2,1 Гц, 1H), 2,50-2,43 (m, 1H), 2,38 (d, J=12,9 Гц, 1H), 2,14 (ddd, J=14,7, 9,9, 6,3 Гц, 1H), 1,87-1,71 (m, 2H), 1,64 (q, J=8,1, 7,3 Гц, 1H), 1,59-1,45 (m, 3H), 1,29

(s, 1H), 1,19-1,11 (m, 1H), 0,91 (dd,  $J=16,8, 10,6$  Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 455,13922, обнаруженное 456,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,51 минуты (способ А LC).

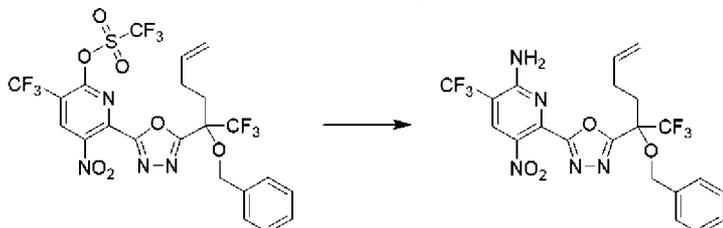
[00713] Энантиомер 3 17-амино-12-(гидроксиметил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 3) (2,2 мг, 28%) выделяли в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,53 (d,  $J=0,8$  Гц, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,86 (dd,  $J=10,9, 3,1$  Гц, 1H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,60 (ddd,  $J=10,9, 7,7, 2,0$  Гц, 1H), 2,52 (td,  $J=10,8, 9,7, 4,4$  Гц, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 1H), 1,69 (dt,  $J=9,8, 4,8$  Гц, 2H), 1,60 (d,  $J=6,2$  Гц, 3H), 1,56-1,49 (m, 1H), 1,29 (s, 1H), 1,06 (d,  $J=10,4$  Гц, 1H), 0,97-0,80 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 455,13922, обнаруженное 456,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,42 минуты (способ А LC).

[00714] Энантиомер 4 17-амино-12-(гидроксиметил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 4) (1,9 мг, 24%) выделяли в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,33 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,96 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 3,71 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 2,52 (dt,  $J=14,4, 7,7$  Гц, 1H), 2,33 (t,  $J=12,3$  Гц, 1H), 2,29-2,18 (m, 1H), 1,99 (d,  $J=10,5$  Гц, 1H), 1,62 (d,  $J=7,4$  Гц, 2H), 1,56-1,50 (m, 2H), 1,26 (s, 2H), 1,21 (d,  $J=6,1$  Гц, 1H), 1,15 (dd,  $J=14,0, 7,3$  Гц, 1H), 0,92-0,82 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 455,13922, обнаруженное 456,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,52 минуты (способ А LC).

**Пример 54. Получение 18-амино-6-гидрокси-6,16-бис(трифторметил)-20-окса-3,4,14,19-тетразатрицикло[13.3.1.12,5]икоза-1(19),2,4,15,17-пентаен-13-она (энантиомера 1) (соединения 106) и 18-амино-6-гидрокси-6,16-бис(трифторметил)-20-окса-3,4,14,19-тетразатрицикло[13.3.1.12,5]икоза-1(19),2,4,15,17-пентаен-13-она (энантиомера 2) (соединения 107)**

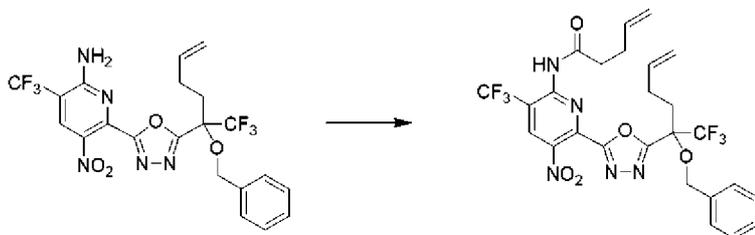


**Стадия 1. 6-[5-[1-Бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин**



[00715] К смеси [6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]трифторметансульфоната (6 мг, 0,009225 ммоль) в диоксане добавляли аммиак (184 мкл 0,5 М, 0,092 ммоль), затем THF (0,4 мл) и смесь перемешивали при 50°C в течение 90 мин. Смесь разбавляли EtOAc, промывали с помощью воды, затем солевого раствора, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и выпаривали с получением 6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амина (4,3 мг, 90%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,63 (s, 1H), 8,33 (s, 2H), 7,42-7,29 (m, 5H), 5,92 (s, 1H), 5,79 (ddd, *J*=20,3, 10,1, 3,7 Гц, 1H), 5,15-4,94 (m, 1H), 4,80 (d, *J*=10,6 Гц, 1H), 4,73-4,56 (m, 1H), 2,65-2,04 (m, 4H) ppm; <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -64,72, -73,14 ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 517,11847, обнаруженное 518,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,75 минуты (способ S LC).

**Стадия 2. N-[6-[5-[1-Бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]пент-4-енамид**

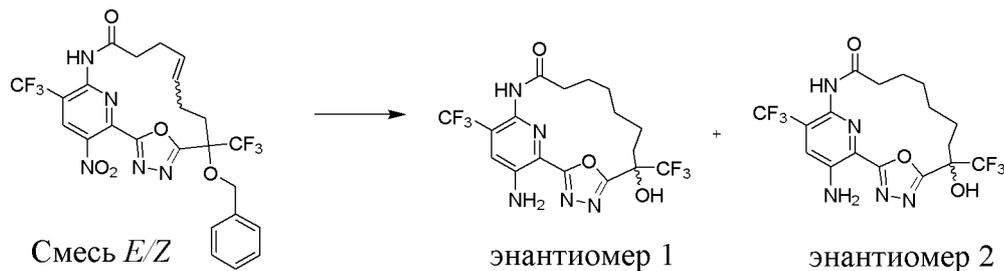


[00716] В дихлорметан (1,2 мл) добавляли 6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (59 мг, 0,114 ммоль), DIPEA (60 мкл, 0,3445 ммоль) и DMAP (114 мкл 0,25 М, 0,0285 ммоль). К данной смеси добавляли пент-4-еноилхлорид (131 мкл 1 М, 0,131 ммоль) в виде раствора в DCM при охлаждении в ледяной бане. Затем раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. и смесь промывали водным раствором 1 М  $\text{NaHCO}_3$ , водным раствором 0,5 М  $\text{HCl}$ , водой и солевым раствором, затем высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (4 г колонка, градиент от 0% до 25%  $\text{EtOAc}$  в гексанах на протяжении 15 мин.) с получением *N*-[6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]пент-4-енамида (69,5 мг, колич.).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,68 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,43-7,28 (m, 5H), 6,00-5,73 (m, 2H), 5,17-4,97 (m, 4H), 4,84 (d,  $J=10,7$  Гц, 1H), 4,65 (d,  $J=10,6$  Гц, 1H), 2,99 (t,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,61-2,12 (m, 6H) ppm;  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  -62,60, -73,06 ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 599,16034, обнаруженное 600,2 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 1,78 минуты (способ Q LC).

**Стадия 3. 6-Бензилокси-18-нитро-6,16-бис(трифторметил)-20-окса-3,4,14,19-тетразатрицикло[13.3.1.12,5]икоза-1(18),2,4,9,15(19),16-гексаен-13-он (смесь *E/Z*)**

[00717] В герметизированном флаконе объемом 20 мл раствор *N*-[6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]пент-4-енамида (55 мг, 0,09175 ммоль) и 1,3-бис(о-толил)-4,5-дигидроимидазол;дихлор-[(2-изопропоксифенил)метил]ен]рутения (8 мг, 0,01402 ммоль) в толуоле (8 мл) барботировали с помощью  $\text{N}_2$  в течение 1 мин., и затем нагревали при 120°C в течение 45 мин., и затем растворитель выпаривали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (12 г колонка, от 0% до 25%  $\text{EtOAc}$  в гексанах на протяжении 15 мин.) с получением 6-бензилокси-18-нитро-6,16-бис(трифторметил)-20-окса-3,4,14,19-тетразатрицикло[13.3.1.12,5]икоза-1(18),2,4,9,15(19),16-гексаен-13-она (смеси *E/Z*) (32,6 мг, 62%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 571,129, обнаруженное 572,1 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 0,74 минуты (способ S LC).

**Стадия 4. 18-Амино-6-гидрокси-6,16-бис(трифторметил)-20-окса-3,4,14,19-тетразатрицикло[13.3.1.12,5]икоза-1(19),2,4,15,17-пентаен-13-он (энантиомер 1) (соединение 106) и 18-амино-6-гидрокси-6,16-бис(трифторметил)-20-окса-3,4,14,19-тетразатрицикло[13.3.1.12,5]икоза-1(19),2,4,15,17-пентаен-13-он (энантиомер 2)**

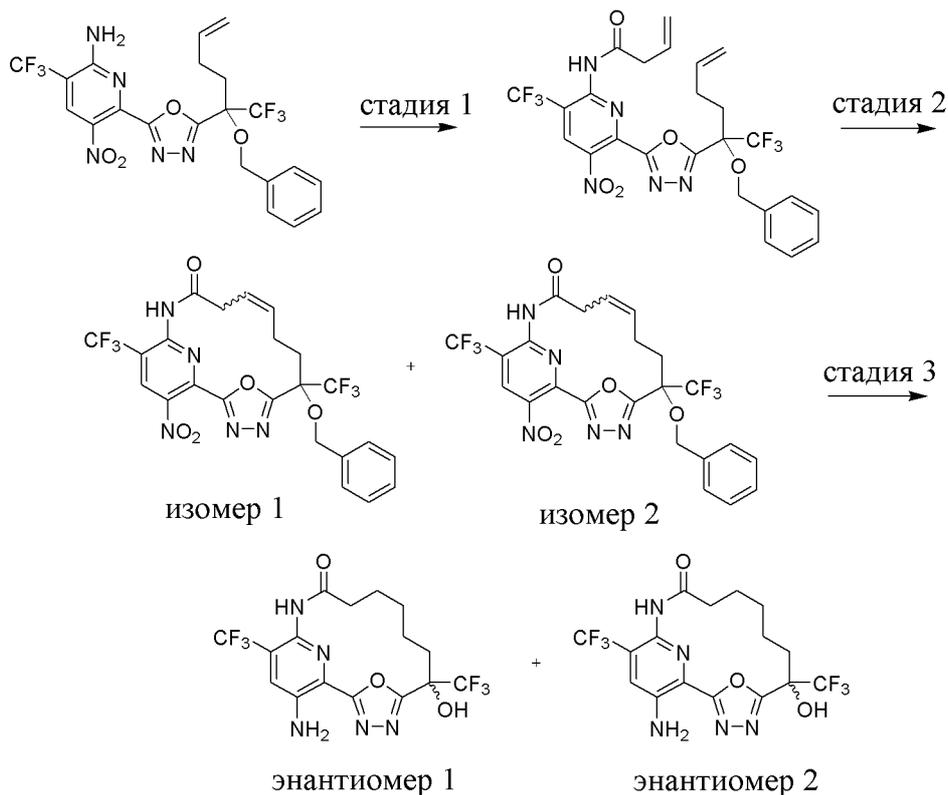
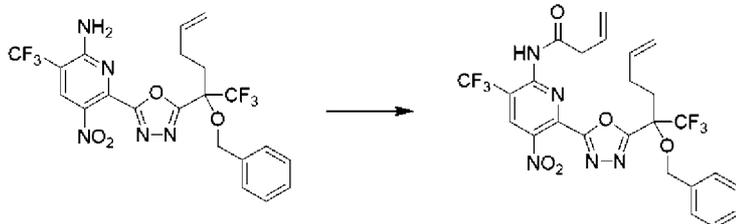
**(соединение 107)**

[00718] Смесь 6-бензилокси-18-нитро-6,16-бис(трифторметил)-20-окса-3,4,14,19-тетразатрицикло[13.3.1.12,5]икоза-1(18),2,4,9,15(19),16-гексаен-13-она (смеси *E/Z*) (32,6 мг, 0,05705 ммоль) и палладия на угле (18 мг 10% вес/вес, 0,01691 ммоль) в AcOH (700 мкл) перемешивали при комнатной температуре при 200 фунтов/кв. дюйм водорода в сосуде под давлением из нержавеющей стали в течение 18 ч. Затем смесь фильтровали и выпаривали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (4 г колонка, от 0% до 35% EtOAc в гексанах на протяжении 15 мин.) с получением рацемического 18-амино-6-гидрокси-6,16-бис(трифторметил)-20-окса-3,4,14,19-тетразатрицикло[13.3.1.12,5]икоза-1(19),2,4,15,17-пентаен-13-она. Данный материал растворяли в смеси 1:1 ацетонитрила/метанола и очищали с помощью препаративной SFC при элюировании с градиентом метанола (5 mM NH<sub>3</sub>) в CO<sub>2</sub> (от 20% до 45% на протяжении 10 мин.) через колонку LUX-4 21,2 × 250 мм (размер частиц 5 мкм) с получением двух отдельных энантиомерных продуктов.

[00719] Элюируемый первым энантиомер 18-амино-6-гидрокси-6,16-бис(трифторметил)-20-окса-3,4,14,19-тетразатрицикло[13.3.1.12,5]икоза-1(19),2,4,15,17-пентаен-13-он (энантиомер 1) (6,9 мг, 27%) выделяли в виде белого кристаллического твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,51 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 3,90 (s, 1H), 2,69-2,48 (m, 2H), 2,30 (td, *J*=13,1, 11,7, 4,1 Гц, 1H), 2,19 (dq, *J*=15,1, 6,1, 4,9 Гц, 2H), 2,02-1,77 (m, 2H), 1,56-1,32 (m, 4H), 0,99-0,78 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -62,85, -79,25 ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 453,12357, обнаруженное 454,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,07 минуты (способ Q LC).

[00720] Элюируемый вторым энантиомер 18-амино-6-гидрокси-6,16-бис(трифторметил)-20-окса-3,4,14,19-тетразатрицикло[13.3.1.12,5]икоза-1(19),2,4,15,17-пентаен-13-он (энантиомер 2) (7,2 мг, 28%) выделяли в виде белого кристаллического твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,54 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,10 (s, 1H), 2,57 (dtd, *J*=24,0, 12,0, 5,5 Гц, 2H), 2,30 (td, *J*=13,1, 11,9, 3,3 Гц, 1H), 2,23-2,12 (m, 2H), 1,92 (d, *J*=32,4 Гц, 1H), 1,72-1,30 (m, 6H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -62,85, -79,25 ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 453,12357, обнаруженное 454,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,07 минуты (способ Q LC).

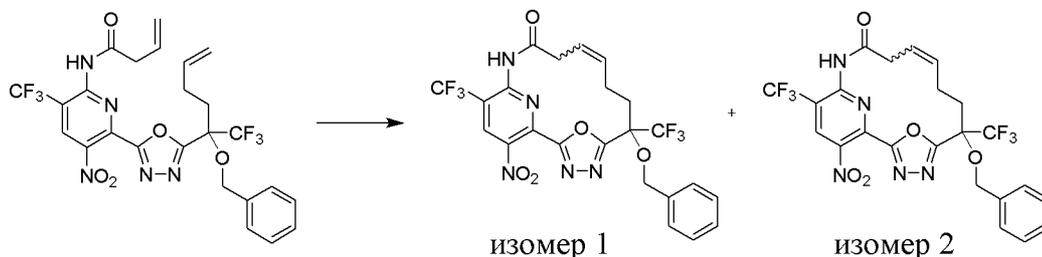
**Пример 55. Получение 17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-она (энантиомера 1) (соединения 108) и 17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-она**

**(энантиомера 2) (соединения 109)****Стадия 1. *N*-[6-[5-[1-Бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]бут-3-енамид**

[00721] В дихлорметан (2 мл) добавляли 6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (100 мг, 0,1933 ммоль), DIPEA (102 мкл, 0,5856 ммоль) и DMAP (193 мкл 0,25 М, 0,04825 ммоль). К данной смеси добавляли бут-3-еноилхлорид (232 мкл 1 М, 0,232 ммоль) в виде раствора в DCM при охлаждении в ледяной бане. После перемешивания при 0°C в течение 15 мин. добавляли дополнительное количество бут-3-еноилхлорида (116 мкл 1 М, 0,116 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 15 мин. добавляли дополнительное количество бут-3-еноилхлорида (145 мкл 1 М, 0,145 ммоль). После перемешивания при 0°C дополнительные 15 мин. смесь разбавляли DCM и промывали водным раствором 1 М NaHCO<sub>3</sub>, водным раствором 0,5 М HCl, водой и соевым раствором, затем высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и выпаривали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (4 г колонка, от 0% до 25% EtOAc в гексанах на протяжении 15 мин.) с получением *N*-[6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-

(трифторметил)-2-пиридил]бут-3-енамида (24 мг, 21%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 585,1447, обнаруженное 586,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,53 минуты (способ J LC).

**Стадия 2. 6-Бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-12-он (изомер 1) и 6-бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-12-он (изомер 2)**

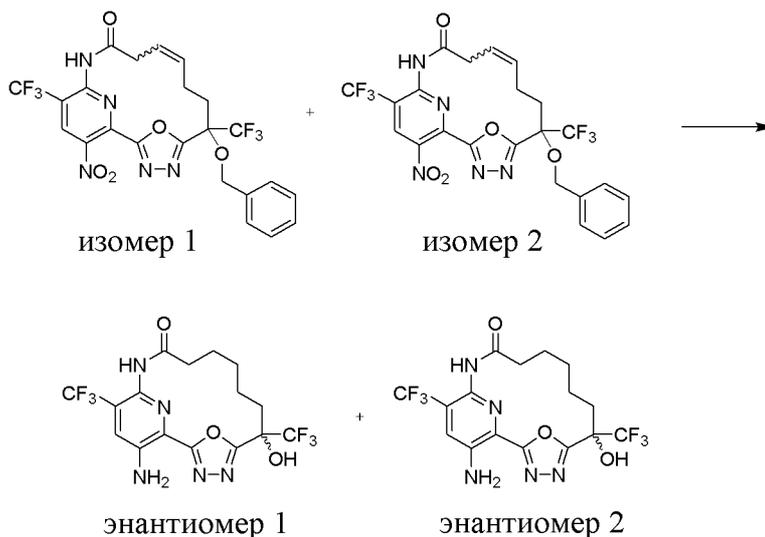


[00722] В герметизированном флаконе объемом 20 мл раствор *N*-[6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]бут-3-енамида (23,4 мг, 0,03997 ммоль) и 1,3-бис(о-толил)-4,5-дигидроимидазол;дихлор-[(2-изопропоксифенил)метилен]рутения (4,5 мг, 0,007888 ммоль) в толуоле (3,5 мл) барботировали с помощью N<sub>2</sub> в течение 1 мин. и затем нагревали при 120°C в течение 45 мин. Добавляли дополнительное количество катализатора, 1,3-бис(о-толил)-4,5-дигидроимидазол;дихлор-[(2-изопропоксифенил)метилен]рутения (4,5 мг, 0,007888 ммоль), и нагревали при 120°C в течение 30 мин. и затем растворитель выпаривали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (12 г колонка, от 0% до 20% EtOAc в гексанах на протяжении 20 мин.) с получением двух изомерных продуктов.

[00723] Элюируемый первым изомер выделяли как 6-бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17).2,4,9,14(18).15-гексаен-12-он (изомер 1) (6,6 мг, 15%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 557,1134, обнаруженное 558,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,35 минуты (способ J LC).

[00724] Элюируемый вторым изомер выделяли как 6-бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17).2,4,9,14(18).15-гексаен-12-он (изомер 2) (2,4 мг, 8%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 557,1134, обнаруженное 558,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,29 минуты (способ J LC).

**Стадия 3. 17-Амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-он (энантиомер 1) (соединение 108) и 17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-он (энантиомер 2) (соединение 109)**



[00725] Реакция 1. 6-Бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-12-он (изомер 1) (6,6 мг, 0,006157 ммоль) и палладий на угле (3,2 мг 10% вес/вес, 0,003007 ммоль) добавляли к АсОН (200 мкл) и смесь перемешивали при комнатной температуре при 200 фунтов/кв. дюйм  $H_2$  в сосуде под давлением из нержавеющей стали в течение 18 ч. Затем смесь фильтровали и фильтрат выпаривали.

[00726] Реакция 2. 6-Бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-12-он (изомер 2) (2,4 мг, 0,003014 ммоль) и палладий на угле (3,2 мг 10% вес/вес, 0,003007 ммоль) добавляли к АсОН (200 мкл) и смесь перемешивали при комнатной температуре при 200 фунтов/кв. дюйм  $H_2$  в сосуде под давлением из нержавеющей стали в течение 18 ч. Затем смесь фильтровали и фильтрат выпаривали.

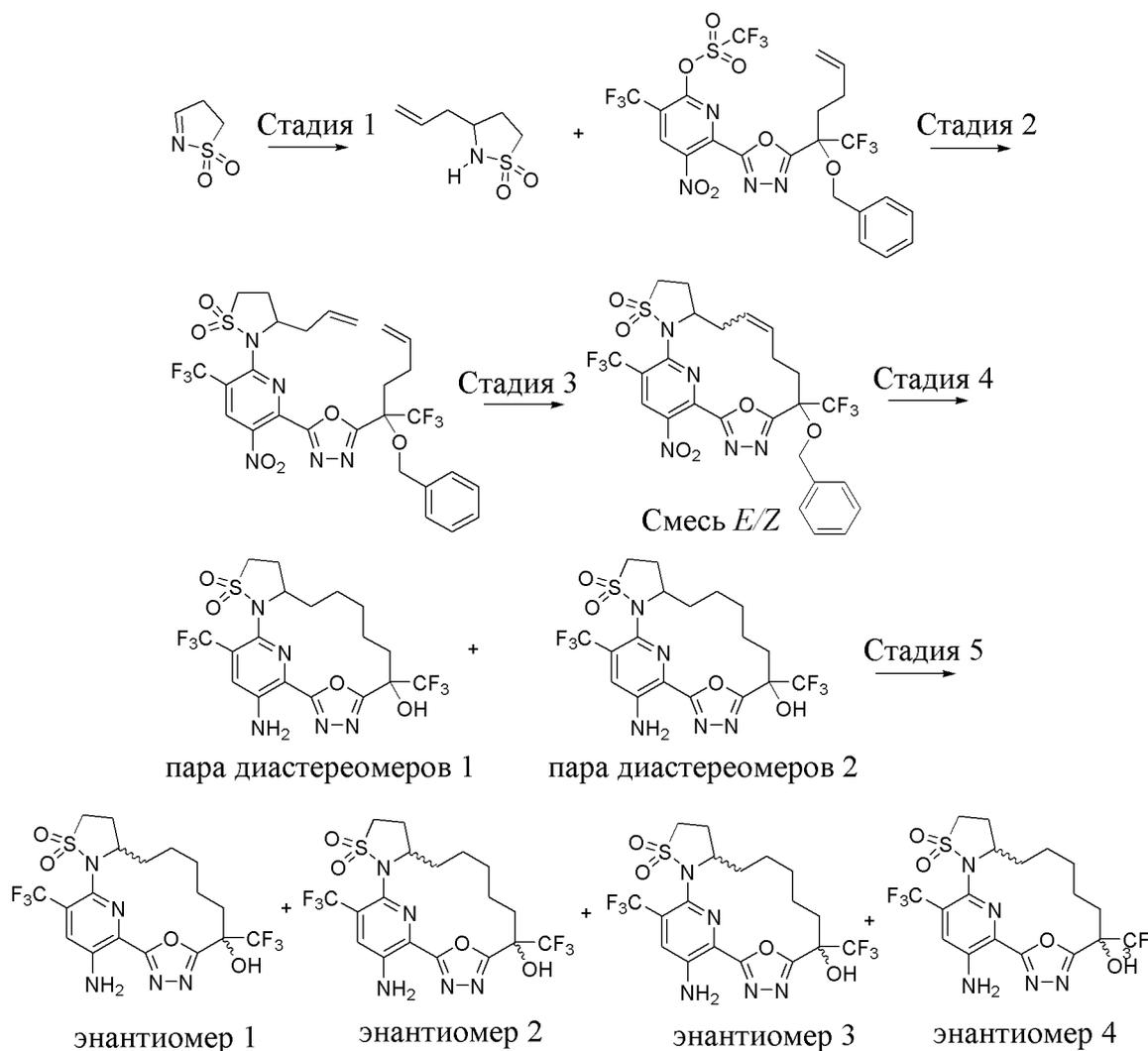
[00727] Неочищенные продукты реакции 1 и реакции 2 объединяли и полученный осадок очищали путем хроматографии на силикагеле (4 г колонка, от 0% до 35% EtOAc в гексанах на протяжении 20 мин.) с получением 2,4 мг рацемического 17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-она. Данный материал растворяли в смеси 1:1 ацетонитрила/метанола и очищали с помощью препаративной SFC при элюировании с помощью градиента метанола (5 mM  $NH_3$ ) в  $CO_2$  (от 20% до 45% на протяжении 10 мин.) через колонку LUX-4 21,2 × 250 мм (размер частиц 5 мкм) с получением двух отдельных энантиомерных продуктов.

[00728] Элюируемый первым энантиомер 17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-он (энантиомер 1) (1,1 мг, 41%) выделяли в виде белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,61 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,91-3,32 (m, 1H), 2,89 (td,  $J=11,9, 3,9$  Гц, 1H), 2,41 (dtd,  $J=14,5, 11,2, 9,8, 4,8$  Гц, 2H), 2,23 (ddt,  $J=16,3, 12,9, 7,7$  Гц, 2H), 2,04 (q,  $J=4,2$  Гц, 1H), 1,87-1,71 (m, 1H), 1,65 (d,  $J=24,3$  Гц, 1H), 1,48 (s, 1H), 0,87 (dd,  $J=11,5, 4,4$  Гц, 1H) ppm.  $^{19}F$  ЯМР (376 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -62,71, -79,79 ppm.

ESI-MS *масса/заряд*: расч. 439,1079, обнаруженное 440,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,02 минуты (способ Q LC).

[00729] Элюируемый вторым энантиомер 17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-он (энантиомер 2) (1,2 мг, 44%) выделяли в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,61 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,65 (s, 1H), 2,99-2,81 (m, 1H), 2,41 (ddt, J=19,2, 9,8, 4,8 Гц, 2H), 2,23 (ddt, J=16,5, 12,9, 7,7 Гц, 2H), 2,12-1,96 (m, 1H), 1,84-1,71 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,50-1,35 (m, 1H), 0,95-0,74 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -62,71, -79,79 ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 439,1079, обнаруженное 440,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,01 минуты (способ Q LC).

**Пример 56. Получение 20-амино-6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-15λ6-гиа-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-15,15-диона (энантиомера 1) (соединения 110), 20-амино-6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-15λ6-гиа-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-15,15-диона (энантиомера 2) (соединения 111), 20-амино-6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-15λ6-гиа-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-15,15-диона (энантиомера 3) (соединения 112) и 20-амино-6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-15λ6-гиа-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-15,15-диона (энантиомера 4) (соединения 113)**



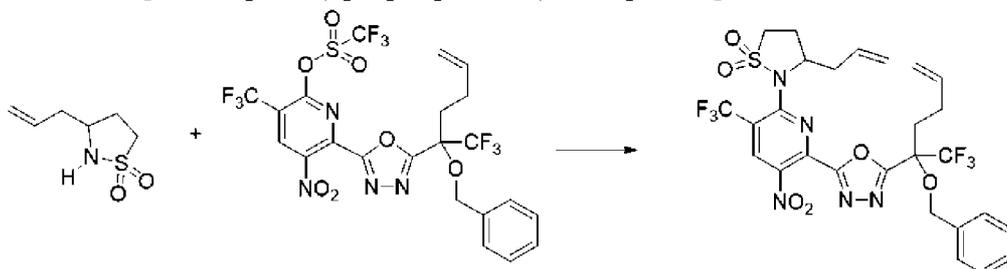
### Стадия 1. 3-Аллил-1,2-тиазолидин-1,1-диоксид



[00730] 4,5-Дигидроизотиазол-1,1-диоксид (150 мг, 1,1331 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (7,5 мл). Смесь охлаждали до 0°C и затем добавляли аллил(хлор)магний (3 мл 2 М в тетрагидрофуране, 6 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После поглощения иминного промежуточного соединения (TLC/краситель KMnO<sub>4</sub>) реакционную смесь охлаждали при 0°C и затем гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 10 минут и затем экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 20 мл). Объединенные органические слои высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в дихлорметане с получением 3-аллил-1,2-тиазолидин-1,1-диоксида в виде светло-желтого масла (90 мг, 49%), <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,88-5,67 (m, 1H), 5,27-5,14 (m, 2H), 4,22 (br s., 1H), 3,78-3,60 (m, 1H), 3,29-3,06 (m, 2H), 2,62-2,45 (m, 1H), 2,38 (t, *J*=6,8

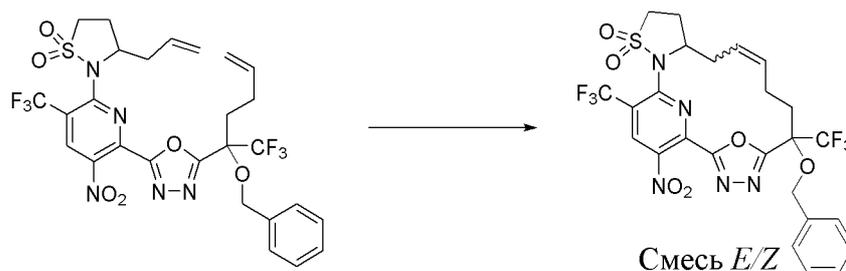
Гц, 2H), 2,14 (dq,  $J=13,5, 8,6$  Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 161,051, обнаруженное 162,1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 0,89 минуты (способ E LC).

**Стадия 2. 3-Аллил-2-[6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]-1,2-тиазолидин-1,1-диоксид**



[00731] Добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 142 мг, 3,5503 ммоль) к 3-аллил-1,2-тиазолидин-1,1-диоксиду (620 мг, 3,8456 ммоль) в DMF (21 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Суспензию охлаждали до 0°C и добавляли [6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]трифторметансульфонат (2,1 г, 3,2286 ммоль) в DMF (13 мл) и смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C. Добавляли воду (40 мл) и этилацетат (30 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Органические фазы объединяли, промывали с помощью воды (50 мл) и солевого раствора (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 80 г) при элюировании от 0% до 40% этилацетата в гептане с получением 3-аллил-2-[6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]-1,2-тиазолидин-1,1-диоксида (1,4 г, 65%) в виде желтой смолы, <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,76 (s, 1H), 7,43-7,29 (m, 5H), 5,89-5,55 (m, 2H), 5,15-4,95 (m, 4H), 4,89-4,80 (m, 1H), 4,69-4,61 (m, 1H), 3,49-3,38 (m, 1H), 3,17-3,01 (m, 1H), 2,73-2,59 (m, 1H), 2,58-2,16 (m, 8H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ - 59,63 (s, 3F), -73,09 (br. s., 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 661,143, обнаруженное 662,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,32 минуты (способ E LC).

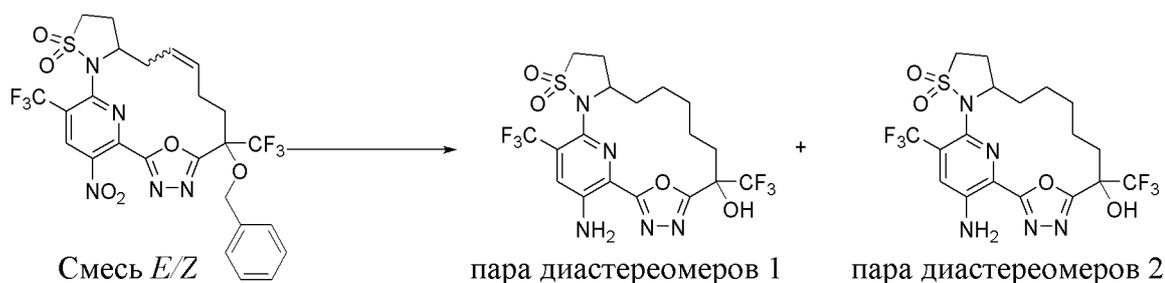
**Стадия 3. 6-Бензилокси-20-нитро-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-15λ6-тиа-3,4,16,21-тетразатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(20),2,4,9,17(21),18-гексаен-15,15-диоксид (смесь E/Z)**



[00732] Катализатор Чжана 1В (133 мг, 0,1813 ммоль) в дихлорэтане (168 мл) дегазировали путем барботирования азотом и нагревали до 60°C. Затем добавляли по

каплям 3-аллил-2-[6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]-1,2-тиазолидин-1,1-диоксид (1,05 г, 1,5871 ммоль) в дихлорэтано (168 мл) на протяжении 1 ч. Полученную смесь нагревали до 75°C и перемешивали в течение 5 ч. Смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 40% этилацетата в гептане с получением 6-бензилокси-20-нитро-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-15λ6-тиа-3,4,16,21-тетразатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(20),2,4,9,17(21),18-гексаен-15,15-диоксида (смеси *E/Z*) (195 мг, 19%) в виде зеленого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 633,1117, обнаруженное 634,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,3 минуты (способ E LC).

**Стадия 4. 20-Амино-6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-15λ6-тиа-3,4,16,21-тетразатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-15,15-дион (пара диастереомеров 1) и 20-амино-6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-15λ6-тиа-3,4,16,21-тетразатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-15,15-дион (пара диастереомеров 2)**

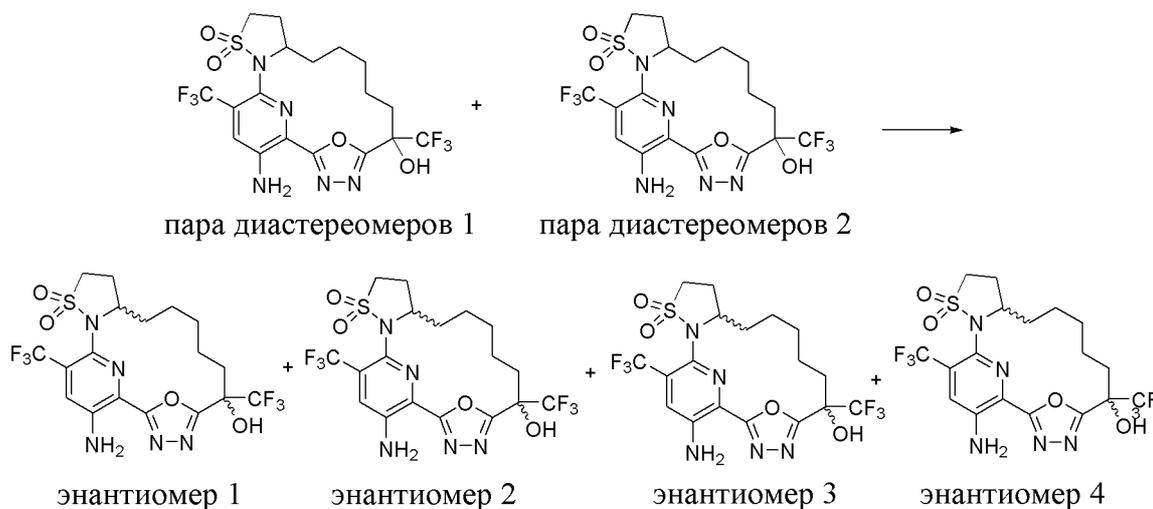


[00733] 6-Бензилокси-20-нитро-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-15λ6-тиа-3,4,16,21-тетразатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(20),2,4,9,17(21),18-гексаен-15,15-диоксид (смесь *E/Z*) (30 мг, 0,0426 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл). Смесь барботировали азотом в течение 5 мин. и затем добавляли палладий на угле (влажность 10%) (20 мг, 0,0094 ммоль). Полученную смесь барботировали водородом из баллона в течение 5 мин. и затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (25 мл), затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (4 г колонка) при элюировании от 0% до 80% этилацетата в гептане с получением двух разных диастереомерных продуктов.

[00734] Элюируемый первым продукт 20-амино-6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-15λ6-тиа-3,4,16,21-тетразатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-15,15-дион (пару диастереомеров 1) (4 мг, 18%) выделяли в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,72 (s, 1H), 4,69-4,52 (m, 1H), 3,46-3,35 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 2H), 2,72-2,55 (m, 1H), 2,36-2,17 (m, 2H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,97-1,68 (m, 3H), 1,66-1,44 (m, 4H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ -60,96 (s, 3F), -81,11 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 515,1062, обнаруженное 516,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,9 минуты (способ E LC).

[00735] Элюируемый вторым продукт 20-амино-6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-15 $\lambda$ 6-тиа-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-15,15-дион (пару диастереомеров 2) (4 мг, 18%) выделяли в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45 (s, 1H), 5,68 (br s, 2H), 4,70-4,56 (m, 1H), 4,49-4,37 (m, 1H), 3,66-3,57 (m, 1H), 3,38-3,04 (m, 3H), 2,62-1,99 (m, 6H), 1,94-1,59 (m, 4H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -59,90 (s, 3F), -78,75 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 515,1062, обнаруженное 516,1 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 1,9 минуты (способ E LC).

**Стадия 5. 20-Амино-6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-15 $\lambda$ 6-тиа-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-15,15-дион (энантиомер 1) (соединение 110), 20-амино-6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-15 $\lambda$ 6-тиа-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-15,15-дион (энантиомер 2) (соединение 111), 20-амино-6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-15 $\lambda$ 6-тиа-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-15,15-дион (энантиомер 3) (соединение 112) и 20-амино-6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-15 $\lambda$ 6-тиа-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-15,15-дион (энантиомер 4) (соединение 113)**



[00736] Смесь 20-амино-6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-15 $\lambda$ 6-тиа-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-15,15-диона (пары диастереомеров 1) и 20-амино-6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-15 $\lambda$ 6-тиа-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-15,15-диона (пары диастереомеров 2) (121 мг, 0,235 ммоль) очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (12 г колонка) при элюировании от 0% до 20%, затем до 60% этилацетата в гептанах с последующей очисткой смешанных фракций снова путем колоночной хроматографии на силикагеле (12 г колонка) при элюировании от 0% до 20% до 60% этилацетата в гептанах с получением двух пар диастереомерных продуктов.

[00737] Первую пару диастереомеров очищали с разделением энантиомеров путем хиральной SFC (колонка 5 с целлюлозой; 20% метанола в CO<sub>2</sub>; поток=75 мл/мин.; 40°C) с получением двух продуктов в виде отдельных энантиомеров.

[00738] Первый энантиомер 20-амино-6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-15λ6-тиа-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-15,15-дион (энантиомер 1) (14 мг, 11%) выделяли в виде грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6) δ 7,79 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,96 (br. s, 2H), 4,52-4,38 (m, 1H), 3,54-3,41 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 1H), 2,21-2,05 (m, 2H), 2,02-1,88 (m, 1H), 1,79-1,67 (m, 2H), 1,63-1,37 (m, 4H), 1,27-1,02 (m, 3H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, DMSO-*d*6) δ -58,50 (s, 3F), -78,49 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 515,1062, обнаруженное 516,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,93 минуты (способ С LC).

[00739] Второй энантиомер 20-амино-6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-15λ6-тиа-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-15,15-дион (энантиомер 2) (12 мг, 10%) выделяли в виде грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6) δ 7,79 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,96 (br. s., 2H), 4,52-4,38 (m, 1H), 3,53-3,41 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 2H), 2,03-1,90 (m, 1H), 1,78-1,67 (m, 2H), 1,63-1,37 (m, 4H), 1,25-1,03 (m, 3H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, DMSO-*d*6) δ -58,50 (s, 3F), -78,49 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 515,1062, обнаруженное 516,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,93 минуты (способ С LC).

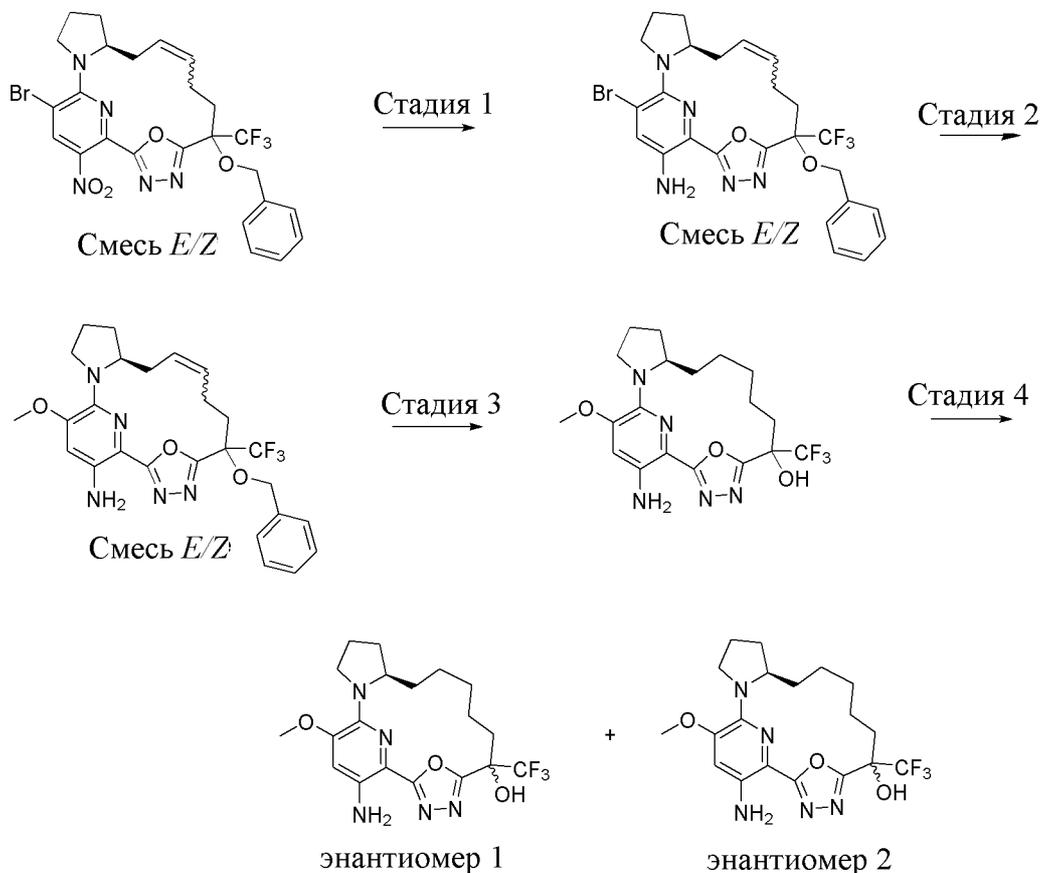
[00740] Вторую пару диастереомеров очищали с разделением энантиомеров путем хиральной SFC (колонка 1 с амилозой; 10% метанола в CO<sub>2</sub>; поток=75 мл/мин.; 40°C) с получением двух продуктов в виде отдельных энантиомеров.

[00741] Первый энантиомер 20-амино-6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-15λ6-тиа-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-15,15-дион (энантиомер 3) (12 мг, 9%) выделяли в виде грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6) δ 7,78 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,87 (br. s., 2H), 4,72-4,58 (m, 1H), 3,58-3,46 (m, 1H), 3,26-3,20 (m, 1H), 2,69-2,56 (m, 1H), 2,18-2,01 (m, 3H), 1,70-1,57 (m, 2H), 1,53-1,40 (m, 3H), 1,36-1,19 (m, 3H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, DMSO-*d*6) δ -58,16 (s, 3F), -77,49 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 515,1062, обнаруженное 516,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,93 минуты (способ С LC).

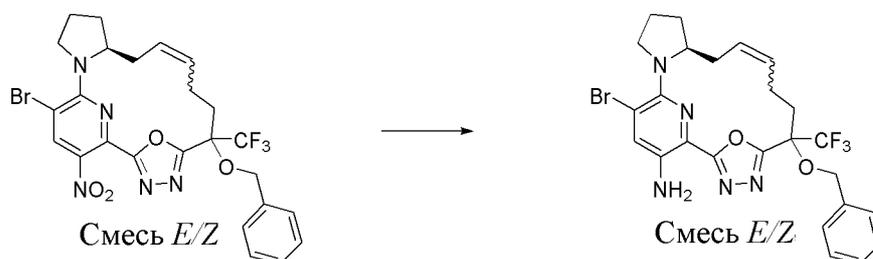
[00742] Второй энантиомер 20-амино-6-гидрокси-6,18-бис(трифторметил)-22-окса-15λ6-тиа-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-15,15-дион (энантиомер 4) (10 мг, 8%) выделяли в виде грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6) δ 7,78 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,87 (br. s., 2H), 4,72-4,58 (m, 1H), 3,59-3,46 (m, 1H), 3,26-3,19 (m, 1H), 2,68-2,57 (m, 1H), 2,16-2,00 (m, 3H), 1,72-1,57 (m, 2H), 1,54-1,40 (m, 3H), 1,36-1,19 (m, 3H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, DMSO-*d*6) δ -58,16 (s, 3F), -77,49 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 515,1062, обнаруженное 516,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,93 минуты (способ С LC).

**Пример 57. Получение (12*R*)-20-амино-18-метокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-**

ола (энантиомера 1) (соединения 114) и (12*R*)-20-амино-18-метокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 115)

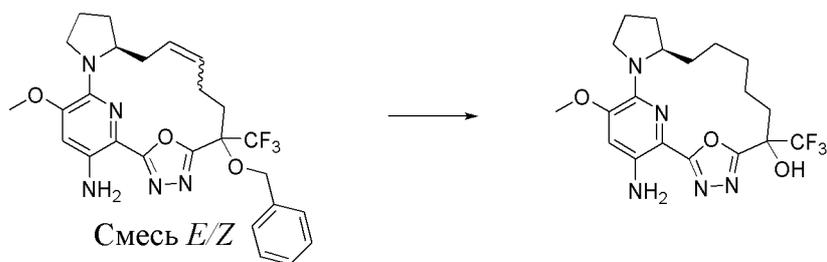


**Стадия 1.** (12*S*)-6-(Бензилокси)-18-бром-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-20-амин (смесь *E/Z*)



[00743] К раствору (12*S*)-6-(бензилокси)-18-бром-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (1,7 г, 2,4282 ммоль) в этаноле (68 мл) и воде (17 мл) добавляли железо (1,6 г, 28,651 ммоль) и хлорид аммония (170 мг, 3,1781 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 80°C в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали через целит, фильтрат разбавляли насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и водой (50 мл). Экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл) и





[00745] Раствор (12*S*)-6-(бензилокси)-18-метокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-20-амина (смесь *E/Z*) (50 мг, 0,097 ммоль) в метаноле (5 мл) барботировали азотом в течение 5 мин. и затем добавляли 10% палладий на угле (90 мг, 0,0423 ммоль). Полученную смесь барботировали водородом из баллона в течение 5 мин. и затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (25 мл). Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в диметилсульфоксиде (2 мл) и затем очищали путем HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 5% до 95% ацетонитрила в воде (+ 0,1% муравьиной кислоты) с получением (12*R*)-20-амино-18-метокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ола (30 мг, 60%) в виде темно-зеленого твердого вещества и смеси диастереомеров. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,46 (br. s., 1H), 5,26-4,82 (m, 2H), 3,97-3,75 (m, 4H), 3,45-3,30 (m, 1H), 2,75-2,31 (m, 2H), 2,30-1,89 (m, 4H), 1,84-1,45 (m, 8H), 1,37-1,27 (m, 1H), 0,97-0,81 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -77,28 (br. s., 3F, минорный диастереомер), -80,82 (br. s., 3F, основной диастереомер) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 427,1831, обнаруженное 428,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,12 минуты (способ X LC).

**Стадия 4. (12*R*)-20-Амино-18-метокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 114) и (12*R*)-20-амино-18-метокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 115)**



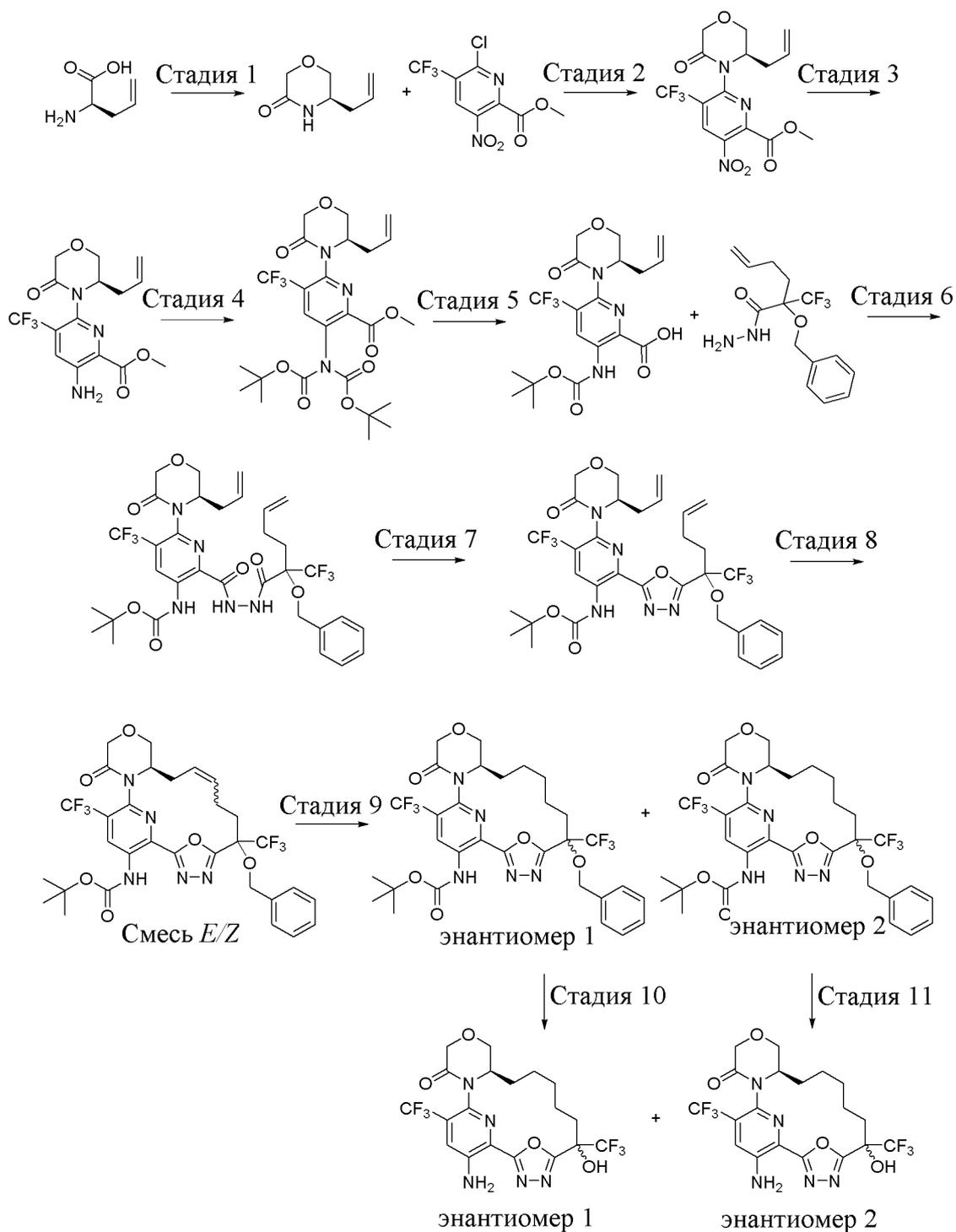
[00746] (12*R*)-20-Амино-18-метокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ол (29 мг, 0,06785 ммоль) очищали путем SFC с применением колонки LUX-4 (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex, и с двойным градиентом от 15% до 40% MeOH (+

20 mM NH<sub>3</sub>) в CO<sub>2</sub> на протяжении 14,5 минуты с получением двух отдельных энантиомерных продуктов.

[00747] Элюируемый первым энантиомер (12*R*)-20-амино-18-метокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (9,2 мг, 62%) выделяли в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 427,18314, обнаруженное 428,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,96 минуты (способ D LC).

[00748] Элюируемый вторым энантиомер (12*R*)-20-амино-18-метокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (5,4 мг, 37%) выделяли в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 427,18314, обнаруженное 428,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,86 минуты (способ D LC).

**Пример 58. Получение (12*R*)-21-амино-6-гидрокси-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.012,17]трикоза-1(21),2,4,18(22),19-пентаен-16-она (энантиомера 1) (соединения 116) и (12*R*)-21-амино-6-гидрокси-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.012,17]трикоза-1(21),2,4,18(22),19-пентаен-16-она (энантиомера 2) (соединения 117)**



### Стадия 1. (5R)-5-Аллилморфин-3-он



[00749] Часть А. К суспензии (2R)-2-аминопент-4-еновой кислоты (3,97 г, 34,483 ммоль) в THF (150 мл) при 0°C добавляли LiAlH<sub>4</sub> в THF (46 мл, 1 М, 46 ммоль) по каплям на протяжении 60 мин. с поддержанием внутренней температуры от 0 до 5°C. Смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью THF (200 мл) и охлаждали до 0°C, затем гасили с помощью 1,82 мл воды, 1,82 мл 25% водн. раствора NaOH и 5,46 мл воды. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., фильтровали и промывали с помощью THF и хранили фильтрат. Полученное твердое вещество суспендировали в THF (200 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч., охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали. Все объединенные фильтраты концентрировали с получением (2*R*)-2-аминопент-4-ен-1-ола (4,25 г, 100%) в виде бледно-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 5,93-5,63 (m, 1H), 5,22-5,00 (m, 2H), 3,60 (dd, *J*=10,6, 3,8 Гц, 1H), 3,32 (dd, *J*=10,6, 7,6 Гц, 1H), 2,99-2,85 (m, 1H), 2,30-2,15 (m, 1H), 2,11-1,94 (m, 1H), 1,92-1,73 (m, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 101,08406, обнаруженное 102,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,27 минуты (способ E LC).

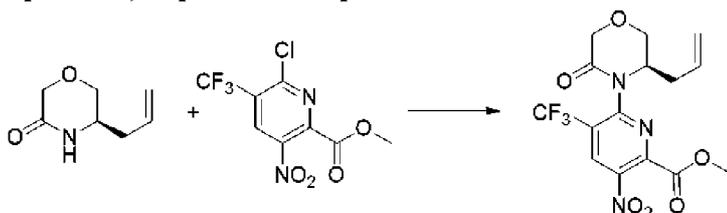
[00750] Часть В. К раствору (2*R*)-2-аминопент-4-ен-1-ола (3,48 г, 34,405 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (19,602 г, 27 мл, 193,71 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл) при -78°C добавляли по каплям 2-хлорацетилхлорид (10 г, 88,54 ммоль) и смесь нагревали до комнатной температуры на протяжении 1 ч. Смесь разбавляли с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл) и воды (100 мл). Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 50 мл). Объединенный органический слой промывали с помощью 5% водн. раствора NaHCO<sub>3</sub> (50 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 50% этилацетата в гептане с получением [(2*R*)-2-[(2-хлорацетил)амино]пент-4-енил]-2-хлорацетата (2,23 г, 26%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,62 (d, *J*=5,9 Гц, 1H), 5,88-5,65 (m, 1H), 5,27-5,08 (m, 2H), 4,39-4,18 (m, 3H), 4,09 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,45-2,28 (m, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 253,02725, обнаруженное 254,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,62 минуты (способ E LC).

[00751] Часть С. К раствору [(2*R*)-2-[(2-хлорацетил)амино]пент-4-енил]-2-хлорацетата (2,23 г, 8,7757 ммоль) в ацетоне (50 мл) добавляли раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,39 г, 13,115 ммоль) в воде (30 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали с удалением ацетона. Остаток экстрагировали с помощью EtOAc (4 × 40 мл) и объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением 100% этилацетата с получением 2-хлор-*N*-[(1*R*)-1-(гидроксиметил)бут-3-енил]ацетамида (1,55 г, 99%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,78 (br. s., 1H), 5,79 (ddt, *J*=17,1, 10,1, 7,3 Гц, 1H), 5,29-5,05 (m, 2H), 4,08-3,97 (m, 3H), 3,77-3,65 (m, 2H), 2,46-2,28 (m, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 177,05565, обнаруженное 178,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,95 минуты (способ E LC).

[00752] Часть D. К раствору 2-хлор-*N*-[(1*R*)-1-(гидроксиметил)бут-3-енил]ацетамида (1,46 г, 8,2194 ммоль) в THF (60 мл) при 0°C добавляли 60% NaN в минеральном масле (380 мг, 9,5009 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. и гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл). Смесь концентрировали с удалением THF и экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 20 мл). Объединенные

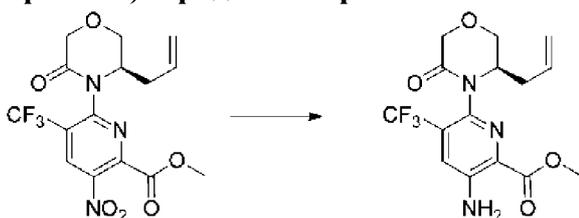
органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью 100%  $\text{EtOAc}$  с получением (5*R*)-5-аллилморфолин-3-она (806 мг, 69%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  6,22 (br. s., 1H), 5,72 (dddd,  $J=16,8, 10,4, 8,1, 6,3$  Гц, 1H), 5,30-5,13 (m, 2H), 4,27-4,05 (m, 2H), 3,92 (dd,  $J=11,4, 3,8$  Гц, 1H), 3,67-3,54 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 1H), 2,41-2,27 (m, 1H), 2,23-2,09 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 141,07898, обнаруженное 142,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 0,83 минуты (способ E LC).

**Стадия 2. Метил-6-[(3*R*)-3-аллил-5-оксоморфолин-4-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат**



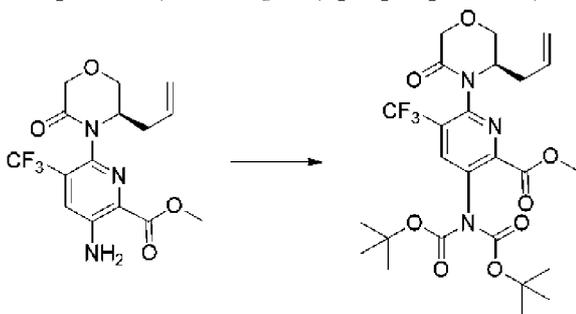
[00753] К смеси метил-6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (1,34 г, 4,7087 ммоль), (5*R*)-5-аллилморфолин-3-она (666 мг, 4,7178 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,84 г, 5,6473 ммоль), Xantphos (546 мг, 0,9436 ммоль) и  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (432 мг, 0,4718 ммоль) в атмосфере азота добавляли 1,4-диоксан (20 мл). Смесь барботировали азотом в течение 5 мин., затем перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 5,5 ч. Раствор метил-6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (1,2 г, 4,2168 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли по каплям на протяжении 15 ч. После добавления смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (30 мл) и смесь экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (3 × 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 25% этилацетата в гептане с получением метил-6-[(3*R*)-3-аллил-5-оксоморфолин-4-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (760 мг, 41%) в виде бледно-желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,75 (s, 1H), 5,71-5,41 (m, 1H), 5,20-4,94 (m, 2H), 4,84-4,56 (m, 1H), 4,52-4,37 (m, 1H), 4,34-4,18 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,03-3,93 (m, 2H), 2,80-2,08 (m, 2H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  от -61,08 до -62,72 (m, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 389,08347, обнаруженное 390,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,97 минуты (способ E LC).

**Стадия 3. Метил-6-[(3*R*)-3-аллил-5-оксоморфолин-4-ил]-3-амино-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат**



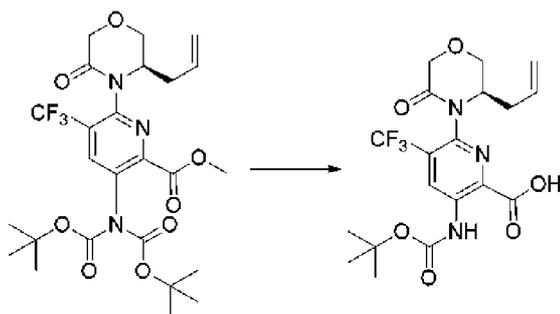
[00754] Смесь метил-6-[(3*R*)-3-аллил-5-оксоморфолин-4-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (114 мг, 0,2928 ммоль), NH<sub>4</sub>Cl (20 мг, 0,3739 ммоль) и железа (166 мг, 2,9725 ммоль) в EtOH (5 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) нагревали в атмосфере азота при 80°C в течение 2 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc (30 мл) и 28% водн. раствор NH<sub>3</sub> при перемешивании. Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 50% до 80% этилацетата в гептане с получением метил-6-[(3*R*)-3-аллил-5-оксоморфолин-4-ил]-3-амино-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (80 мг, 76%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,38-7,27 (m, 1H), 6,38-5,98 (m, 2H), 5,77-5,47 (m, 1H), 5,24-4,99 (m, 2H), 4,42-4,27 (m, 2H), 4,26-3,43 (m, 6H), 2,99-2,10 (m, 2H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ от -61,14 до -63,58 (m, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 359,10928, обнаруженное 360,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,78 минуты (способ E LC).

**Стадия 4. Метил-6-[(3*R*)-3-аллил-5-оксоморфолин-4-ил]-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат**



[00755] К раствору метил-6-[(3*R*)-3-аллил-5-оксоморфолин-4-ил]-3-амино-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (40 мг, 0,1113 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (62 мг, 0,2841 ммоль) и DMAP (3,5 мг, 0,0286 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 50% этилацетата в гептане с получением метил-6-[(3*R*)-3-аллил-5-оксоморфолин-4-ил]-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (62 мг, 100%) в виде масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,03-7,82 (m, 1H), 5,79-5,41 (m, 1H), 5,24-4,91 (m, 2H), 4,68-4,16 (m, 2H), 4,07-3,50 (m, 6H), 2,97-2,12 (m, 2H), 1,42 (s, 18H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ от -61,07 до -62,72 (m, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 559,2142, обнаруженное 582,2 (M+Na)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,22 минуты (способ E LC).

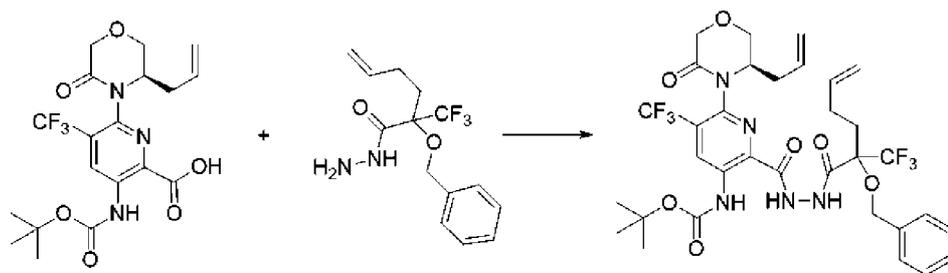
**Стадия 5. 6-[(3*R*)-3-Аллил-5-оксоморфолин-4-ил]-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота**



[00756] Часть А. Смесь метил-6-[(3*R*)-3-аллил-5-оксоморфолин-4-ил]-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (900 мг, 1,6085 ммоль) и силикагеля (15 г, 249,65 ммоль) в EtOAc (100 мл) нагревали в атмосфере азота при 80°C в течение 4 ч. и при 70°C в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 50% этилацетата в гептанах с получением метил-6-[(3*R*)-3-аллил-5-оксоморфолин-4-ил]-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (653 мг, 88%) в виде белой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,36-10,12 (m, 1H), 9,41-9,25 (m, 1H), 5,81-5,45 (m, 1H), 5,26-4,96 (m, 2H), 4,49-4,23 (m, 2H), 4,08-3,49 (m, 6H), 2,91-2,11 (m, 2H), 1,54 (s, 9H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ от -61,17 до -62,94 (m, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 459,1617, обнаруженное 460,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,23 минуты (способ E LC).

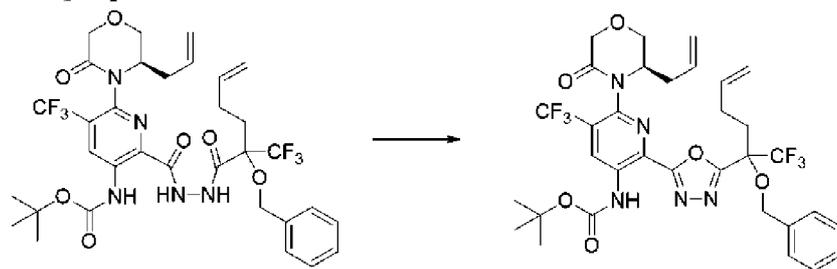
[00757] Часть В. К раствору метил-6-[(3*R*)-3-аллил-5-оксоморфолин-4-ил]-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (50 мг, 0,1088 ммоль) в THF (2 мл) при 0°C добавляли раствор NaOH (9,9 мг, 0,2475 ммоль) в H<sub>2</sub>O (0,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и охлаждали до 0°C. Подкисляли с помощью 1 н. водн. раствора HCl (238 мг) и концентрировали с удалением THF. Остаток экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл), объединенные органические слои высушивали с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 6-[(3*R*)-3-аллил-5-оксоморфолин-4-ил]-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (48 мг, 99%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,46-10,15 (m, 1H), 9,55-9,37 (m, 1H), 5,75-5,41 (m, 1H), 5,24-4,98 (m, 2H), 4,48-4,20 (m, 2H), 4,07-3,88 (m, 2H), 3,80-3,56 (m, 1H), 2,83-2,09 (m, 2H), 1,55 (s, 9H) ppm. Один способный к обмену протон не наблюдали. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ от -61,03 до -62,82 (m, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 445,14606, обнаруженное 468,1 (M+Na)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,13 минуты (способ E LC).

**Стадия 6. *трет*-Бутил-*N*-[6-[(3*R*)-3-аллил-5-оксоморфолин-4-ил]-2-[[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамоил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат**



[00758] К раствору 6-[(3*R*)-3-аллил-5-оксоморфолин-4-ил]-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (632 мг, 1,419 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли 2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразид (536 мг, 1,7731 ммоль), EDCI (гидрохлоридную соль) (390 мг, 2,0344 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (гидрат) (55 мг, 0,3592 ммоль) и DIPEA (150 мг, 1,1606 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь обрабатывали с помощью 5% водн. раствора  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 30$  мл). Объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 40% этилацетата в гептанах с получением *трет*-бутил-*N*-[6-[(3*R*)-3-аллил-5-оксоморфолин-4-ил]-2-[[[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамоил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (966 мг, 93%) в виде бледно-желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  10,83-10,58 (m, 1H), 9,83 (br. s., 1H), 9,43-9,31 (m, 1H), 9,10 (br. s., 1H), 7,53-7,28 (m, 5H), 5,96-5,43 (m, 2H), 5,22-4,97 (m, 4H), 4,92-4,67 (m, 2H), 4,44-4,19 (m, 2H), 4,06-3,55 (m, 3H), 2,77-2,10 (m, 6H), 1,53 (s, 9H) ppm. Время удерживания: 2,47 минуты (способ E LC).

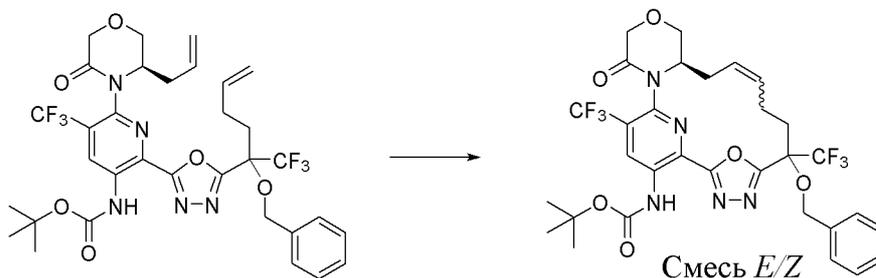
**Стадия 7. *трет*-Бутил-*N*-[6-[(3*R*)-3-аллил-5-оксоморфолин-4-ил]-2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат**



[00759] К раствору *трет*-бутил-*N*-[6-[(3*R*)-3-аллил-5-оксоморфолин-4-ил]-2-[[[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамоил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (906 мг, 1,2417 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли DIPEA (1,2614 г, 1,7 мл, 9,7599 ммоль), затем трифторметансульфоновый ангидрид (550 мг, 1,9494 ммоль) по каплям. Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 20 мин. и затем добавляли морфолин (120 мг) с гашением избыточного трифторметансульфонового ангидрида и перемешивали полученную смесь в течение 2 мин. Реакционную смесь гасили с помощью 5% водн. раствора  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 30$  мл). Объединенные органические слои высушивали с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и

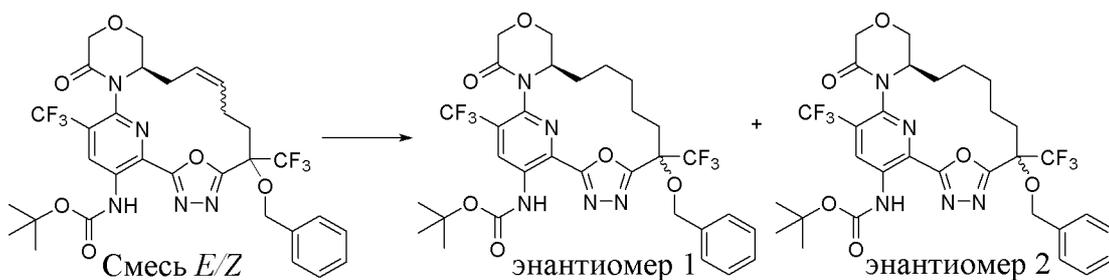
концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 20% этилацетата в гептанах с получением *трет*-бутил-*N*-[6-[(3*R*)-3-аллил-5-оксоморфолин-4-ил]-2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (694 мг, 79%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,31-10,13 (m, 1H), 9,49-9,33 (m, 1H), 7,46-7,26 (m, 5H), 5,88-5,32 (m, 2H), 5,21-4,93 (m, 4H), 4,91-4,63 (m, 2H), 4,43-4,25 (m, 2H), 4,09-3,52 (m, 3H), 2,93-2,08 (m, 6H), 1,57 (s, 9H) ppm. Время удерживания: 2,62 минуты (способ E LC).

**Стадия 8. *трет*-Бутил-*N*-[(12*R*)-6-(бензилокси)-16-оксо-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.012,17]трикоза-1(21),2,4,9,18(22),19-гексаен-21-ил]карбамат (смесь *E/Z*)**



[00760] В высушенную колбу объемом 1 л загружали катализатор Чжана 1В (100 мг, 0,1363 ммоль). Воздух 3 раза заменяли азотом посредством вакуума. Добавляли DCE (260 мл) с помощью канюли. Смесь барботировали азотом в течение 10 мин. и нагревали до 75°C. Добавляли по каплям раствор *трет*-бутил-*N*-[6-[(3*R*)-3-аллил-5-оксоморфолин-4-ил]-2-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (692 мг, 0,9724 ммоль) в DCE (30 мл) на протяжении 2,5 ч. Во время добавления смесь барботировали азотом в течение 5 мин. каждые 40 мин. После завершения добавления смесь барботировали азотом в течение 15 мин. Затем смесь перемешивали при 75°C в течение 1,5 ч., охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 25% этилацетата в гептанах с получением *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-(бензилокси)-16-оксо-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.012,17]трикоза-1(21),2,4,9,18(22),19-гексаен-21-ил]карбамата (смеси *E/Z*) (483 мг, 73%) в виде бесцветного масла. Данный материал переносили непосредственно на следующую стадию.

**Стадия 9. *трет*-Бутил-*N*-[(12*R*)-6-(бензилокси)-16-оксо-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.012,17]трикоза-1(21),2,4,18(22),19-пентаен-21-ил]карбамат (энантиомер 1) и *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-(бензилокси)-16-оксо-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.012,17]трикоза-1(21),2,4,18(22),19-пентаен-21-ил]карбамат (энантиомер 2)**

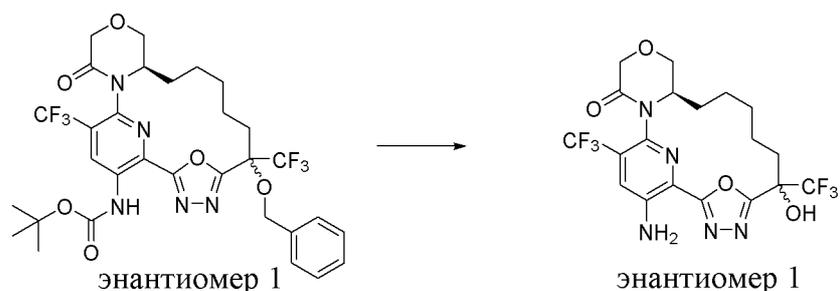


[00761] К раствору *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-(бензилокси)-16-оксо-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.012,17]трикоза-1(21),2,4,9,18(22),19-гексаен-21-ил]карбамата (смеси *E/Z*) (483 мг, 0,7066 ммоль) в EtOAc (15 мл) и MeOH (15 мл) при 0°C добавляли 10% палладий на угле (120 мг, влажность 50%, 0,0564 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере водорода из баллона при температуре от 10°C до 15°C в течение 4 ч., фильтровали через целит и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 20% этилацетата в гептанах с получением двух диастереомерных продуктов.

[00762] Элюируемый первым диастереомер *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-(бензилокси)-16-оксо-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.012,17]трикоза-1(21),2,4,18(22),19-пентаен-21-ил]карбамат (энантиомер 1) (259 мг, 48%) выделяли в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,61 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 7,34-7,22 (m, 5H), 4,90 (d, *J*=11,2 Гц, 1H), 4,72 (d, *J*=11,2 Гц, 1H), 4,40-4,25 (m, 2H), 4,06-3,92 (m, 2H), 3,70 (d, *J*=6,2 Гц, 1H), 2,66-2,37 (m, 2H), 2,12-1,95 (m, 2H), 1,91-1,70 (m, 3H), 1,56 (s, 9H), 1,42-1,30 (m, 3H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -62,31 (s, 3F), -74,51 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 685,2335, обнаруженное 630,2 (M-55)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,58 минуты (способ E LC).

[00763] Элюируемый вторым энантиомер *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-(бензилокси)-16-оксо-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.012,17]трикоза-1(21),2,4,18(22),19-пентаен-21-ил]карбамат (энантиомер 2) (201 мг, 41%) выделяли в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,47 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,39-7,26 (m, 5H), 4,94-4,82 (m, 1H), 4,82-4,69 (m, 1H), 4,36-4,26 (m, 2H), 4,08-3,94 (m, 2H), 3,66 (d, *J*=7,0 Гц, 1H), 2,60-2,20 (m, 3H), 2,15-1,64 (m, 4H), 1,56 (s, 9H), 1,39-1,27 (m, 3H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -62,39 (s, 3F), -74,40 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 685,2335, обнаруженное 630,2 (M-55)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,55 минуты (способ E LC).

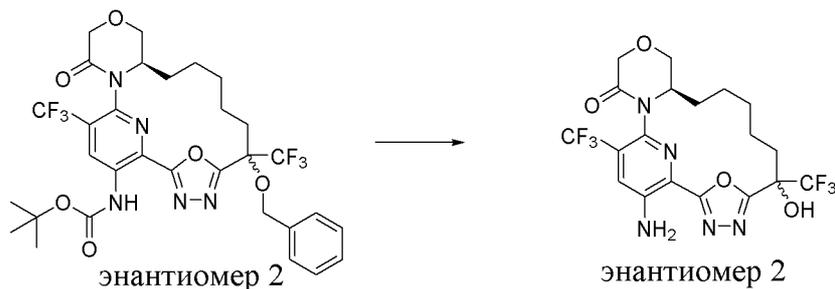
**Стадия 10. (12*R*)-21-Амино-6-гидрокси-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.012,17]трикоза-1(21),2,4,18(22),19-пентаен-16-он (энантиомер 1) (соединение 116)**



[00764] Часть А. К раствору *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-(бензилокси)-16-оксо-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.012,17]трикоза-1(21),2,4,18(22),19-пентаен-21-ил]карбамата (энантиомера 1) (259 мг, 0,34 ммоль) в EtOAc (4 мл) и MeOH (4 мл) добавляли 10% палладий на угле (123 мг, влажность 50%, 0,0578 ммоль). Смесь перемешивали при температуре от 30°C до 50°C в атмосфере водорода из баллона в течение 5 ч. и при комнатной температуре в течение ночи. Снова добавляли 10% палладий на угле (150 мг, влажность 50%, 0,0705 ммоль) и смесь перемешивали при температуре от 30°C до 50°C в течение 6 ч. и при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 35% этилацетата в гептанах с получением *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-16-оксо-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.012,17]трикоза-1(21),2,4,18(22),19-пентаен-21-ил]карбамата (энантиомера 1) (178 мг, 88%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,34-9,16 (m, 2H), 4,42-4,21 (m, 2H), 4,08-3,89 (m, 2H), 3,86-3,64 (m, 2H), 2,74 (t, *J*=12,3 Гц, 1H), 2,33-2,12 (m, 2H), 2,01-1,68 (m, 4H), 1,56 (s, 9H), 1,53-1,29 (m, 3H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -62,24 (s, 3F), -80,04 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 595,1865, обнаруженное 596,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,29 минуты (способ E LC).

[00765] Часть В. К раствору *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-16-оксо-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.012,17]трикоза-1(21),2,4,18(22),19-пентаен-21-ил]карбамата (энантиомера 1) (178 мг, 0,2989 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 мл) при 0°C добавляли по каплям TFA (1,4800 г, 1 мл, 12,98 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., концентрировали и затем совместно выпаривали с 1:2 смесью MeOH и EtOAc (3 × 2 мл). Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 60% этилацетата в гептанах с получением (12*R*)-21-амино-6-гидрокси-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.012,17]трикоза-1(21),2,4,18(22),19-пентаен-16-она (энантиомера 1) (132 мг, 89%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,31 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,46-4,22 (m, 2H), 4,07-3,87 (m, 2H), 3,80-3,63 (m, 1H), 2,52-2,21 (m, 2H), 2,03-1,51 (m, 7H), 1,41-1,32 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -62,66 (s, 3F), -79,06 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 495,13412, обнаруженное 496,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,96 минуты (способ E LC).

**Стадия 11. (12*R*)-21-Амино-6-гидрокси-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.0]12,17]трикоза-1(21),2,4,18(22),19-пентаен-16-он (энантиомер 2) (соединение 117)**

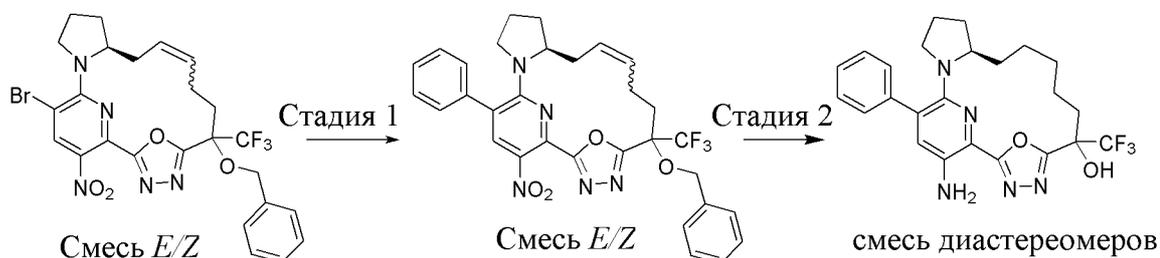


[00766] Часть А. К раствору *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-(бензилокси)-16-оксо-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.0]12,17]трикоза-1(21),2,4,18(22),19-пентаен-21-ил]карбамата (энантиомера 2) (209 мг, 0,3048 ммоль) в EtOAc (4 мл) и MeOH (4 мл) добавляли 10% палладий на угле (150 мг, влажность 50%, 0,0705 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере водорода из баллона при температуре от 30°C до 50°C в течение 5 ч. и при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через целит и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (24 г колонка) с применением градиента от 0% до 40% этилацетата в гептанах с получением *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-16-оксо-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.0]12,17]трикоза-1(21),2,4,18(22),19-пентаен-21-ил]карбамата (энантиомера 2) (148 мг, 82%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,36 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,05-3,92 (m, 3H), 3,68-3,54 (m, 1H), 2,52-2,12 (m, 3H), 2,01-1,73 (m, 3H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,57 (s, 9H), 1,51-1,37 (m, 3H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -62,46 (s, 3F), -78,66 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 595,1866, обнаруженное 540,3 (M-55)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,21 минуты (способ E LC).

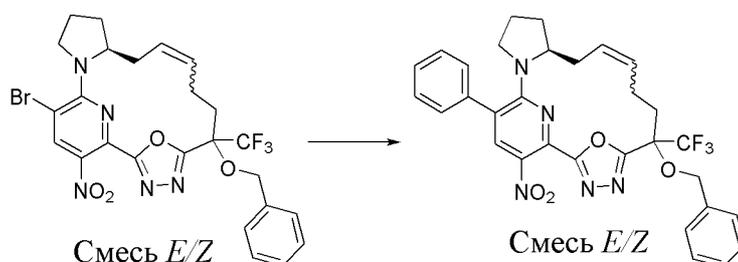
[00767] Часть В. К раствору *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-16-оксо-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.0]12,17]трикоза-1(21),2,4,18(22),19-пентаен-21-ил]карбамата (энантиомера 2) (148 мг, 0,2485 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл) при 0°C добавляли TFA (1,4800 г, 1 мл, 12,98 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и концентрировали, затем совместно выпаривали с 1:3 смесью MeOH и EtOAc (3 × 4 мл). Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 60% этилацетата в гептанах и продукт лиофилизировали из CH<sub>3</sub>CN (1 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) с получением (12*R*)-21-амино-6-гидрокси-6,19-бис(трифторметил)-14,23-диокса-3,4,17,22-тетраазатетрацикло[16.3.1.12,5.0]12,17]трикоза-1(21),2,4,18(22),19-пентаен-16-она (энантиомера 2) (101 мг, 81%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6) δ 7,78 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,94 (br. s., 2H), 4,18 (s, 2H), 4,02-3,82 (m, 2H), 3,72-3,53 (m, 1H), 2,32-1,93 (m, 3H), 1,88-1,52 (m, 4H), 1,43-1,20 (m, 3H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, DMSO-

*d*6)  $\delta$  -61,51 (s, 3F), -78,17 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 495,1341, обнаруженное 496,3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,72 минуты (способ E LC).

**Пример 59. Получение (12*R*)-20-амино-18-фенил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (смеси диастереомеров) (соединения 118)**

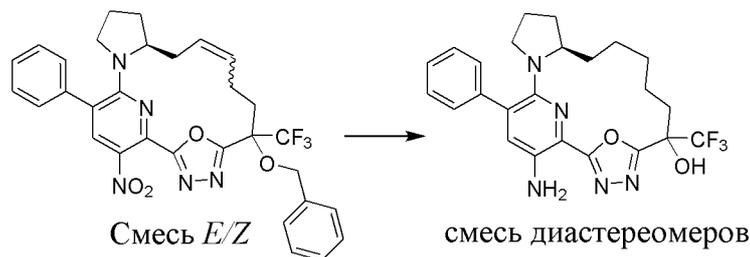


**Стадия 1. (12*S*)-6-(бензилокси)-20-нитро-18-фенил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен (смесь *E/Z*)**



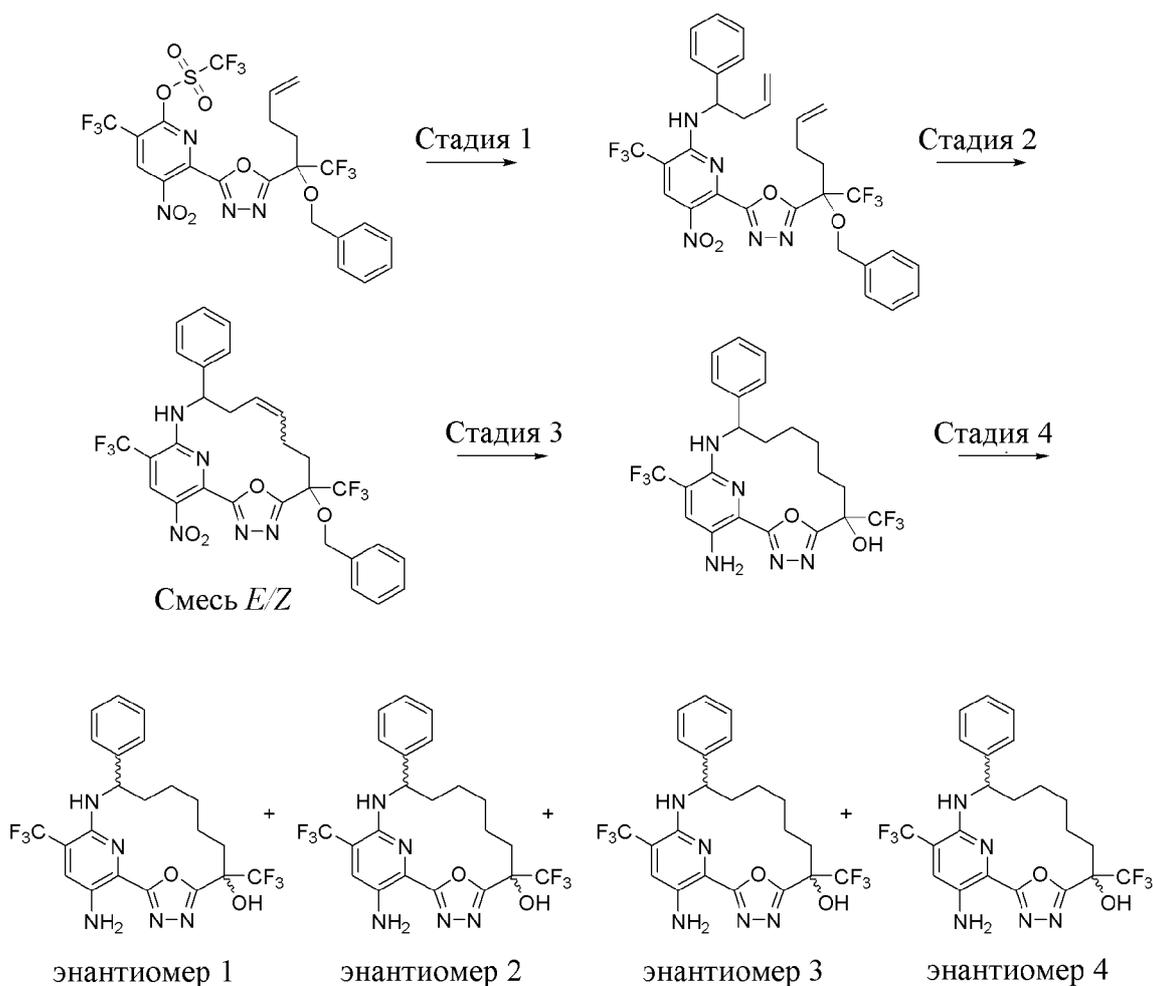
[00768] В пробирку для работы под давлением загружали (12*S*)-6-(бензилокси)-18-бром-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен (смесь *E/Z*) (150 мг, 0,2524 ммоль), пинаколовый сложный эфир фенолбороновой кислоты (67 мг, 0,3283 ммоль), карбонат цезия (198 мг, 0,6077 ммоль) и толуол (6 мл). Смесь барботировали азотом в течение 5 мин. Добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (13 мг, 0,0159 ммоль). Смесь барботировали азотом в течение 3 мин. и пробирку герметизировали. Смесь нагревали при 100°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (24 г колонка) с применением градиента от 0% до 15% этилацетата в гептане с получением (12*S*)-6-(бензилокси)-20-нитро-18-фенил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (149 мг, 100%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,26 (s, 1H), 7,53-7,27 (m, 10H), 5,65-5,39 (m, 2H), 5,35-4,91 (m, 2H), 4,08-3,93 (m, 1H), 3,65-3,48 (m, 1H), 2,98-2,71 (m, 2H), 2,59-2,06 (m, 6H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,76-1,61 (m, 2H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  от -72,83 до -73,65 (m, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 591,2093, обнаруженное 592,3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,7 минуты (способ E LC).

**Стадия 2. (12*R*)-20-Амино-18-фенил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (смесь диастереомеров) (соединение 118)**

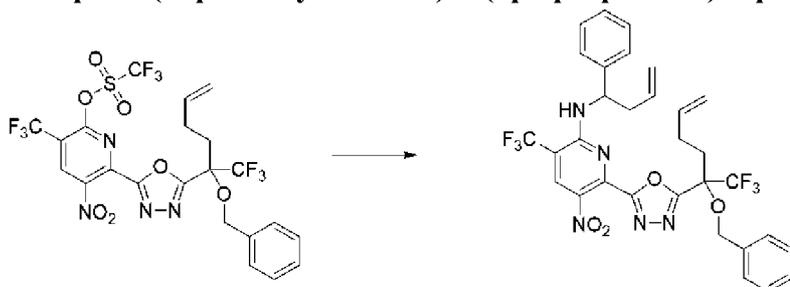


[00769] К раствору (12*S*)-6-(бензилокси)-20-нитро-18-фенил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (149 мг, 0,2519 ммоль) в EtOAc (4 мл) и MeOH (4 мл) добавляли 10% палладий на угле (107 мг, влажность 50%, 0,0503 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере водорода из баллона при температуре от 30°C до 50°C в течение 4 ч. и при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через целит и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (24 г колонка) с применением градиента от 0% до 40% этилацетата в гептанах с получением (12*R*)-20-амино-18-фенил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (смеси диастереомеров) (91 мг, 75%) в виде желтого твердого вещества и смеси диастереомеров. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6) δ 7,55-7,49 (m, 1H), 7,48-7,31 (m, 5H), 7,18-7,14 (m, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,98-3,65 (m, 1H), 2,78-2,54 (m, 2H), 2,34-2,20 (m, 1H), 2,13-1,93 (m, 2H), 1,84-1,27 (m, 10H), 1,02-0,70 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, DMSO-*d*6) δ от -76,08 до -79,41 (m, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 473,2039, обнаруженное 474,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,96 минуты (способ E LC).

**Пример 60. Получение 17-амино-12-фенил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 119), 17-амино-12-фенил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 120), 17-амино-12-фенил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 3) (соединения 121) и 17-амино-12-фенил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 4) (соединения 122)**



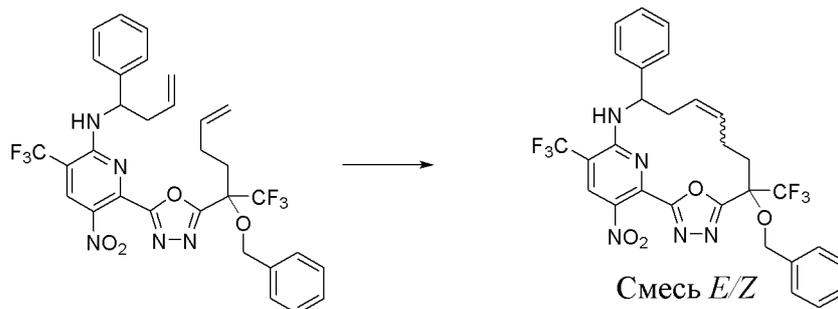
**Стадия 1. 6-[5-[1-Бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-*N*-(1-фенилбут-3-енил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амин**



[00770] К раствору [6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]трифторметансульфоната (600 мг, 0,9225 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли 1-фенилбут-3-ен-1-амин (410 мг, 2,785 ммоль) и DIEA (850 мкл, 4,88 ммоль) и смесь перемешивали в течение 120 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением 6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-*N*-(1-фенилбут-3-енил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (459 мг, 77%) в виде желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,54 (s, 1H), 8,30

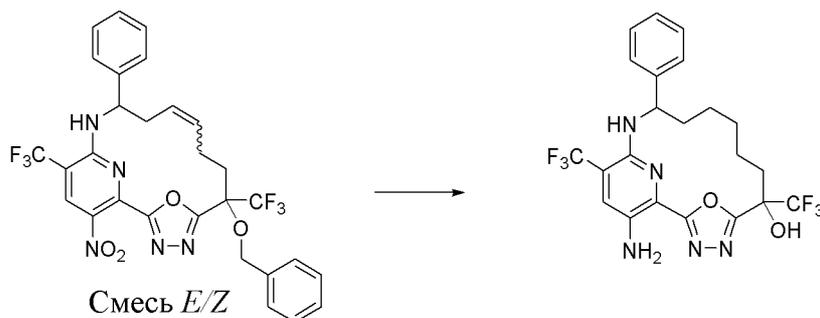
(dd,  $J=7,8, 3,2$  Гц, 1H), 7,42-7,31 (m, 7H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 1H), 5,91-5,80 (m, 1H), 5,79-5,67 (m, 1H), 5,45-5,33 (m, 1H), 5,17-5,06 (m, 2H), 5,02 (ddd,  $J=10,3, 5,5, 2,0$  Гц, 2H), 4,77 (d,  $J=10,8$  Гц, 1H), 4,60 (dd,  $J=10,8, 8,0$  Гц, 1H), 2,94 (ddd,  $J=14,3, 9,2, 7,1$  Гц, 1H), 2,58 (ddd,  $J=25,3, 11,9, 4,7$  Гц, 3H), 2,35-2,17 (m, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 647,1967, обнаруженное 648,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,08 минуты (способ J LC).

**Стадия 2. 6-Бензилокси-17-нитро-12-фенил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен (смесь E/Z)**



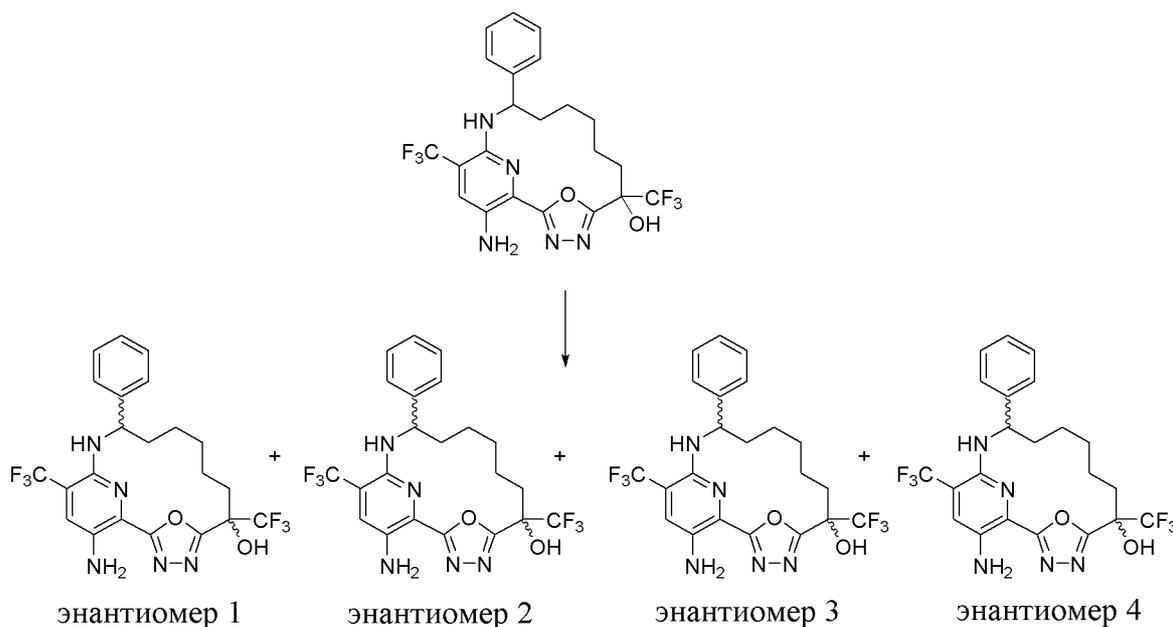
[00771] В 3-горлой колбе объемом 500 мл растворяли бензилиден-[1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазолидин-2-илиден]-дихлор-рутений; трициклогексилфосфан (125 мг, 0,1472 ммоль) в толуоле (135 мл). Затем добавляли раствор 6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-*N*-(1-фенилбут-3-енил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (380 мг, 0,5868 ммоль) в толуоле (5 мл) с помощью шприца. Полученную смесь нагревали при 110°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (колонка 40 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 75% этилацетата в гексанах с получением в виде бежевого масла 6-бензилокси-17-нитро-12-фенил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаена (смеси E/Z) (147 мг, 40%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 619,1654, обнаруженное 620,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,39 минуты (способ J LC).

**Стадия 3. 17-Амино-12-фенил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол**



[00772] В круглодонной колбе объемом 100 мл раствор 6-бензилокси-17-нитро-12-фенил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаена (смеси *E/Z*) (147 мг, 0,2373 ммоль) в этилацетате (8 мл) и АсОН (2 мл) продували азотом. Затем добавляли Pd/C (250 мг, 10% вес/вес, 0,2349 ммоль). Смесь дегазировали азотом, затем продували газообразным водородом из баллона. Смесь перемешивали при 1 атм. газообразного водорода в течение 7 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат очищали путем препаративной HPLC с обращенной фазой с применением подвижного градиента от 1% до 99% ацетонитрила в воде (+ 5 мМ HCl) на протяжении 30 минут, что обеспечивало получение 17-амино-12-фенил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (50 мг, 42%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  7,67 (s, 1H), 7,59 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7,47 (t,  $J=6,6$  Гц, 2H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,34 (t,  $J=7,2$  Гц, 1H), 6,14 (s, 2H), 4,81 (dd,  $J=24,4, 3,9$  Гц, 1H), 4,70 (dd,  $J=29,0, 10,3$  Гц, 1H), 2,81 (d,  $J=54,8$  Гц, 1H), 2,27 (t,  $J=12,5$  Гц, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,82-1,57 (m, 2H), 1,50 (s, 1H), 1,40 (s, 2H), 1,26 (d,  $J=24,2$  Гц, 1H), 1,15 (s, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 501,15994, обнаруженное 502,2 (M+1) $^+$ ; время удерживания: 2,12 минуты (способ J LC).

**Стадия 4. 17-Амино-12-фенил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 119), 17-амино-12-фенил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 120), 17-амино-12-фенил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 3) (соединение 121) и 17-амино-12-фенил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 4) (соединение 122)**



[00773] 17-Амино-12-фенил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (50 мг, 0,09972 ммоль) очищали путем SFC с применением колонки Lux-4 (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex, и при элюировании с двойным градиентом от 5% до 80% MeOH (+ 20 mM NH<sub>3</sub>) в CO<sub>2</sub> с получением 4 изомерных продуктов.

[00774] Элюируемый первым энантиомер 17-амино-12-фенил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (6,6 мг, 52%) выделяли в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,37 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (d, *J*=7,2 Гц, 2H), 7,41 (t, *J*=7,4 Гц, 2H), 7,36-7,31 (m, 1H), 6,14 (s, 2H), 4,78 (d, *J*=3,6 Гц, 1H), 4,67 (dt, *J*=10,6, 2,9 Гц, 1H), 2,91-2,83 (m, 1H), 2,27 (t, *J*=12,4 Гц, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,73 (d, *J*=10,5 Гц, 1H), 1,56 (ddd, *J*=26,6, 13,0, 6,8 Гц, 2H), 1,39 (d, *J*=8,3 Гц, 2H), 1,35-1,29 (m, 1H), 1,13 (d, *J*=11,6 Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 501,15994, обнаруженное 502,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,12 минуты (способ A LC).

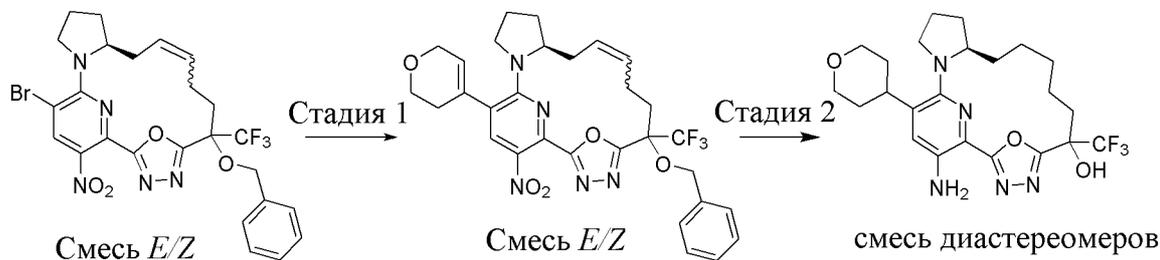
[00775] Элюируемый вторым энантиомер 17-амино-12-фенил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (4,8 мг, 38%) выделяли в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,36 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47 (d, *J*=7,0 Гц, 2H), 7,41 (dd, *J*=8,4, 6,4 Гц, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 6,14 (s, 2H), 4,84 (d, *J*=4,1 Гц, 1H), 4,74 (dt, *J*=10,9, 3,2 Гц, 1H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,34 (t, *J*=10,9 Гц, 1H), 2,09 (ddd, *J*=14,6, 8,9, 6,0 Гц, 1H), 1,81 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 1,70 (dd, *J*=14,4, 7,7 Гц, 1H), 1,52-1,37 (m, 3H), 1,27 (dd, *J*=16,0, 8,6 Гц, 1H), 1,13 (dd, *J*=13,8, 6,8 Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 501,15994, обнаруженное 502,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,12 минуты (способ A LC).

[00776] Элюируемый третьим энантиомер 17-амино-12-фенил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 3) (6,4 мг, 50%) выделяли в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,39 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (d, *J*=7,5 Гц, 2H), 7,41 (t, *J*=7,4 Гц, 2H), 7,34 (t, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,14 (s, 2H), 4,78 (d, *J*=3,6 Гц, 1H), 4,66 (dd, *J*=8,6, 5,4 Гц, 1H), 2,86 (d, *J*=12,2 Гц, 1H), 2,27 (t, *J*=12,4 Гц, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,74 (s, 1H), 1,59 (q, *J*=6,0 Гц, 1H), 1,53 (d, *J*=20,4 Гц, 1H), 1,38 (d, *J*=18,7 Гц, 2H), 1,31 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 1,12 (d, *J*=15,1 Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 501,15994, обнаруженное 502,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,12 минуты (способ A LC).

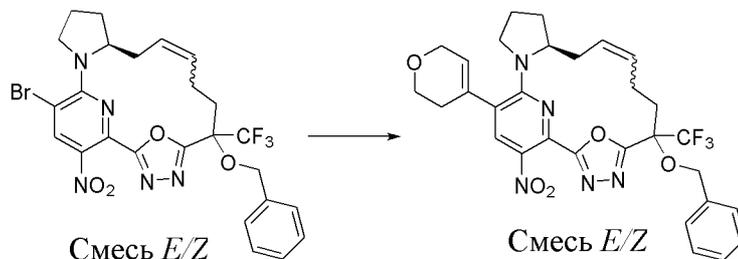
[00777] Элюируемый четвертым энантиомер 17-амино-12-фенил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 4) (7,0 мг, 55%) выделяли в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,42 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47 (d, *J*=7,1 Гц, 2H), 7,41 (t, *J*=7,4 Гц, 2H), 7,34 (dd, *J*=8,4, 6,0 Гц, 1H), 6,14 (s, 2H), 4,83 (d, *J*=4,1 Гц, 1H), 4,74 (dt, *J*=10,8, 3,2 Гц, 1H), 2,75 (q, *J*=9,4, 8,9 Гц, 1H), 2,38-2,27 (m, 1H), 2,09 (ddd, *J*=14,9, 8,9, 5,9 Гц, 1H), 1,82 (dt, *J*=12,0, 4,6 Гц, 1H), 1,69 (dt, *J*=14,7, 7,5 Гц, 1H), 1,49 (dq, *J*=11,5, 6,2 Гц, 1H), 1,45-1,34 (m, 2H), 1,27 (dd, *J*=16,0, 8,2 Гц, 1H), 1,13 (dt, *J*=14,1, 8,1 Гц, 1H) ppm.

ESI-MS *масса/заряд*: расч. 501,15994, обнаруженное 502,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,12 минуты (способ А LC).

**Пример 61. Получение (12*R*)-20-амино-18-(оксан-4-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (смеси диастереомеров) (соединения 123)**



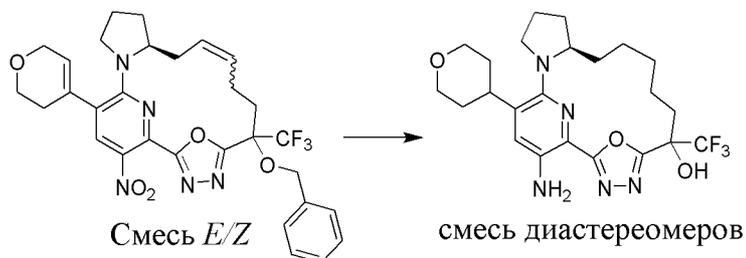
**Стадия 1. (12*S*)-6-(бензилокси)-18-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен (смесь *E/Z*)**



[00778] Раствор (12*S*)-6-(бензилокси)-18-бром-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (200 мг, 0,3365 ммоль) в толуоле (8 мл) дегазировали с помощью барботирования азотом в течение 15 минут. Добавляли 2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (107 мг, 0,5093 ммоль) и комплекс хлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) с дихлорметаном (30 мг, 0,0367 ммоль) с последующим добавлением дегазированного водного раствора карбоната цезия (0,45 мл, 2 М, 0,9 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл), фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (2 × 20 мл). Фильтрат высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 0% до 95% ацетонитрила в воде (+ 0,1% муравьиной кислоты) на протяжении 30 минут с получением (12*S*)-6-(бензилокси)-18-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (152 мг, 76%) в виде красной пены. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,13 (s, 1H), 7,43-7,28 (m, 5H), 5,90-5,77 (m, 1H), 5,67-5,38 (m, 2H), 5,32 (d, *J*=10,9 Гц, 1H), 5,03-4,91 (m, 1H), 4,46-4,23 (m, 2H), 4,06-3,85 (m, 3H), 3,66-3,34 (m, 3H),

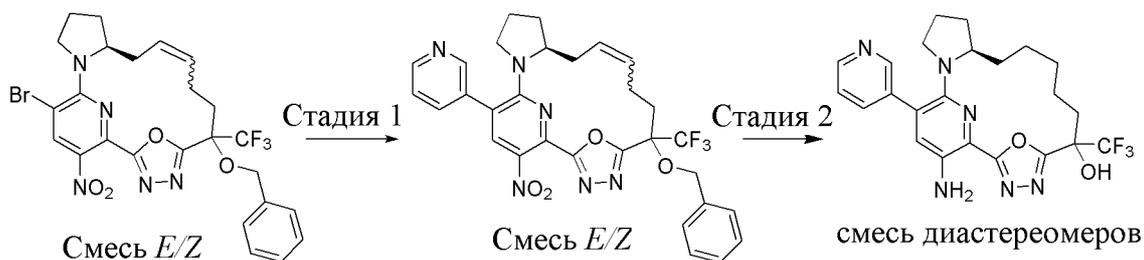
2,57-2,00 (m, 8H), 1,90-1,66 (m, 2H), 1,56-1,46 (m, 1H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -72,96 (s, 3F), -73,62 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 597,2199, обнаруженное 598,2 (M+1) $^+$ ; время удерживания: 2,56 минуты (способ E LC).

**Стадия 2. (12R)-20-Амино-18-(оксан-4-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (смесь диастереомеров) (соединение 123)**

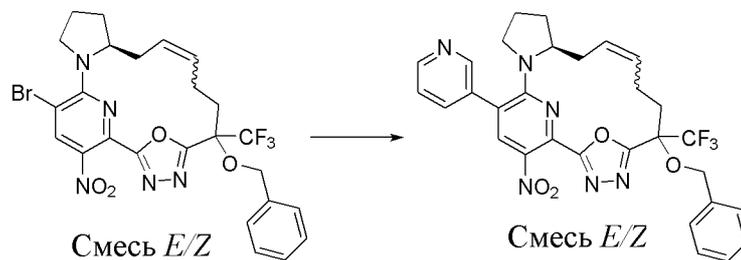


[00779] (12*S*)-6-(Бензилокси)-18-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен (смесь *E/Z*) (150 мг, 0,251 ммоль) растворяли в метаноле (15 мл). Смесь барботировали азотом в течение 5 мин. и затем добавляли палладий на угле (160 мг, 5% вес/вес, 0,0752 ммоль). Полученную смесь барботировали водородом из баллона в течение 5 мин. и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (25 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали путем HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 5% до 90% ацетонитрила в воде (+ 0,1% муравьиной кислоты) с получением (12*R*)-20-амино-18-(оксан-4-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (смеси диастереомеров) (78 мг, 64%) в виде светло-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,00 (s, 1H), 5,42-4,68 (m, 2H), 4,22-4,10 (m, 1H), 4,05 (dd,  $J=11,4$ , 3,5 Гц, 1H), 3,99-3,81 (m, 1H), 3,79-3,66 (m, 1H), 3,61-3,46 (m, 2H), 3,19-2,99 (m, 2H), 2,62-2,30 (m, 2H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,12-1,92 (m, 2H), 1,91-1,72 (m, 4H), 1,66-1,45 (m, 9H), 1,02-0,75 (m, 1H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -77,42 (br. s., 3F, минорный диастереомер), -80,82 (br. s., 3F, основной диастереомер) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 481,2301, обнаруженное 482,3 (M+1) $^+$ ; время удерживания: 3,14 минуты (способ C LC).

**Пример 62. Получение (12R)-20-амино-18-(пиридин-3-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (смеси диастереомеров) (соединения 124)**

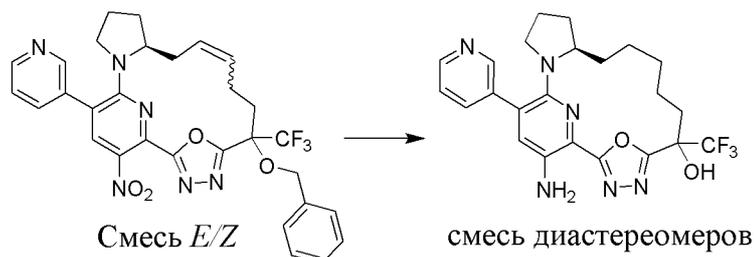


**Стадия 1. (12*S*)-6-(Бензилокси)-20-нитро-18-(пиридин-3-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен (смесь *E/Z*)**



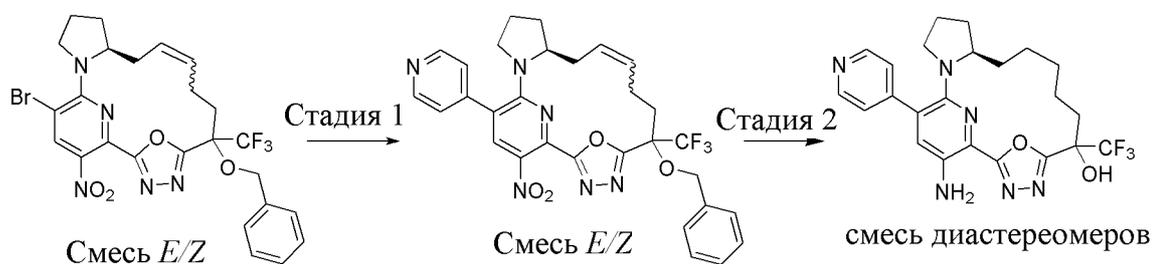
[00780] Раствор (12*S*)-6-(бензилокси)-18-бром-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (200 мг, 0,3365 ммоль) в толуоле (8 мл) дегазировали с помощью барботирования азотом в течение 15 мин. Добавляли 3-пиридилбороновую кислоту (60 мг, 0,4881 ммоль) и комплекс хлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) с дихлорметаном (30 мг, 0,0367 ммоль) с последующим добавлением дегазированного водного раствора карбоната цезия (450 мкл, 2 М, 0,9 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли этилацетатом (25 мл), фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (2 × 15 мл). Фильтрат высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученную смесь очищали путем HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 0% до 95% ацетонитрила в воде (+ 0,1% муравьиной кислоты) с получением (12*S*)-6-(бензилокси)-20-нитро-18-(пиридин-3-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (190 мг, 95%) в виде красной пены. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,78-8,59 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,78-7,68 (m, 1H), 7,54-7,27 (m, 6H), 5,67-5,40 (m, 2H), 5,32 (d, *J*=10,9 Гц, 1H), 5,04-4,89 (m, 1H), 4,12-3,96 (m, 1H), 3,63-3,47 (m, 1H), 3,01-2,83 (m, 1H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,54-2,11 (m, 5H), 1,95-1,82 (m, 1H), 1,78-1,61 (m, 3H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -72,95 (br. s., 3F), -73,60 (br. s., 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 592,2046, обнаруженное 593,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,32 минуты (способ E LC).

**Стадия 2. (12*R*)-20-Амино-18-(пиридин-3-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (смесь диастереомеров) (соединение 124)**

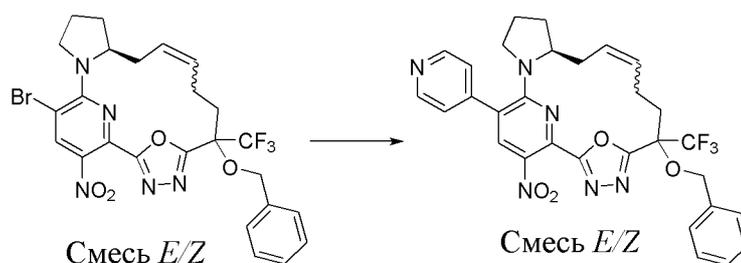


[00781] (12*S*)-6-(Бензилокси)-20-нитро-18-(пиридин-3-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен (смесь *E/Z*) (190 мг, 0,3206 ммоль) растворяли в метаноле (19 мл). Смесь барботировали азотом в течение 5 мин. и затем добавляли палладий на угле (275 мг, 5% вес/вес, 0,1292 ммоль). Полученную смесь барботировали водородом из баллона в течение 5 мин. и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (25 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали путем HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 5% до 90% ацетонитрила в воде (+ 0,1% муравьиной кислоты) с получением (12*R*)-20-амино-18-(пиридин-3-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (смеси диастереомеров) (45 мг, 29%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,94-8,43 (m, 2H), 7,89-7,64 (m, 1H), 7,50-7,30 (m, 1H), 7,18-6,90 (m, 1H), 5,26-4,67 (m, 2H), 4,05-3,77 (m, 1H), 2,98-2,69 (m, 2H), 2,64-2,49 (m, 1H), 2,39-2,00 (m, 3H), 1,81-1,37 (m, 10H), 1,11-0,79 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -77,34 (br. s., 3F, основной диастереоизомер), -80,73 (br. s., 3F, минорный диастереоизомер) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 474,1991, обнаруженное 475,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,08 минуты (способ С LC).

**Пример 63. Получение (12*R*)-20-амино-18-(пиридин-4-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (смеси диастереомеров) (соединения 125)**



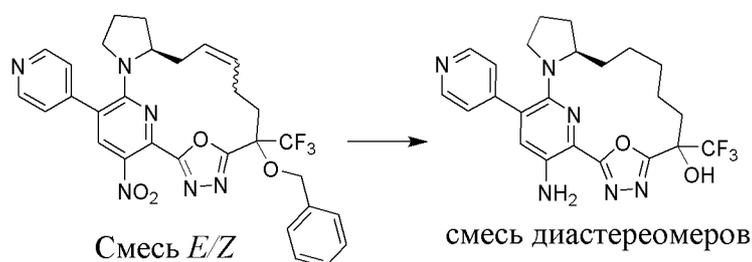
**Стадия 1. (12*S*)-6-(Бензилокси)-18-бром-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен (смесь *E/Z*)**



[00782] Раствор (12*S*)-6-(бензилокси)-18-бром-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси

*E/Z*) (200 мг, 0,3365 ммоль) в толуоле (8 мл) дегазировали с помощью барботирования азотом в течение 15 мин. Добавляли 4-пиридилбороновую кислоту (60 мг, 0,4881 ммоль) и комплекс хлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) с дихлорметаном (30 мг, 0,0367 ммоль) с последующим добавлением дегазированного азотом водного раствора карбоната цезия (450 мкл, 2 М, 0,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через слой целита и ополаскивали с помощью этилацетата (2 × 25 мл). Фильтрат высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученную смесь очищали путем HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 0% до 90% ацетонитрила в воде (+ 0,1% муравьиной кислоты) с получением (12*S*)-6-(бензилокси)-20-нитро-18-(пиридин-4-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (180 мг, 90%) в виде желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,75 (br. s., 2H), 8,33 (s, 1H), 7,50-7,28 (m, 7H), 5,68-5,44 (m, 2H), 5,34 (d, *J*=10,9 Гц, 1H), 5,05-4,90 (m, 1H), 4,12-3,96 (m, 1H), 3,66-3,48 (m, 1H), 3,05-2,88 (m, 1H), 2,79-2,63 (m, 1H), 2,54-2,13 (m, 5H), 1,97-1,83 (m, 1H), 1,81-1,55 (m, 3H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -72,92 (br. s., 3F), -73,61 (br. s., 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 592,2046, обнаруженное 593,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,32 минуты (способ E LC).

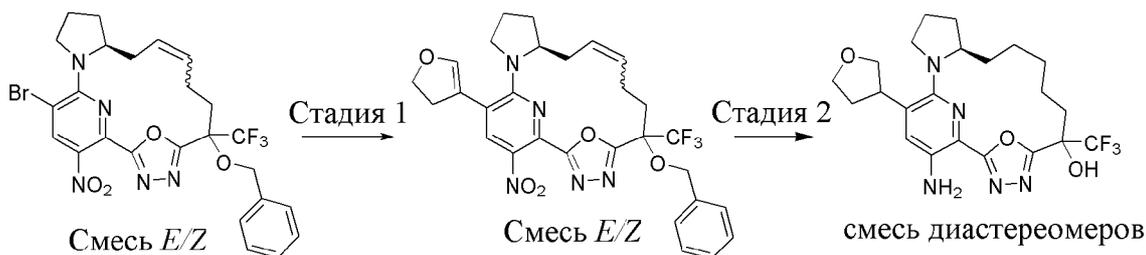
**Стадия 2. (12*R*)-20-Амино-18-(пиридин-4-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (смесь диастереомеров) (соединение 125)**



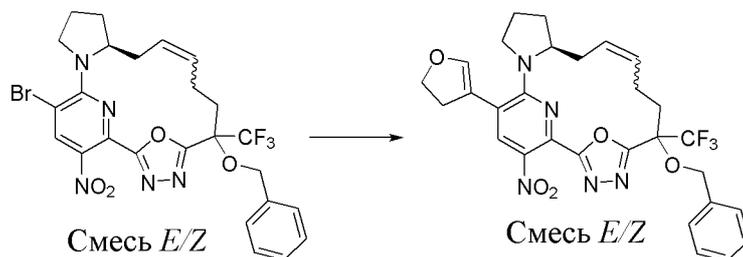
[00783] (12*S*)-6-(Бензилокси)-20-нитро-18-(пиридин-4-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен (смесь *E/Z*) (180 мг, 0,3038 ммоль) растворяли в метаноле (18 мл). Смесь барботировали азотом в течение 5 мин. и затем добавляли палладий на угле (194 мг, 5% вес/вес, 0,0911 ммоль). Полученную смесь барботировали водородом из баллона в течение 5 мин. и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита, промывали метанолом (25 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 0% до 95% ацетонитрила в воде (+ 0,1% муравьиной кислоты) с получением (12*R*)-20-амино-18-(пиридин-4-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (смеси диастереомеров) (60 мг, 41%) в виде оранжевого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300

МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,66 (br. s., 2H), 7,48-7,32 (m, 2H), 7,14-6,98 (m, 1H), 5,52-4,47 (m, 2H), 4,05-3,78 (m, 1H), 2,97-2,78 (m, 1H), 2,76-2,58 (m, 1H), 2,57-2,33 (m, 2H), 2,32-1,88 (m, 3H), 1,80-1,44 (m, 9H), 1,02-0,85 (m, 1H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -77,32 (br. s., 3F, минорный диастереомер), -80,70 (br. s., 3F, основной диастереомер) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 474,1991, обнаруженное 475,2 (M+1) $^+$ ; время удерживания: 2,76 минуты (способ С LC).

**Пример 64. Получение (12*R*)-20-амино-18-(оксолан-3-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (смеси диастереомеров) (соединения 126)**



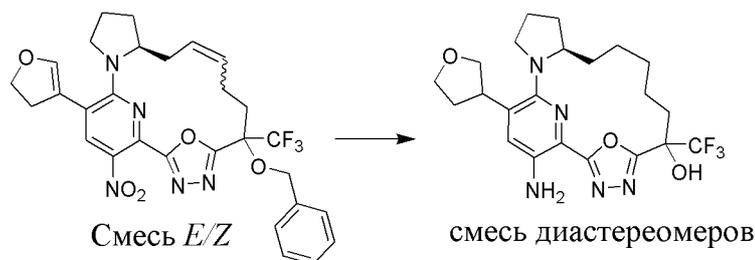
**Стадия 1. (12*S*)-6-(бензилокси)-18-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен (смесь *E/Z*)**



[00784] В пробирку для работы под давлением загружали (12*S*)-6-(бензилокси)-18-бром-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен (смесь *E/Z*) (100 мг, 0,1682 ммоль), 2-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (50 мг, 0,255 ммоль), карбонат цезия (132 мг, 0,4051 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (12 мг, 0,0147 ммоль), толуол (3 мл) и H<sub>2</sub>O (0,2 мл). Смесь барботировали азотом в течение 3 мин. и герметизировали. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 22 ч., охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали с помощью солевого раствора (5 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (320 мл) и органический слой высушивали с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (24 г колонка) с применением градиента от 0% до 50% этилацетата в гептане с получением (12*S*)-6-(бензилокси)-18-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (98 мг, 100%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,16 (s, 1H), 7,40-7,27 (m, 5H), 5,97-5,88 (m, 1H), 5,63-5,41 (m, 2H), 5,36-4,69 (m, 6H),

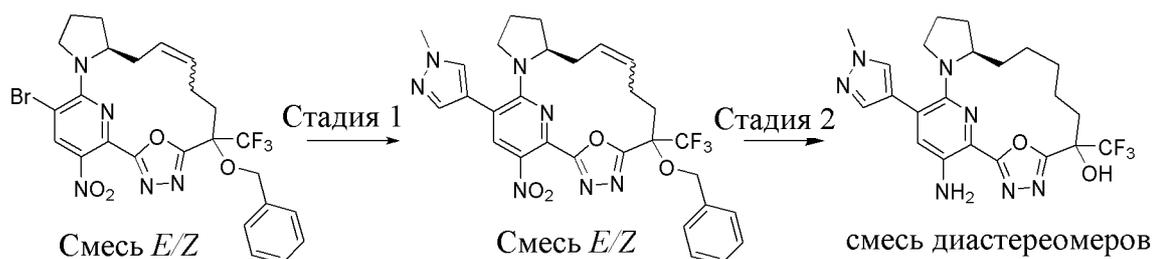
4,07-3,92 (m, 1H), 3,62-3,34 (m, 2H), 3,33-3,18 (m, 1H), 2,46-2,06 (m, 6H), 1,88-1,68 (m, 2H), 1,56-1,46 (m, 1H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  от -72,79 до -73,78 (m, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 583,2043, обнаруженное 584,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,5 минуты (способ E LC).

**Стадия 2. (12R)-20-Амино-18-(оксолан-3-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (смесь диастереомеров) (соединение 126)**



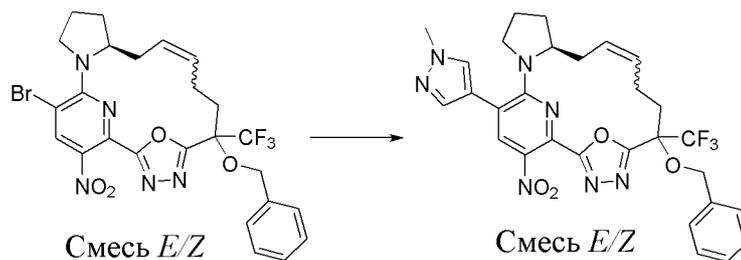
[00785] Смесь (12*S*)-6-(бензилокси)-18-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (98 мг, 0,1679 ммоль), 10% палладий на угле (100 мг, влажность 50% 0,047 ммоль), EtOAc (4 мл) и MeOH (4 мл) перемешивали в атмосфере водорода из баллона при температуре от 30°C до 50°C в течение 5 ч. и затем при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через целит и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали и остаток очищали путем флеш-хроматографии (24 г колонка) с применением градиента от 20% до 50% этилацетата в гептане с получением (12*R*)-20-амино-18-(оксолан-3-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (смеси диастереомеров) (29 мг, 35%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  7,57-7,46 (m, 1H), 7,33-7,21 (m, 1H), 6,10-5,85 (m, 2H), 4,13-3,87 (m, 2H), 3,85-3,67 (m, 3H), 3,61-3,48 (m, 2H), 3,14-2,96 (m, 1H), 2,47-1,60 (m, 9H), 1,58-1,32 (m, 6H), 0,93-0,73 (m, 1H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  -76,50 (s, 3F, минорные диастереомеры), -79,35 (s, 3F, основные диастереомеры) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 467,2144, обнаруженное 468,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,23 минуты (способ C LC).

**Пример 65. Получение (12R)-20-амино-18-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (смеси диастереомеров) (соединения 127)**



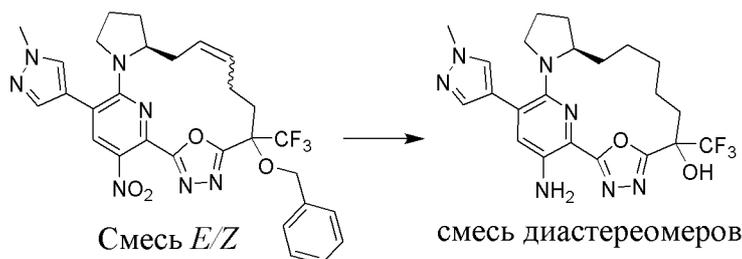
**Стадия 1. (12S)-6-(Бензилокси)-18-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-20-нитро-6-**

**(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен (смесь E/Z)**



[00786] Раствор (12*S*)-6-(бензилокси)-18-бром-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (200 мг, 0,3365 ммоль) в толуоле (8 мл) и карбоната цезия (0,45 мл, 2 М в воде, 0,9 ммоль) дегазировали путем барботирования азотом в течение 20 мин. Добавляли 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (105 мг, 0,5046 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (28 мг, 0,0343 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через слой целита и ополаскивали с помощью этилацетата (2 × 25 мл). Фильтрат высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 5% до 100% ацетонитрила в воде (+ 0,1% муравьиной кислоты) с получением (12*S*)-6-(бензилокси)-18-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (110 мг, 55%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,19 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,42-7,27 (m, 5H), 5,60-5,41 (m, 2H), 5,33-4,90 (m, 2H), 4,05-3,93 (m, 4H), 3,55-3,40 (m, 1H), 3,24-3,07 (m, 1H), 3,05-2,90 (m, 1H), 2,50-2,02 (m, 5H), 1,99-1,82 (m, 1H), 1,79-1,59 (m, 2H), 1,49-1,26 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -72,98 (s, 3F) (минорный диастереоизомер), -73,62 (s, 3F) (основной диастереоизомер) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 595,2155, обнаруженное 596,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,44 минуты (способ E LC).

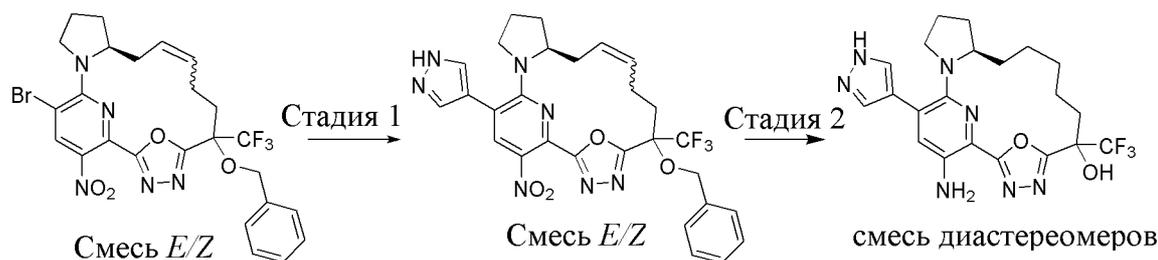
**Стадия 2. (12*R*)-20-Амино-18-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (смесь диастереомеров) (соединение 127)**



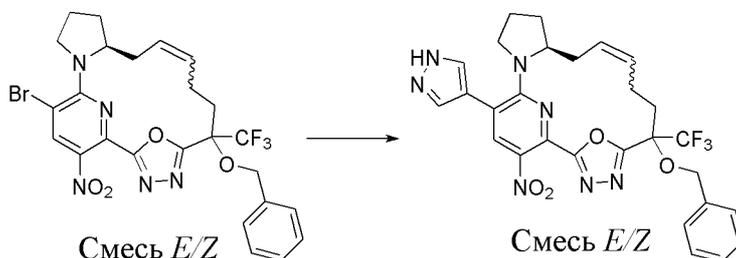
[00787] (12*S*)-6-(Бензилокси)-18-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-

1(21),2,4,9,17,19-гексаен (смесь *E/Z*) (100 мг, 0,1679 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл). Смесь барботировали азотом в течение 5 мин. и затем добавляли 10% палладий на угле (20 мг, 0,0094 ммоль). Полученную смесь барботировали водородом из баллона в течение 5 мин. и затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 3 дней. Смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (25 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 5% до 100% ацетонитрила в воде (+ 0,1% муравьиной кислоты) с получением (12*R*)-20-амино-18-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (смеси диастереомеров) (34 мг, 42%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,70-7,61 (m, 1H), 7,59-7,49 (m, 1H), 7,09-6,97 (m, 1H), 5,04 (br. s., 2H), 4,16-3,82 (m, 4H), 3,21 (br. s., 1H), 2,81-2,01 (m, 5H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,75-1,44 (m, 9H), 1,09-0,87 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -77,40 (s, 3F) (минорный диастереомер), -80,72 (s, 3F) (основной диастереомер) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 477,21, обнаруженное 478,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,26 минуты (способ С LC).

**Пример 66. Получение (12*R*)-20-амино-18-(1*H*-пиразол-4-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (смеси диастереомеров) (соединения 128)**



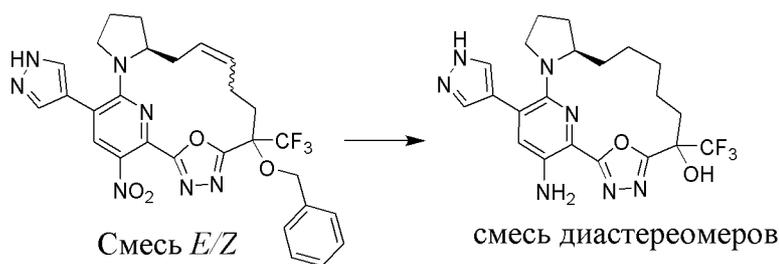
**Стадия 1. (12*S*)-6-(Бензилокси)-20-нитро-18-(1*H*-пиразол-4-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен (смесь *E/Z*)**



[00788] В герметизированной пробирке дегазировали раствор (12*S*)-6-(бензилокси)-18-бром-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (200 мг, 0,3365 ммоль) в диоксане (8 мл), воде (1,5 мл) и карбонате цезия (0,5 мл, 2 М, 1 ммоль) путем барботирования азота в течение 20 мин. и добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол (98 мг, 0,5051 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (28 мг, 0,0343 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 120°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через слой целита и прополаскивали этилацетатом (2 × 25 мл). Фильтрат высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный осадок очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 5% до 100% ацетонитрила в воде (+0,1% муравьиной кислоты) с получением (12*S*)-6-(бензилокси)-20-нитро-18-(1*H*-пиразол-4-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (18 мг, 9%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,27-8,18 (m, 1H), 7,76-7,67 (m, 2H), 7,42-7,28 (m, 5H), 5,63-5,43 (m, 2H), 5,33-4,90 (m, 2H), 4,08-3,93 (m, 1H), 3,57-3,40 (m, 1H), 3,17-3,03 (m, 1H), 3,02-2,89 (m, 1H), 2,50-1,44 (m, 10H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -72,98 (s, 3F) (минорный диастереомер), -73,60 (s, 3F) (основной диастереомер) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 581,1998, обнаруженное 582,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,35 минуты (способ E LC).

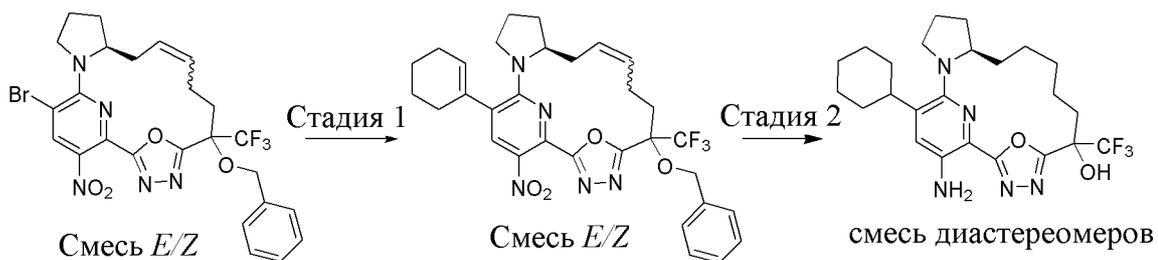
**Стадия 2. (12*R*)-20-Амино-18-(1*H*-пиразол-4-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (смесь диастереомеров) (соединение 128)**



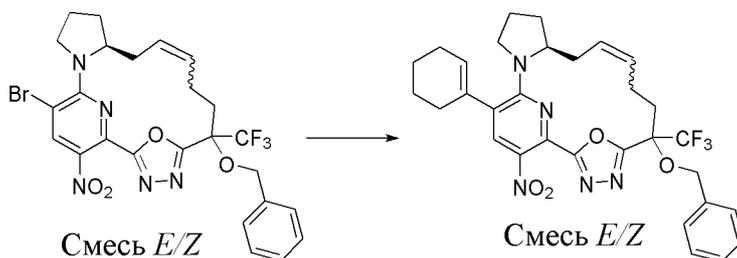
[00789] Растворяли (12*S*)-6-(бензилокси)-20-нитро-18-(1*H*-пиразол-4-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен (смесь *E/Z*) (20 мг, 0,0344 ммоль) в метаноле (3 мл). Смесь барботировали азотом в течение 5 мин. и затем добавляли 10% палладий на угле (4 мг, 0,0019 ммоль). Полученную смесь барботировали водородом из баллона в течение 5 мин. и затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (25 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 5% до 100% ацетонитрила в воде (+ 0,1% муравьиной кислоты) с получением (12*R*)-20-амино-18-(1*H*-пиразол-4-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (смеси диастереомеров) (3 мг, 14%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 463,1944, обнаруженное 464,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,11 минуты (способ C LC).

**Пример 67. Получение (12*R*)-20-амино-18-циклогексил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-**

## ола (смеси диастереомеров) (соединения 129)

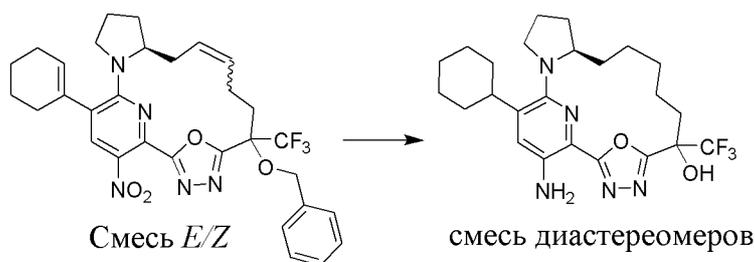


**Стадия 1. (12*S*)-6-(Бензилокси)-18-(циклогекс-1-ен-1-ил)-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен (смесь *E/Z*)**



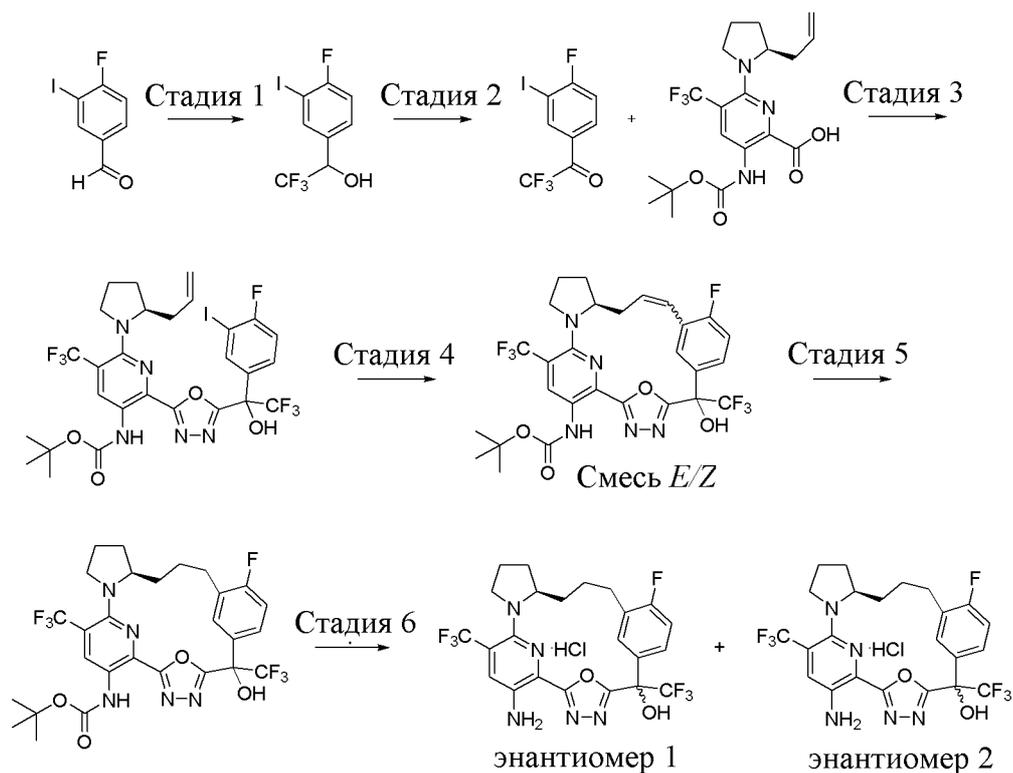
[00790] В герметизированной пробирке дегазировали раствор (12*S*)-6-(бензилокси)-18-бром-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (200 мг, 0,3365 ммоль) в толуоле (8 мл) и карбоната цезия (0,5 мл, 2 М, 1 ммоль) путем барботирования азота в течение 20 мин. и добавляли циклогексен-1-илбороновую кислоту (64 мг, 0,5081 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (28 мг, 0,0343 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через слой целита и ополаскивали с помощью этилацетата (2 × 25 мл). Фильтрат высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный осадок очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 5% до 100% ацетонитрила в воде (+ 0,1% муравьиной кислоты) с получением (12*S*)-6-(бензилокси)-18-(циклогекс-1-ен-1-ил)-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (136 мг, 68%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,05 (s, 1H), 7,50-7,26 (m, 5H), 5,78 (br. s., 1H), 5,60-5,42 (m, 2H), 5,34-4,86 (m, 2H), 4,05-3,89 (m, 1H), 3,57-3,37 (m, 2H), 2,48-1,95 (m, 9H), 1,87-1,45 (m, 9H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -72,98 (s, 3F) (минорный диастереомер), -73,61 (s, 3F) (основной диастереомер) ppm. Время удерживания: 2,89 минуты (способ E LC).

**Стадия 2. (12*R*)-20-Амино-18-циклогексил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (смесь диастереомеров) (соединение 129)**

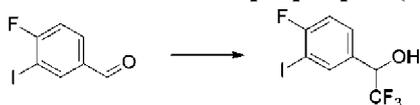


[00791] Растворили (12*S*)-6-(бензилокси)-18-(циклогекс-1-ен-1-ил)-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен (смесь *E/Z*) (136 мг, 0,2283 ммоль) в метаноле (5 мл). Смесь барботировали азотом в течение 5 мин. и затем добавляли 10% палладий на угле (25 мг, 0,0117 ммоль). Полученную смесь барботировали водородом из баллона в течение 5 мин. и затем перемешивали при комнатной температуре при 1 атмосфере водорода в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита, промывали метанолом (25 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 5% до 100% ацетонитрила в воде (+ 0,1% муравьиной кислоты) с получением (12*R*)-20-амино-18-циклогексил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (смеси диастереомеров) (49 мг, 44%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6) δ 7,52 (br. s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,93 (br. s., 2H), 3,94-3,64 (m, 2H), 3,14-3,01 (m, 1H), 2,83-2,69 (m, 1H), 2,48-2,23 (m, 2H), 2,22-2,07 (m, 1H), 2,04-1,83 (m, 4H), 1,81-1,70 (m, 4H), 1,65-1,09 (m, 12H), 0,94-0,74 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, DMSO-*d*6) δ -76,47 (s, 3F) (минорный диастереомер), -79,36 (s, 3F) (основной диастереомер) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 479,2508, обнаруженное 480,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,82 минуты (способ С LC).

**Пример 68. Получение (15*R*)-23-амино-10-фтор-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7,9,11(25),20,22-октаен-6-ола (энантиомера 1) (гидрохлоридной соли) (соединения 130) и (15*R*)-23-амино-10-фтор-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7,9,11(25),20,22-октаен-6-ола (энантиомера 2) (гидрохлоридной соли) (соединения 131)**

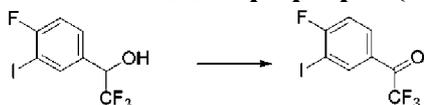


#### Стадия 1. 2,2,2-Трифтор-1-(4-фтор-3-йодфенил)этанол



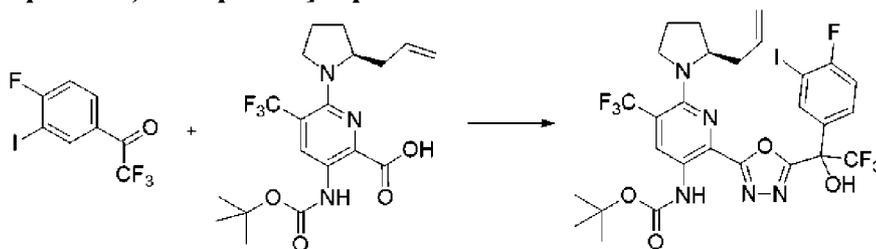
[00792] Во флакон загружали 4-фтор-3-йодбензальдегид (1,5 г, 5,9998 ммоль) и  $\text{TMSCF}_3$  (1,1544 г, 1,2 мл, 8,1184 ммоль) в THF (6 мл), затем охлаждали до 0°C. Через 10 мин. добавляли по каплям TBAF (0,06 мл, 1 М в THF, 0,06 ммоль) при поддержании температуры на уровне менее 5°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин., затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли воду (0,75 мл, 41,631 ммоль) с последующим добавлением по каплям TBAF (0,66 мл, 1 М в THF, 0,66 ммоль) при той же температуре. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин., затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и DCM (100 мл), затем органический слой разделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,2,2-трифтор-1-(4-фтор-3-йодфенил)этанола (2 г, 99%) в виде коричневого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,88 (dd,  $J=6,0, 2,2$  Гц, 1H), 7,48-7,36 (m, 1H), 7,14-6,99 (m, 1H), 5,01-4,87 (m, 1H), 3,15 (s, 1H) ppm.

#### Стадия 2. 2,2,2-Трифтор-1-(4-фтор-3-йодфенил)этанон



[00793] В раствор 2,2,2-трифтор-1-(4-фтор-3-йодфенил)этанола (2 г, 5,9371 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (4 г, 9,4308 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при этой же температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 200 мл 10% раствора тиосульфата натрия. Органический слой разделяли и промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (200 мл), затем соевым раствором (200 мл). Органические вещества высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 40 г) с применением градиента от 0% до 10% диэтилового эфира в гексанах с получением 2,2,2-трифтор-1-(4-фтор-3-йодфенил)этанола (1,485 г, 75%) в виде жидкости янтарного цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,38 (dd,  $J=6,0, 2,3$  Гц, 1H), 8,14-8,06 (m, 1H), 7,55 (dd,  $J=8,7, 7,8$  Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 317,9165, обнаруженное 318,9 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,14 минуты (способ H LC).

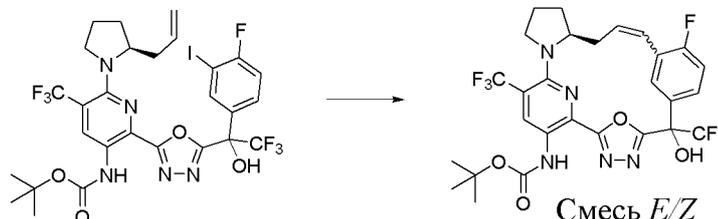
**Стадия 3. трет-Бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[2,2,2-трифтор-1-(4-фтор-3-йодфенил)-1-гидроксиэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат**



[00794] В перемешиваемый раствор 2,2,2-трифтор-1-(4-фтор-3-йодфенил)этанола (587 мг, 1,846 ммоль) и 6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-3-(*tert*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (500 мг, 1,204 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли (*N*-изоцианоимино)трифенилфосфоран (568 мг, 1,879 ммоль), весь за один раз. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли с помощью  $\text{EtOAc}$  (50 мл), промывали водой, затем соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный коричневый остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением плавного градиента от 100% гексанов до 50%  $\text{EtOAc}$  в гексанах с получением *tert*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[2,2,2-трифтор-1-(4-фтор-3-йодфенил)-1-гидроксиэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (580 мг, 64%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,46 (d,  $J=10,8$  Гц, 1H), 8,87 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 8,67 (d,  $J=16,3$  Гц, 1H), 8,06 (dd,  $J=5,9, 2,3$  Гц, 1H), 7,60 (dddd,  $J=29,6, 7,4, 4,7, 2,4$  Гц, 1H), 7,36 (dt,  $J=19,0, 8,3$  Гц, 1H), 5,55 (dddt,  $J=50,3, 17,5, 10,7, 7,2$  Гц, 1H), 5,04-4,93 (m, 1H), 4,89-4,80 (m, 1H), 4,26 (dtd,  $J=15,0, 8,4, 4,1$  Гц, 1H), 3,58-3,49 (m, 1H), 3,36 (d,  $J=8,9$  Гц, 1H), 2,37 (tdd,  $J=12,2, 7,9, 2,5$  Гц, 1H), 2,12 (dt,  $J=13,3, 7,9$  Гц, 1H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,75-1,59 (m, 2H), 1,48 (d,  $J=3,2$  Гц, 9H) ppm.

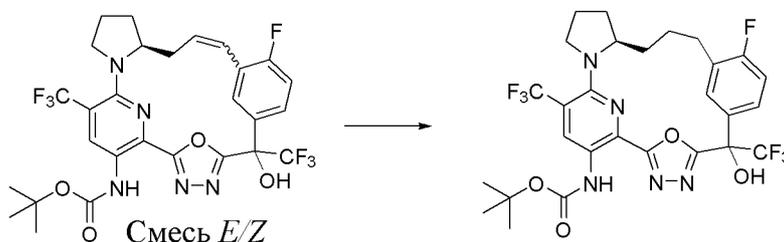
ESI-MS *масса/заряд*: расч. 757,0996, обнаруженное 758,0 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,34 минуты (способ J LC).

**Стадия 4. *трет*-Бутил-*N*-[(15*S*)-10-фтор-6-гидрокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-23-ил]карбамат (смесь *E/Z*)**



[00795] В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[2,2,2-трифтор-1-(4-фтор-3-йодфенил)-1-гидроксиэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (575 мг, 0,7591 ммоль) в ацетонитриле (70 мл) добавляли ацетат палладия(II) (19 мг, 0,08463 ммоль) с последующим добавлением трис(*о*-толил)фосфана (52 мг, 0,1708 ммоль) и триэтиламина (550 мкл, 3,946 ммоль) и раствор барботировали с помощью  $N_2$  в течение 2 мин., затем нагревали при 80°C в течение 22 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали до объема, составляющего приблизительно 5 мл, и фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Полученный коричневый остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением плавного градиента от 100% гексанов до 50% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-[(15*S*)-10-фтор-6-гидрокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-23-ил]карбамата (смеси *E/Z*) (162 мг, 34%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 629,1873, обнаруженное 630,1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,7 минуты (способ M LC).

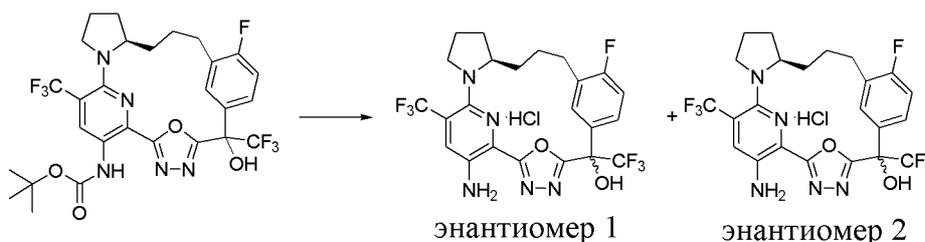
**Стадия 5. *трет*-Бутил-*N*-[(15*R*)-10-фтор-6-гидрокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-23-ил]карбамат**



[00796] В раствор *трет*-бутил-*N*-[(15*S*)-10-фтор-6-гидрокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-23-ил]карбамата (смеси *E/Z*) (160 мг, 0,2542 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли Pd/C (32 мг, 10% вес/вес, 0,03007 ммоль) в круглодонной колбе, оснащенной баллоном с  $H_2$

с применением 3-стороннего соединительного элемента. Три раза подвергали действию вакуума и обратно заполняли газообразным азотом, затем подвергали действию вакуума. Заполняли колбу газообразным водородом, затем перемешивали смесь в течение 15 часов. Три раза подвергали действию вакуума и обратно заполняли газообразным азотом, затем разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и высушивали с получением *трет*-бутил-*N*-[(15*R*)-10-фтор-6-гидрокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-23-ил]карбамата (160 мг, 100%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 631,20294, обнаруженное 632,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,83 минуты (способ M LC).

**Стадия 6. (15*R*)-23-Амино-10-фтор-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7,9,11(25),20,22-октаен-6-ол (энантиомер 1) (гидрохлоридная соль) (соединение 130) и (15*R*)-23-амино-10-фтор-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7,9,11(25),20,22-октаен-6-ол (энантиомер 2) (гидрохлоридная соль) (соединение 131)**

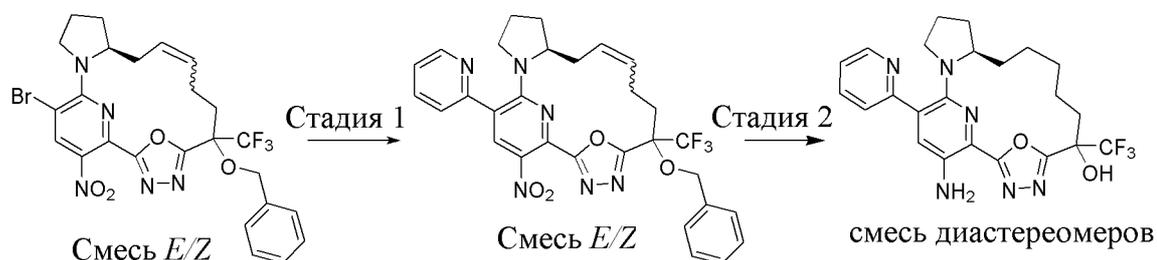


[00797] Перемешивали раствор *трет*-бутил-*N*-[(15*R*)-10-фтор-6-гидрокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-23-ил]карбамата (150 мг, 0,2375 ммоль) в предварительно полученном растворе TFA (500 мкл, 6,49 ммоль) и дихлорметане (2 мл) при комнатной температуре в течение приблизительно 1 ч. Растворители удаляли и остаток очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 50% до 99% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) на протяжении 30 минут с получением двух диастереомерных продуктов.

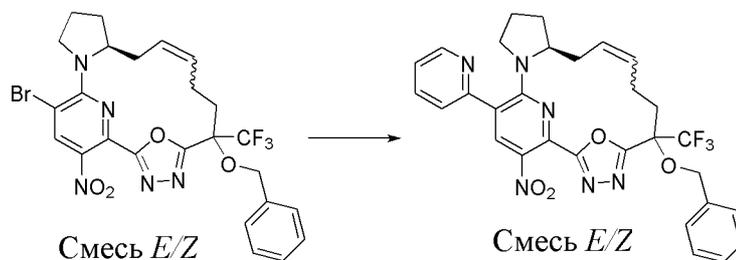
[00798] Первый элюируемый диастереомер выделяли в виде желтого твердого вещества (15*R*)-23-амино-10-фтор-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7,9,11(25),20,22-октаен-6-ола (энантиомера 1) (гидрохлоридной соли) (50,1 мг, 74%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 8,67 (s, 1H), 8,05 (dd, *J*=7,3, 2,5 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,42 (t, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 6,24 (s, 2H), 3,90 (dq, *J*=10,5, 5,1 Гц, 1H), 3,52 (q, *J*=8,7 Гц, 1H), 3,19 (t, *J*=8,9 Гц, 1H), 2,85 (dd, *J*=15,6, 6,2 Гц, 1H), 2,62 (dd, *J*=15,1, 12,1 Гц, 1H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,15 (dt, *J*=12,1, 6,0 Гц, 1H), 1,90 (dt, *J*=12,2, 6,8 Гц, 2H), 1,77-1,62 (m, 2H), 1,55 (qd, *J*=11,2, 6,2 Гц, 1H), 0,91 (qd, *J*=10,8, 6,1 Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 531,1505, обнаруженное 532,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,75 минуты (способ J LC).

[00799] Второй элюируемый диастереомер выделяли в виде желтого твердого вещества, (15*R*)-23-амино-10-фтор-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазатетрацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7,9,11(25),20,22-октаен-6-ола (энантиомера 2) (гидрохлоридной соли) (24,2 мг, 36%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,84 (s, 1H), 8,01 (d, *J*=6,9 Гц, 1H), 7,74-7,66 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,16 (dt, *J*=10,7, 5,4 Гц, 1H), 3,55 (q, *J*=9,0 Гц, 1H), 3,23 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 2,77 (d, *J*=8,1 Гц, 2H), 2,23 (dt, *J*=11,7, 5,7 Гц, 1H), 1,92 (q, *J*=5,9 Гц, 1H), 1,84 (s, 2H), 1,75 (t, *J*=9,0 Гц, 1H), 1,60 (td, *J*=11,5, 6,3 Гц, 1H), 1,25-1,11 (m, 1H), 0,90 (d, *J*=12,3 Гц, 1H) ppm. ESI-MS масса/заряд: расч. 531,1505, обнаруженное 532,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,87 минуты (способ J LC).

**Пример 69. Получение (12*R*)-20-амино-18-(пиридин-2-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (смеси диастереомеров) (соединения 132)**



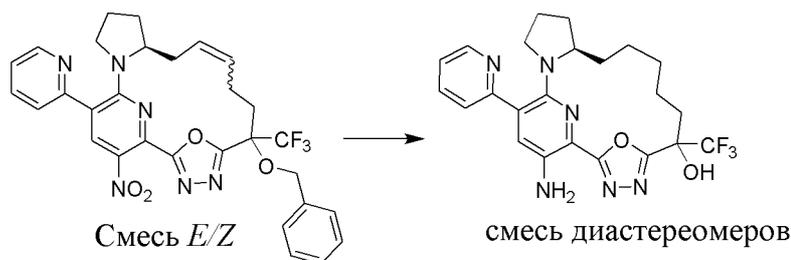
**Стадия 1. (12*S*)-6-(бензилокси)-20-нитро-18-(пиридин-2-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен (смесь *E/Z*)**



[00800] Во флакон для микроволновой обработки загружали (12*S*)-6-(бензилокси)-18-бром-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен (смесь *E/Z*) (160 мг, 0,2692 ммоль), трибутил-(2-пиридил)станнан (160 мг, 0,4346 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (40 мг, 0,0346 ммоль) и толуол (2 мл). Пробирку продували азотом и герметизировали. Смесь перемешивали при 126°C в течение 21 ч. и охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 24 г) с применением градиента от 0% до 60% этилацетата в гептане с получением (12*S*)-6-(бензилокси)-20-нитро-18-(пиридин-2-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (80 мг, 50%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,71 (d, *J*=4,1

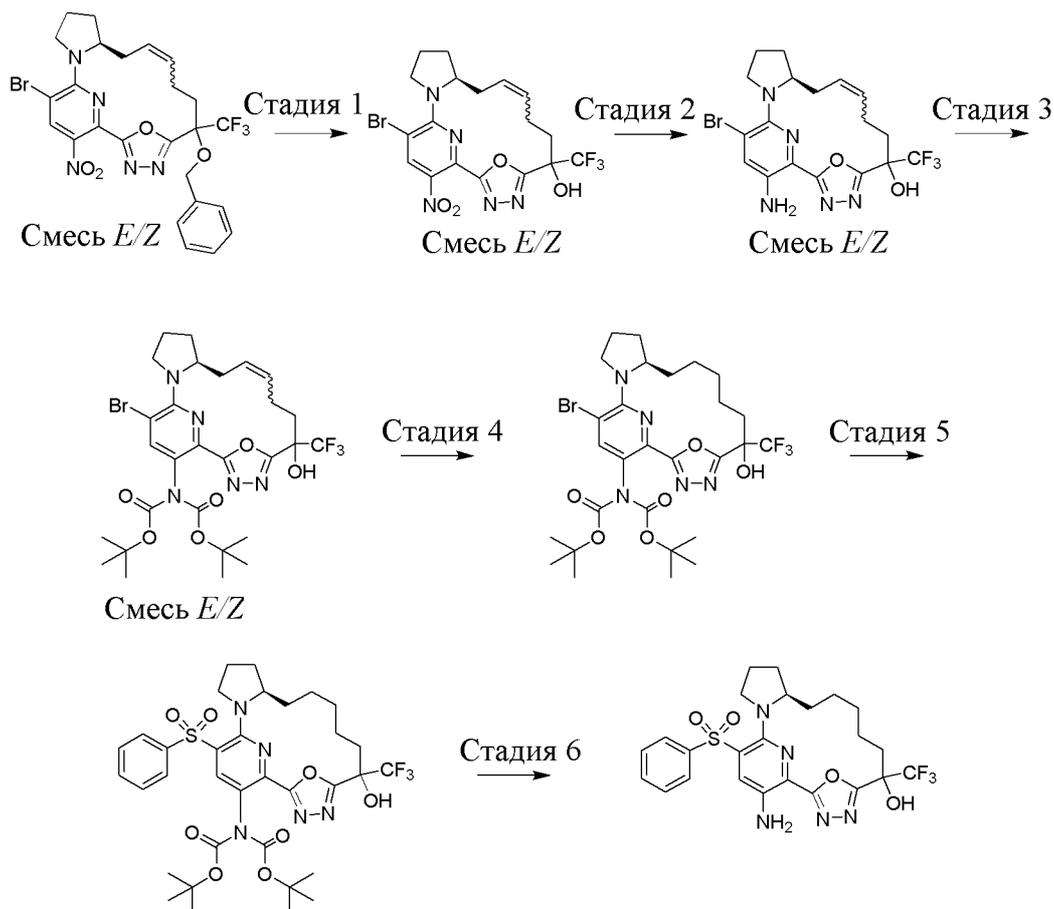
Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,81 (td,  $J=7,7, 1,6$  Гц, 1H), 7,47-7,27 (m, 7H), 5,63-5,41 (m, 2H), 5,35-4,87 (m, 2H), 4,09-3,96 (m, 1H), 3,66-3,48 (m, 1H), 3,03-2,87 (m, 1H), 2,72 (ddd,  $J=10,7, 7,3, 2,8$  Гц, 1H), 2,52-2,08 (dd,  $J=5,4, 3,4$  Гц, 5H), 1,92-1,61 (m, 4H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  от  $-72,22$  до  $-73,82$  (m, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 592,2046, обнаруженное 593,0 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 2,46 минуты (способ E LC).

**Стадия 2. (12*R*)-20-Амино-18-(пиридин-2-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (смесь диастереомеров) (соединение 132)**

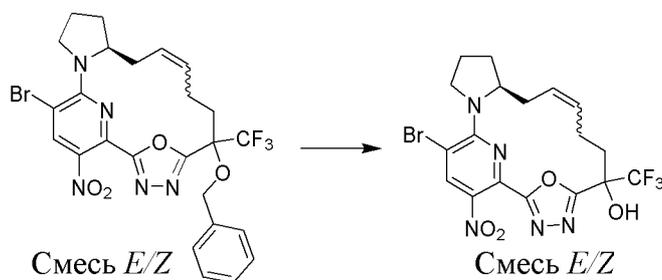


[00801] Помещали смесь (12*S*)-6-(бензилокси)-20-нитро-18-(пиридин-2-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (86 мг, 0,1451 ммоль), 10% палладия на угле (60 мг, 0,0282 ммоль), EtOAc (3 мл) и MeOH (1 мл) в атмосферу водорода из баллона при комнатной температуре в течение 3 дней, затем при 50°C в течение 5 ч. Смесь фильтровали через целит и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 50% до 90% ацетонитрила в воде (+0,1% муравьиной кислоты) с получением (12*R*)-20-амино-18-(пиридин-2-ил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (смеси диастереомеров) (22 мг, 31%) в виде желто-оранжевого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,65 (d,  $J=4,4$  Гц, 1H), 7,85 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,57-7,45 (m, 2H), 7,44-7,30 (m, 2H), 5,95 (br. s., 2H), 3,97-3,74 (m, 1H), 2,82-2,68 (m, 1H), 2,43-1,92 (m, 5H), 1,85-1,29 (m, 9H), 1,05-0,81 (m, 1H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  от  $-76,34$  (s, 3F, основной диастереомер),  $-79,21$  (s, 3F, минорный диастереомер) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 474,1991, обнаруженное 475,1 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 3,18 минуты (способ C LC).

**Пример 70. Получение (12*R*)-20-амино-18-(бензолсульфонил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ола (соединения 133)**



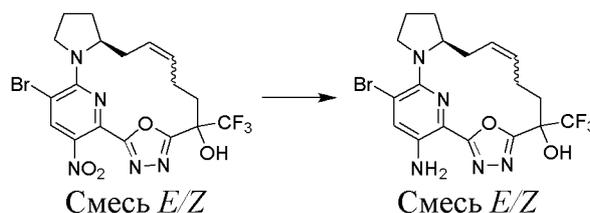
**Стадия 1. (12*S*)-18-Бром-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0<sub>12,16</sub>]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-6-ол (смесь *E/Z*)**



[00802] В раствор (12*S*)-6-(бензилокси)-18-бром-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0<sub>12,16</sub>]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (1 г, 1,6824 ммоль) в дихлорметане (40 мл) добавляли по каплям хлорид титана(IV) (3,1832 г, 1,84 мл, 16,782 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Удаляли охлаждающую баню, затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (150 мл), охлаждали до 0°C и затем медленно добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (100 мл). Полученную смесь тщательно перемешивали в течение 15 мин. при 0°C и затем фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3 × 100 мл). Все органические слои объединяли и промывали солевым раствором (100 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали. Остаток очищали с

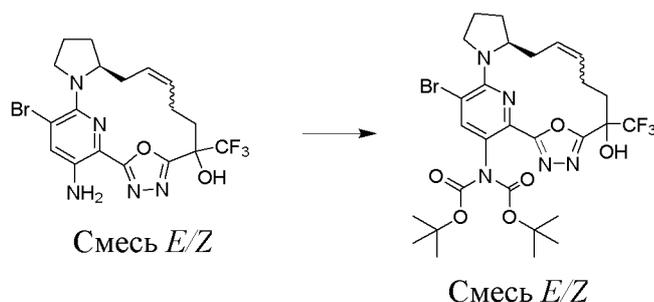
помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 10% дихлорметана в этилацетате с получением (12*S*)-18-бром-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-6-ола (смеси *E/Z*) (674 мг, 79%) в виде коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,54-8,40 (m, 1H), 7,34-7,20 (m, 1H), 5,63-5,27 (m, 2H), 4,06-3,75 (m, 3H), 3,38-3,01 (m, 1H), 2,33-1,54 (m, 9H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -80,14 (br. s., 3F), -80,37 (br. s., 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 503,0416, обнаруженное 503,9 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,3 минуты (способ E LC).

**Стадия 2. (12*S*)-20-Амино-18-бром-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-6-ол (смесь *E/Z*)**



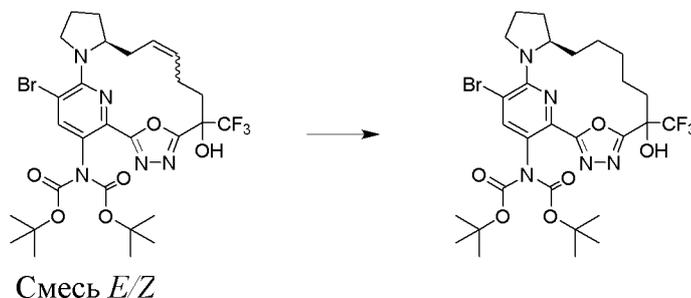
[00803] В раствор (12*S*)-18-бром-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-6-ола (смеси *E/Z*) (193 мг, 0,3827 ммоль) в этаноле (8 мл) и воде (2 мл) добавляли железо (86 мг, 1,54 ммоль) и хлорид аммония (62 мг, 1,1591 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1,5 часа. Темный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит с промыванием дихлорметаном (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (20 мл) и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (2 × 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный материал высушивали в вакууме с получением (12*S*)-20-амино-18-бром-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-6-ола (смеси *E/Z*) (180 мг, 99%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,39 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 5,65-5,43 (m, 2H), 4,92 (br. s., 2H), 4,09-3,94 (m, 1H), 3,90-3,74 (m, 1H), 3,65-3,42 (m, 2H), 3,39-3,25 (m, 1H), 2,98-2,75 (m, 1H), 2,56-1,93 (m, 6H), 1,80-1,67 (m, 1H), 1,55-1,39 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -77,58 (s, 3F), -80,75 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 473,0674, обнаруженное 473,9 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,31 минуты (способ E LC).

**Стадия 3. трет-Бутил-*N*-[(12*S*)-18-бром-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-20-ил]-*N*-[(трет-бутоксикарбонил)карбамат (смесь *E/Z*)**



[00804] Перемешивали смесь (12*S*)-20-амино-18-бром-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-6-ола (смеси *E/Z*) (2 г, 3,4115 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (3,69 г, 16,907 ммоль), диизопропилэтиламина (2,1295 г, 2,87 мл, 16,477 ммоль), DMAP (76 мг, 0,6221 ммоль) и дихлорметана (90 мл) при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гептанах с получением *трет*-бутил-*N*-[(12*S*)-18-бром-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-20-ил]-*N*-[(*трет*-бутокси)карбонил]карбамата (смеси *E/Z*) (2,21 г, 96%) в виде бежевого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 673,1723, обнаруженное 618,2 ( $M-55$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,59 минуты (способ Y LC).

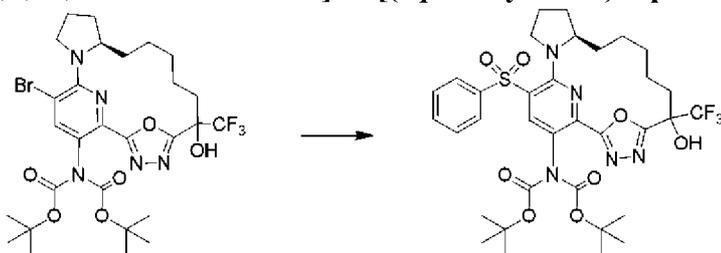
**Стадия 4. *трет*-Бутил-*N*-[(12*R*)-18-бром-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]-*N*-[(*трет*-бутокси)карбонил]карбамат**



[00805] Помещали раствор *трет*-бутил-*N*-[(12*S*)-18-бром-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-20-ил]-*N*-[(*трет*-бутокси)карбонил]карбамата (смеси *E/Z*) (294 мг, 0,4359 ммоль) в этилацетате (15 мл) в атмосферу азота. Добавляли родий на оксиде алюминия (89 мг, 5% вес/вес, 0,0432 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (баллон) в течение 1,5 часа. Реакционную смесь помещали в атмосферу азота, затем фильтровали через целит и концентрировали с получением *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-18-бром-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]-*N*-[(*трет*-бутокси)карбонил]карбамата (280 мг, 95%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,68-7,63 (m, 1H), 4,07-3,90 (m, 2H), 3,86-3,75 (m, 1H), 2,83-2,57 (m, 1H),

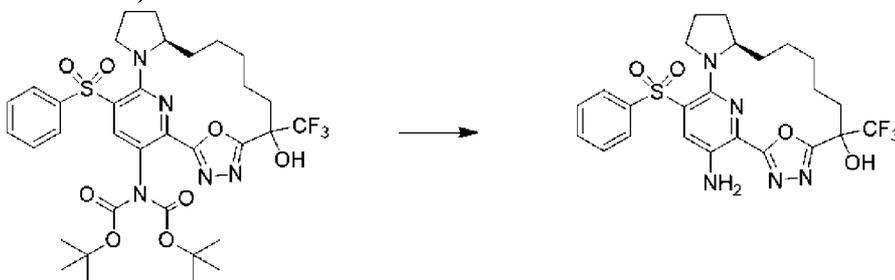
2,45-2,27 (m, 1H), 2,22-2,08 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,52-1,32 (m, 28H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -74,85 (br. s., 3F), -77,76 (s, 3F) ppm. Время удерживания: 2,99 минуты (способ E LC).

**Стадия 5. *трет*-Бутил-*N*-[(12*R*)-18-(бензолсульфонил)-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]-*N*-[(*трет*-бутокси)карбонил]карбамат**



[00806] В пробирку для работы под давлением загружали *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-18-бром-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]-*N*-[(*трет*-бутокси)карбонил]карбамат (69 мг, 0,102 ммоль), бензолсульфинат натрия (47 мг, 0,2863 ммоль), CuI (24 мг, 0,126 ммоль), *L*-пролин (0,7 мг, 0,0061 ммоль) и DMSO (0,8 мл). Пробирку продували азотом в течение 2 мин. и герметизировали. Смесь перемешивали при 112°C в течение 2,5 ч., охлаждали до комнатной температуры и добавляли в 28% водный раствор  $\text{NH}_3$  (6 мл). Смесь экстрагировали с помощью МТВЕ (3 × 20 мл) и объединенные органические слои промывали 28% водным раствором  $\text{NH}_3$  (4 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-18-(бензолсульфонил)-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]-*N*-[(*трет*-бутокси)карбонил]карбамата в виде желтого масла (80 мг, колич.), которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

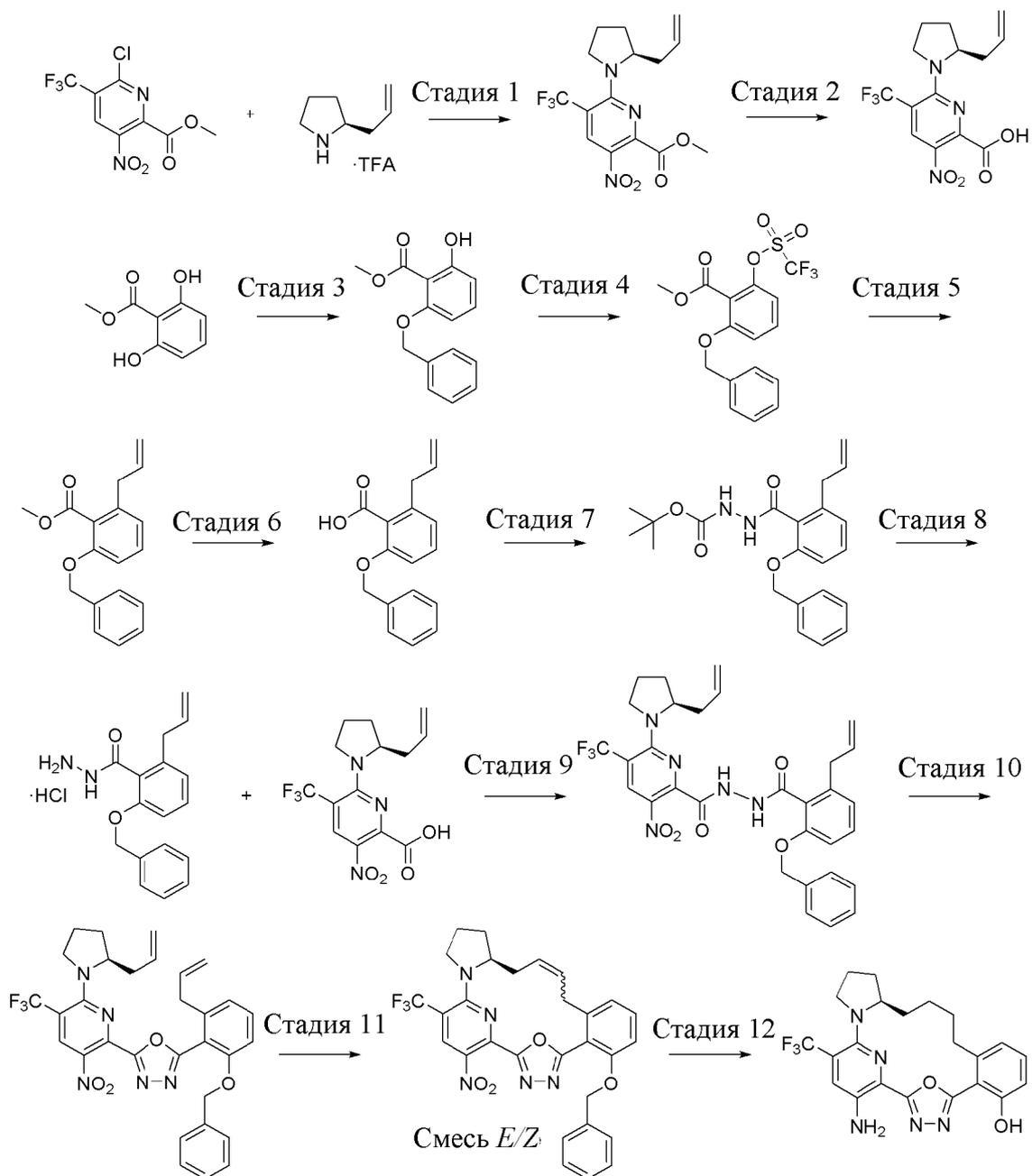
**Стадия 6. (12*R*)-20-Амино-18-(бензолсульфонил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ол (соединение 133)**



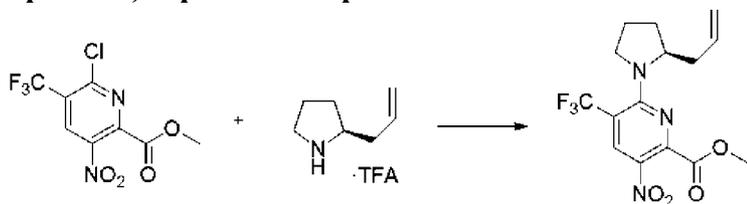
[00807] В раствор *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-18-(бензолсульфонил)-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]-*N*-[(*трет*-бутокси)карбонил]карбамата (75 мг, 0,1019 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) добавляли TFA (2,9600 г, 2 мл, 25,96 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. и концентрировали, затем совместно

выпаривали с MeOH (3 × 3 мл). Остаток разделяли между CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) и 5% водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (15 мл). Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 20 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 20% этилацетата в гептанах и продукт лиофилизировали из CH<sub>3</sub>CN (1 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) с получением (12*R*)-20-амино-18-(бензолсульфонил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ола (30 мг, 55%) в виде желтого твердого вещества и смеси диастереомеров. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,08-7,99 (m, 1H), 7,86-7,77 (m, 2H), 7,76-7,68 (m, 1H), 7,67-7,52 (m, 3H), 6,41-6,23 (m, 2H), 3,93-3,69 (m, 2H), 3,09-2,92 (m, 1H), 2,23-1,74 (m, 5H), 1,66-1,18 (m, 8H), 0,50-0,33 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 537,1658, обнаруженное 537,9 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,54 минуты (способ С LC).

**Пример 71. Получение (16*R*)-24-амино-22-(трифторметил)-26-окса-3,4,20,25-тетраазапентацикло[19.3.1.12,5.06,11.016,20]гексакоза-1(25),2,4,6(11),7,9,21,23-октаен-7-ола (соединения 134)**



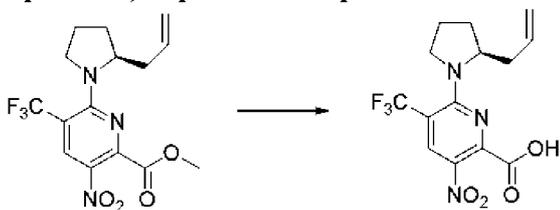
**Стадия 1. Метил-6-[(2S)-2-аллилпирролидин-1-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат**



[00808] В раствор метил-6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (1 г, 3,514 ммоль) и (2S)-2-аллилпирролидина (трифторацетатной соли) (1 г, 4,4403 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли диизопропилэтиламин (2,3002 г, 3,1 мл, 17,797 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток разбавляли

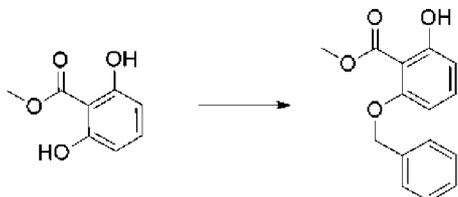
этилацетатом (50 мл) и промывали солевым раствором (2 × 25 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с градиентом от 0% до 20% этилацетата в гептанах с получением метил-6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (1.3 г, 100%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (s, 1H), 5,79-5,58 (m, 1H), 5,14-4,97 (m, 2H), 4,72-4,59 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,73-3,57 (m, 2H), 2,63-2,47 (m, 1H), 2,43-2,26 (m, 1H), 2,17-1,99 (m, 2H), 1,94-1,75 (m, 2H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -54,66 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 359,1093, обнаруженное 360,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,29 минуты (способ E LC).

**Стадия 2. 6-[(2*S*)-2-Аллилпирролидин-1-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота**



[00809] В раствор метил-6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (22 г, 61,23 ммоль) в THF (220 мл) добавляли метанол (220 мл) и воду (110 мл). Добавляли безводный гидроксид лития (21,99 г, 918,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. THF и метанол удаляли при пониженном давлении. Добавляли 3 М водный раствор HCl, пока смесь не становилась кислой, затем водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (19,7 г, 93%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 345,09363, обнаруженное 346,06 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,67 минуты (способ R LC).

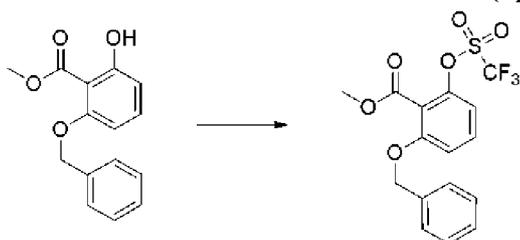
**Стадия 3. Метил-2-бензилокси-6-гидроксибензоат**



[00810] Нагревали смесь метил-2,6-дигидроксибензоата (1,68 г, 9,9913 ммоль), карбоната калия (2,76 г, 19,97 ммоль) и бромметилбензола (1,8694 г, 1,3 мл, 10,93 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) в масляной бане при 60°C в течение 23 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через целит, промывали этилацетатом и концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в делительную воронку объемом 250 мл с водой (75 мл) и небольшим количеством 1 н. водного раствора HCl (с достижением pH, составляющего от приблизительно 1 до 2) и

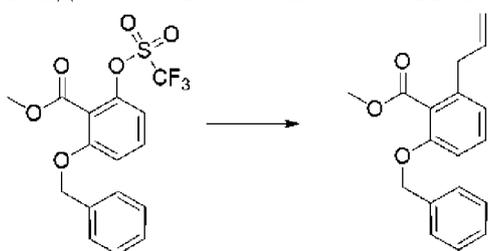
экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 100$  мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 120 г) с применением градиента от 0% до 20% этилацетата в гептанах с получением метил-2-бензилокси-6-гидроксибензоата (478 мг, 18%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  11,52 (s, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,45-7,29 (m, 4H), 6,63 (dd,  $J=8,4, 1,0$  Гц, 1H), 6,50 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,96 (s, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 258,0892, обнаруженное 257,2 ( $\text{M}-1$ )<sup>-</sup>; время удерживания: 2,06 минуты (способ E LC).

#### Стадия 4. Метил-2-бензилокси-6-(трифторметилсульфонилокси)бензоат



[00811] Медленно добавляли трифторметилсульфонилтрифторметансульфонат (7,3788 г, 4,4 мл, 26,153 ммоль) к метил-2-бензилокси-6-гидроксибензоату (5,45 г, 19,941 ммоль) и пиридину (3,2274 г, 3,3 мл, 40,802 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., затем выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM ( $3 \times 50$  мл). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 120 г) с применением градиента от 0% до 20% этилацетата в гептанах с получением метил-2-бензилокси-6-(трифторметилсульфонилокси)бензоата (7,45 г, 93%) в виде прозрачного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,47-7,29 (m, 6H), 7,05-6,89 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,94 (s, 3H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -73,76 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 390,0385, обнаруженное 413,0 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,24 минуты (способ E LC).

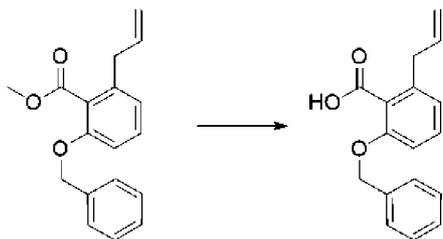
#### Стадия 5. Метил-2-аллил-6-бензилоксибензоат



[00812] В раствор тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (1,1 г, 0,9519 ммоль) и хлорида лития (2,35 г, 55,432 ммоль) в дегазированном сухом THF (35 мл) при комнатной температуре добавляли раствор метил-2-бензилокси-6-(трифторметилсульфонилокси)бензоата (7,45 г, 18,514 ммоль) в дегазированном сухом THF (25 мл) и аллил(трибутил)станнан (6,75 г, 20,385 ммоль). Полученную реакционную смесь

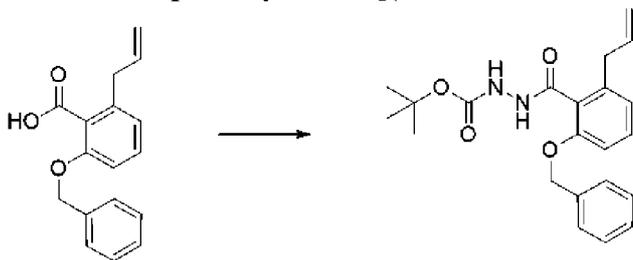
нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью МТВЕ (300 мл). Полученный раствор промывали водой (300 мл), 10% водным раствором гидроксида аммония (100 мл) и соевым раствором (200 мл). Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (120 г колонка) с применением градиента от 0% до 5% этилацетата в гептанах с получением метил-2-аллил-6-бензилоксибензоата (5,4 г, 100%) в виде прозрачного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,44-7,18 (m, 6H), 6,90-6,78 (m, 2H), 6,01-5,81 (m, 1H), 5,16-4,99 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,38 (d,  $J=6,8$  Гц, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 282,1256, обнаруженное 305,1 ( $M+\text{Na}$ ) $^+$ ; время удерживания: 2,2 минуты (способ E LC).

#### Стадия 6. 2-Аллил-6-бензилоксибензойная кислота



[00813] Добавляли раствор гидроксида калия (10,6 мл, 5 М, 53 ммоль) к метил-2-аллил-6-бензилоксибензоату (3 г, 10,626 ммоль) в THF (25 мл) и этаноле (25 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 4 дней при 50°C, затем 4 дней при 60°C. Смесь выливали в воду (250 мл) и промывали с помощью МТВЕ (2 × 100 мл). Водную фазу подкисляли до pH=2 с применением 3 н. раствора HCl и экстрагировали с помощью МТВЕ (3 × 100 мл). Органические фазы объединяли, промывали соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-аллил-6-бензилоксибензойной кислоты (2,44 г, 83%) в виде оранжевой смолы. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 268,1099, обнаруженное 269,1 ( $M+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 1,98 минуты (способ E LC).

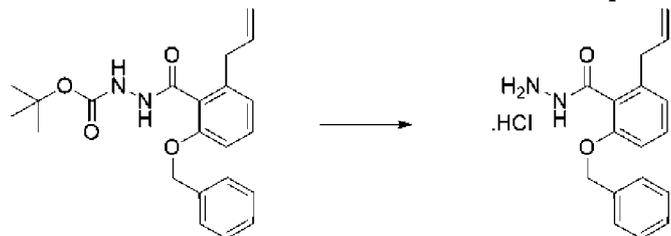
#### Стадия 7. *трет*-Бутил-*N*-[(2-аллил-6-бензилоксибензоил)амино]карбамат



[00814] В раствор 2-аллил-6-бензилоксибензойной кислоты (2,4 г, 8,945 ммоль) в DMF (25 мл) добавляли триэтиламин (1,8876 г, 2,6 мл, 18,654 ммоль) и HATU (4,75 г, 12,492 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли *трет*-бутил-*N*-аминокарбамат (1,5 г, 11,35 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл), водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органический

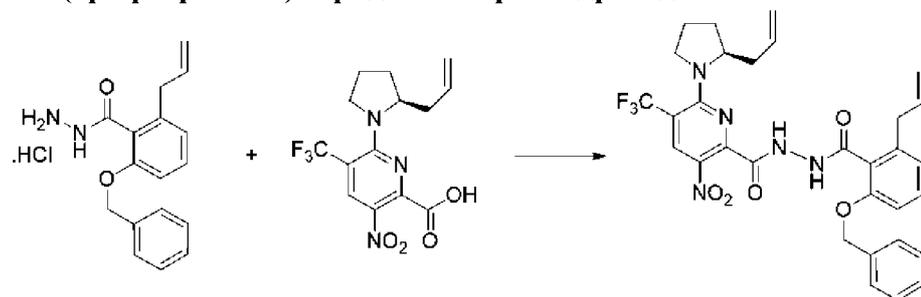
слой концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении и затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 80 г) с применением градиента от 0% до 40% этилацетата в гептанах с получением *трет*-бутил-*N*-[(2-аллил-6-бензилоксибензоил)амино]карбамата (2,89 г, 73%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,54-7,46 (m, 1H), 7,44-7,28 (m, 6H), 6,93-6,77 (m, 2H), 6,72-6,58 (m, 1H), 6,33-5,91 (m, 1H), 5,18-5,01 (m, 4H), 3,56-3,48 (m, 1H), 1,90-1,87 (m, 1H), 1,50 (d,  $J=2,3$  Гц, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 382,1893, обнаруженное 405,1 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ; время удерживания: 2,09 минуты (способ E LC).

#### Стадия 8. 2-Аллил-6-бензилоксибензогидразид (гидрохлоридная соль)



[00815] В раствор *трет*-бутил-*N*-[(2-аллил-6-бензилоксибензоил)амино]карбамата (2,89 г, 6,559 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) добавляли HCl в  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 мл, 2 М, 30 ммоль). Смесь перемешивали в течение 6 ч. при комнатной температуре. Снова добавляли HCl в  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 мл, 2 М, 10 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли гептанами (120 мл) и концентрировали. Остаток растирали в диэтиловом эфире, фильтровали и высушивали с получением в виде белого твердого вещества 2-аллил-6-бензилоксибензогидразида (гидрохлоридной соли) (2,05 г, 98%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11,40 (d,  $J=6,8$  Гц, 1H), 10,67 (br. s. 2H), 7,47-7,27 (m, 6H), 7,06-6,96 (m, 1H), 6,91-6,80 (m, 1H), 6,42-6,32 (m, 1H), 6,00-5,73 (m, 1H), 5,22-4,96 (m, 4H), 3,29 (d,  $J=6,8$  Гц, 1H), 1,83 (d,  $J=4,4$  Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 282,1368, обнаруженное 283,1 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 1,78 минуты (способ E LC).

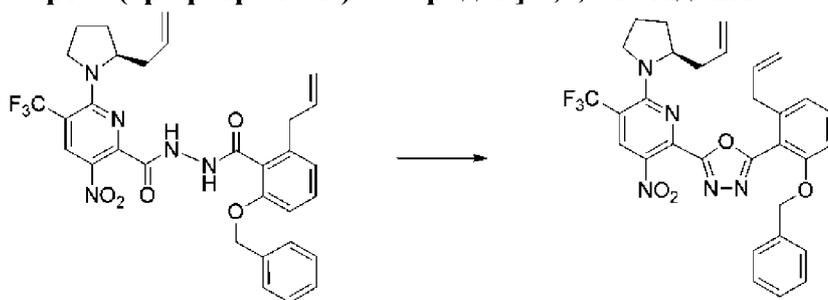
#### Стадия 9. *N*'-(2-Аллил-6-бензилоксибензоил)-6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразид



[00816] В суспензию 6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (730 мг, 2,1143 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (390 мг, 0,26 мл, 3,0727 ммоль) и DMF (188,80 мг, 0,2 мл, 2,583 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. с последующим добавлением по каплям раствора 2-аллил-6-бензилоксибензогидразида (гидрохлоридной соли) (810 мг, 2,5408 ммоль) и DIPEA (497,14

мг, 0,67 мл, 3,8466 ммоль) в дихлорметане (13 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (200 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 × 100 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 40 г) с применением градиента от 0% до 40% этилацетата в гептанах с получением *N*-(2-аллил-6-бензилоксибензоил)-6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (1,16 г, 89%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,56-9,38 (m, 1H), 8,96-8,77 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,48-7,28 (m, 5H), 7,20-6,50 (m, 3H), 6,37-5,90 (m, 1H), 5,87-5,65 (m, 1H), 5,24-4,97 (m, 5H), 4,79-4,57 (m, 1H), 3,79-3,58 (m, 2H), 3,50 (d, *J*=6,5 Гц, 1H), 2,70-2,51 (m, 1H), 2,45-2,26 (m, 1H), 2,20-1,99 (m, 2H), 1,97-1,73 (m, 4H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -54,77 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 609,2199, обнаруженное 610,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,33 минуты (способ E LC).

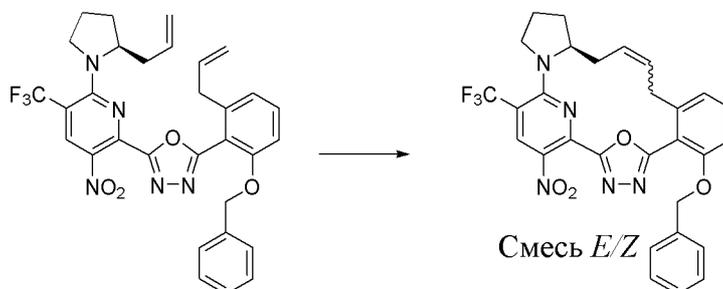
**Стадия 10. 2-(2-Аллил-6-бензилоксифенил)-5-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазол**



[00817] В раствор *N*-(2-аллил-6-бензилоксибензоил)-6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (1,16 г, 1,9029 ммоль) и диизопропилэтиламина (742 мг, 1,0 мл, 5,7411 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при 50°C добавляли порциями *n*-толуолсульфонилхлорид (381 мг, 1,9985 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 3,5 часа. Затем реакционную смесь охлаждали, концентрировали и остаток растворяли в этилацетате (125 мл). Органический слой промывали 5% водным раствором бикарбоната натрия (25 мл), водой (2 × 25 мл) и соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Летучие вещества удаляли путем выпаривания при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 40 г) с применением градиента от 0% до 20% этилацетата в гептанах с получением 2-(2-аллил-6-бензилоксифенил)-5-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазола (680 мг, 57%) в виде желтой смолы. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,69 (d, *J*=2,6 Гц, 1H), 7,38 (dd, *J*=7,9, 3,2 Гц, 1H), 7,33-7,18 (m, 5H), 7,01-6,82 (m, 2H), 6,49-6,18 (m, 1H), 5,72-5,52 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 5,08-4,91 (m, 3H), 4,71-4,58 (m, 1H), 3,76-3,58 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 1H), 2,54-2,42 (m, 1H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,15-1,98 (m, 2H), 1,93-1,73 (m, 4H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282

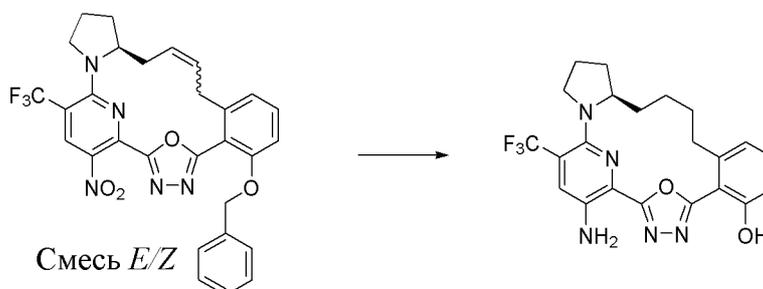
МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -54,68 (s, 3F) ppm. ESI-MS масса/заряд: расч. 591,2093, обнаруженное 592,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,61 минуты (способ E LC).

**Стадия 11. (16S)-7-(Бензилокси)-24-нитро-22-(трифторметил)-26-окса-3,4,20,25-тетраазапентацикло[19.3.1.12,5.06,11.016,20]гексакоза-1(25),2,4,6(11),7,9,13,21,23-нонаен (смесь E/Z)**



[00818] Нагревали дегазированный раствор 2-(2-аллил-6-бензилоксифенил)-5-[6-[(2S)-2-аллилпирролидин-1-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазола (300 мг, 0,5071 ммоль) в дихлорэтано (70 мл) до 50°C в атмосфере азота. Затем добавляли двумя порциями катализатор Чжана 1В (45 мг, 0,0613 ммоль) на протяжении 15 минут. Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 5 часов. Смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 12 г) с применением градиента от 0% до 40% этилацетата в гептанах с получением в виде желтого твердого вещества (16S)-7-(бензилокси)-24-нитро-22-(трифторметил)-26-окса-3,4,20,25-тетраазапентацикло[19.3.1.12,5.06,11.016,20]гексакоза-1(25),2,4,6(11),7,9,13,21,23-нонаена (смеси E/Z) (77 мг, 26%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,74-8,63 (m, 1H), 7,49-7,28 (m, 6H), 7,15-6,89 (m, 2H), 5,90-5,33 (m, 2H), 5,30-5,07 (m, 2H), 4,46-4,12 (m, 1H), 3,79-3,33 (m, 3H), 3,26-2,88 (m, 1H), 2,30-1,62 (m, 6H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  от -53,50 до -53,77 (m, 3F) ppm. Время удерживания: 2,53 минуты (способ E LC).

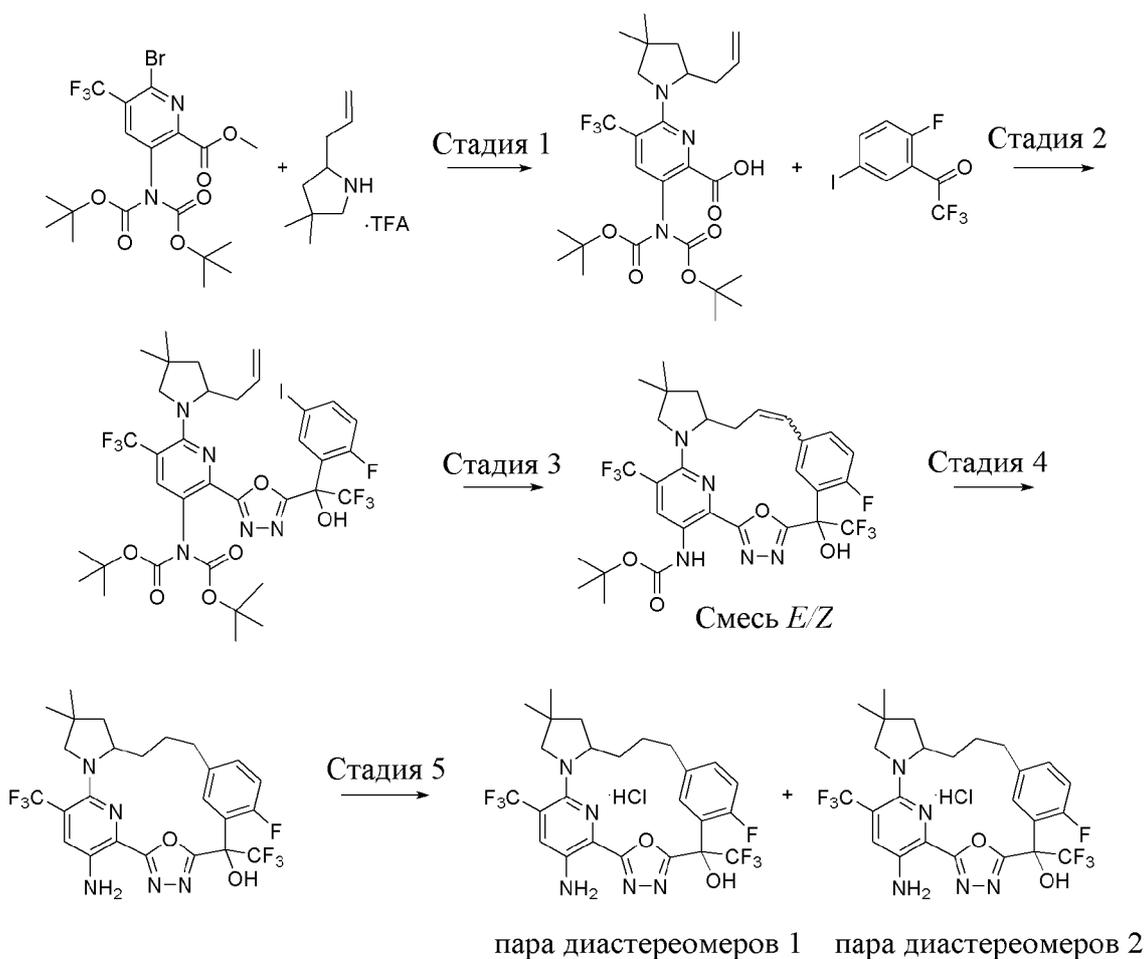
**Стадия 12. (16R)-24-Амино-22-(трифторметил)-26-окса-3,4,20,25-тетраазапентацикло[19.3.1.12,5.06,11.016,20]гексакоза-1(25),2,4,6(11),7,9,21,23-октаен-7-ол (соединение 134)**



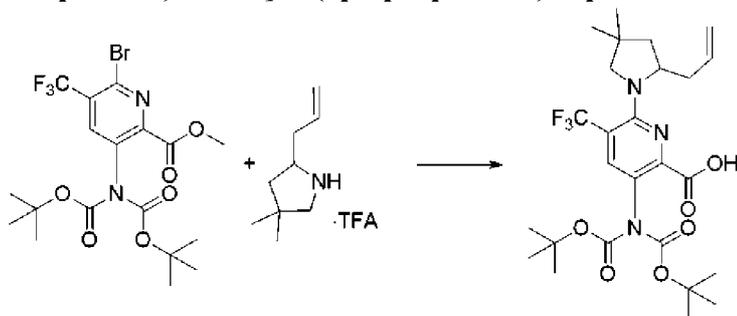
[00819] Растворили (16S)-7-(бензилокси)-24-нитро-22-(трифторметил)-26-окса-3,4,20,25-тетраазапентацикло[19.3.1.12,5.06,11.016,20]гексакоза-1(25),2,4,6(11),7,9,13,21,23-нонаен (смесь E/Z) (70 мг, 0,1242 ммоль) в метаноле (5 мл).

Смесь барботировали азотом в течение 5 мин. и затем добавляли палладий на угле (влажность 10%, 30 мг, 0,0141 ммоль). Полученную смесь барботировали водородом из баллона в течение 5 мин. и затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (25 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 12 г) с применением градиента от 0% до 20% этилацетата в гептанах с получением (16*R*)-24-амино-22-(трифторметил)-26-окса-3,4,20,25-тетраазапентацикло[19.3.1.12,5.06,11.016,20]гексакоза-1(25),2,4,6(11),7,9,21,23-октаен-7-ола (43 мг, 74%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6) δ 10,46 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,45-7,31 (m, 1H), 7,01-6,86 (m, 2H), 6,16 (s, 2H), 4,24-4,05 (m, 1H), 3,61-3,50 (m, 1H), 3,21-3,06 (m, 2H), 2,42-2,30 (m, 2H), 2,28-2,11 (m, 2H), 1,98-1,81 (m, 1H), 1,74-1,45 (m, 5H), 1,12-0,99 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, DMSO-*d*6) δ -55,68 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 445,1726, обнаруженное 446,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 4,35 минуты (способ С LC).

**Пример 72. Получение 23-амино-8-фтор-17,17-диметил-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ола (пары диастереомеров 1) (гидрохлоридной соли) (соединения 135) и 23-амино-8-фтор-17,17-диметил-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ола (пары диастереомеров 2) (гидрохлоридной соли) (соединения 136)**



**Стадия 1. 6-(2-Аллил-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-[бис(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота**

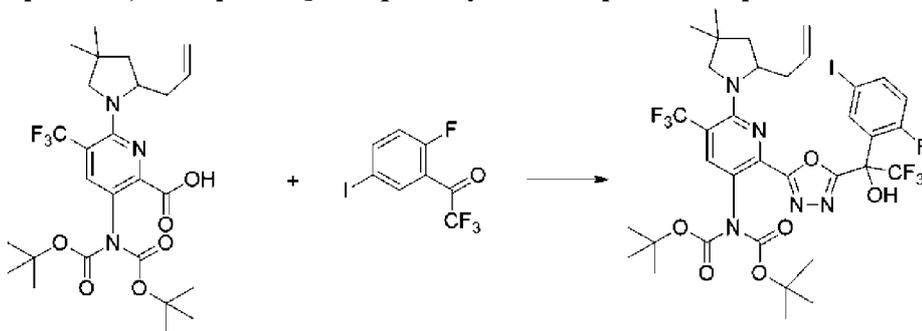


[00820] В герметизированном флаконе для микроволновой обработки объемом 5 мл объединяли метил-3-[бис(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-6-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (1,2 г, 2,403 ммоль) и 2-аллил-4,4-диметилпирролидин (трифторацетатную соль) (876 мг, 3,459 ммоль) и DIEA (2 мл, 11,48 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) и смесь нагревали при 70°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли. Полученный коричневый остаток растворяли в этилацетате и промывали насыщенным раствором хлорида аммония, затем соевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Полученный коричневый остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 100%

гексанов до 50% этилацетата в гексанах с получением метил-6-(2-аллил-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (830 мг, 62%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 557,27124, обнаруженное 558,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,8 минуты (способ R LC).

[00821] Материал, описанный выше, метил-6-(2-аллил-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат, растворяли в смеси 1:1 THF (4 мл) и MeOH (4 мл) и добавляли LiOH (8 мл, 1 М, 8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. THF и MeOH удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (5 мл) и полученную смесь охлаждали до 0°C. Раствор подкисляли с помощью HCl (8 мл, 1 М, 8 ммоль) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-(2-аллил-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (530 мг, 41%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 543,2556, обнаруженное 444,2 (M-100 (Вос))<sup>+</sup>; время удерживания: 0,8 минуты (способ R LC).

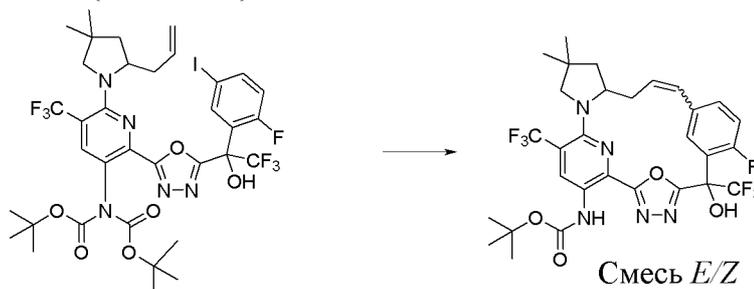
**Стадия 2. *трет*-Бутил-*N*-[6-(2-аллил-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-2-[5-[2,2,2-трифтор-1-(2-фтор-5-йодфенил)-1-гидроксиэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамат**



[00822] В перемешиваемый раствор 6-(2-аллил-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (500 мг, 0,9198 ммоль) и 2,2,2-трифтор-1-(2-фтор-5-йодфенил)этанона (457 мг, 1,437 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли (*N*-изоцианоимино)трифенилфосфоран (432 мг, 1,429 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали водой и солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный коричневый остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением плавного градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением *трет*-бутил-*N*-[6-(2-аллил-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-2-[5-[2,2,2-трифтор-1-(2-фтор-5-йодфенил)-1-гидроксиэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата (512 мг, 63%) в виде ярко-желтого вязкого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,52 (d, *J*=21,6 Гц, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,21 (td, *J*=7,4, 2,3 Гц, 1H), 7,78 (tdd, *J*=8,6, 4,6, 2,3 Гц, 1H),

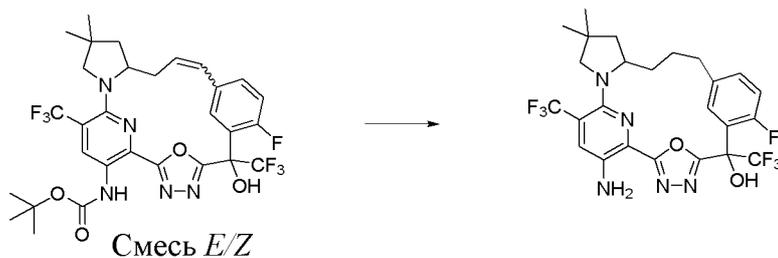
6,85 (td,  $J=11,6, 8,7$  Гц, 1H), 5,63-5,41 (m, 1H), 4,97-4,80 (m, 2H), 4,52-4,37 (m, 2H), 3,37 (d,  $J=10,2$  Гц, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,54-2,35 (m, 1H), 2,12 (dq,  $J=21,7, 7,6$  Гц, 1H), 1,75 (dd,  $J=12,4, 6,9$  Гц, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,53 (s, 9H), 1,11 (d,  $J=3,9$  Гц, 3H), 0,85 (d,  $J=5,8$  Гц, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 885,18335, обнаруженное 786,1 ( $M-100$  (Вос))<sup>+</sup>; время удерживания: 2,03 и 2,06, диастереомерная смесь (способ М LC).

**Стадия 3. *трет*-Бутил-*N*-[8-фтор-6-гидрокси-17,17-диметил-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-23-ил]карбамат (смесь *E/Z*)**



[00823] В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-*N*-[6-(2-аллил-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-2-[5-[2,2,2-трифтор-1-(2-фтор-5-йодфенил)-1-гидроксиэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата (500 мг, 0,5646 ммоль) в ацетонитриле (80 мл) добавляли ацетат палладия(II) (18 мг, 0,08017 ммоль) и трис(*о*-толил)фосфин (47 мг, 0,1544 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (500 мкл, 3,587 ммоль) и раствор барботировали с помощью  $N_2$  в течение 1 мин., затем нагревали при 80°C в течение 22 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали до объема, составляющего приблизительно 5 мл, и фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Полученный коричневый остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением плавного градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением *трет*-бутил-*N*-[8-фтор-6-гидрокси-17,17-диметил-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-23-ил]карбамата (смеси *E/Z*) (216 мг, 58%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 657,2186, обнаруженное 658,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,93 минуты (способ М LC).

**Стадия 4. 23-Амино-8-фтор-17,17-диметил-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ол**



[00824] В раствор *трет*-бутил-*N*-[8-фтор-6-гидрокси-17,17-диметил-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-23-ил]карбамата (смеси *E/Z*) (500 мг, 0,7604 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли Pd/C (157 мг, 10% вес/вес, 0.1475 ммоль) в колбе, оснащенной баллоном с H<sub>2</sub> с применением 3-стороннего соединительного элемента. Сосуд три раза подвергали действию вакуума и обратно заполняли газообразным азотом, затем *подвергали* действию вакуума. Заполняли колбу газообразным водородом, затем перемешивали смесь в течение 15 часов. Три раза подвергали действию вакуума и обратно заполняли газообразным азотом, затем разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и полученный осадок растворяли в предварительно полученном растворе TFA (2 мл, 25,96 ммоль) и дихлорметане (6 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно 1 ч. Растворители удаляли и остаток очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 50% до 99% ацетонитрила в воде (+5 мМ HCl) на протяжении 15,0 минуты, что обеспечивало получение 23-амино-8-фтор-17,17-диметил-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ола (127 мг, 30%) в виде желтого твердого вещества и смеси 4 стереоизомеров. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 559,1818, обнаруженное 560,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,91 минуты (способ JLC).

**Стадия 5. 23-Амино-8-фтор-17,17-диметил-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ол (пара диастереомеров 1) (гидрохлоридная соль) (соединение 135) и 23-амино-8-фтор-17,17-диметил-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ол (пара диастереомеров 2) (гидрохлоридная соль) (соединение 136)**

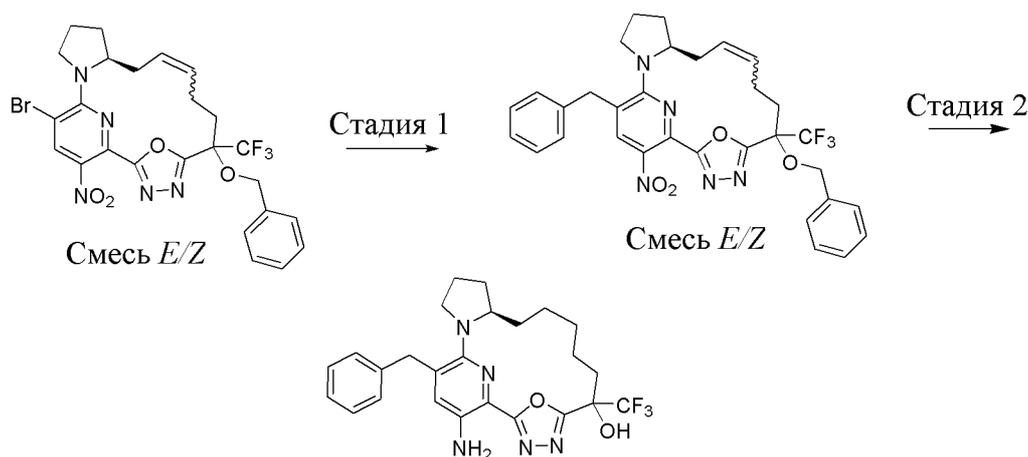


[00825] Очищали 23-амино-8-фтор-17,17-диметил-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ол (80 мг, 0,143 ммоль) с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 40% до 85% ацетонитрила в воде (+5 mM HCl) на протяжении 30 минут, что обеспечивало разделение двух пар диастереомеров.

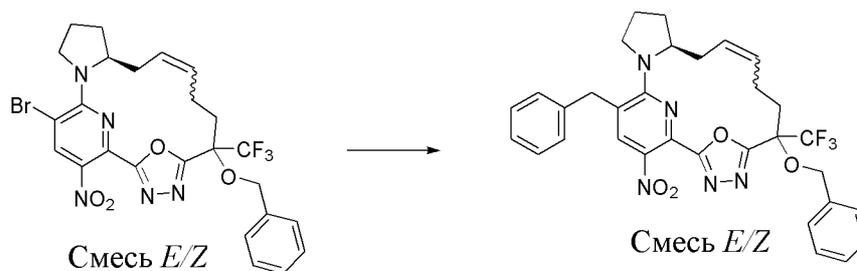
[00826] Первую элюируемую пару диастереомеров выделяли в виде желтого твердого вещества, 23-амино-8-фтор-17,17-диметил-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ола (пары диастереомеров 1) (гидрохлоридной соли) (1,8 мг, 4%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 559,1818, обнаруженное 560,5 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,79 минуты (способ J LC).

[00827] Вторую элюируемую пару диастереомеров выделяли в виде желтого твердого вещества, 23-амино-8-фтор-17,17-диметил-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,20,22-октаен-6-ола (пары диастереомеров 2) (гидрохлоридной соли) (3,2 мг, 8%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,53 (s, 1H), 7,73 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,30 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 7,13 (dd, *J*=12,6, 8,4 Гц, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,22-4,11 (m, 1H), 3,28 (s, 1H), 2,88 (t, *J*=12,1 Гц, 2H), 2,58 (s, 1H), 2,11 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 1,88 (dd, *J*=12,0, 6,2 Гц, 1H), 1,72 (d, *J*=32,5 Гц, 2H), 1,46 (t, *J*=11,5 Гц, 1H), 1,10 (s, 3H), 0,96-0,86 (m, 1H), 0,83 (s, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 559,1818, обнаруженное 560,11 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,85 минуты (способ J LC).

**Пример 73. Получение (12*R*)-20-амино-18-бензил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (соединения 137)**

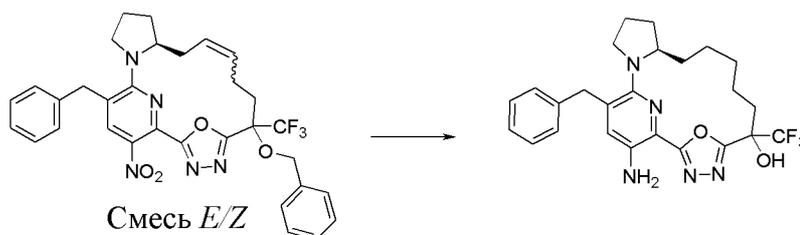


**Стадия 1. (12*S*)-18-Бензил-6-(бензилокси)-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен (смесь *E/Z*)**



[00828] Дегазировали раствор (12*S*)-6-(бензилокси)-18-бром-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (55 мг, 0,0925 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) путем барботирования азота в течение 15 минут. Добавляли 2-бензил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (60 мг, 0,2751 ммоль) и комплекс хлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) с дихлорметаном (12 мг, 0,0147 ммоль) с последующим добавлением дегазированного водного раствора карбоната цезия (120 мкл, 2 М, 0,24 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали в течение ночи при 90°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом (15 мл) и фильтровали через слой целита с промыванием этилацетатом (2 × 15 мл). Фильтрат высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученную смесь очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 0% до 95% ацетонитрила в вода (+0,1% муравьиной кислоты), что обеспечивало получение (12*S*)-18-бензил-6-(бензилокси)-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (50 мг, 89%) в виде коричневой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,03 (s, 1H), 7,48-7,28 (m, 8H), 7,08 (d, *J*=6,8 Гц, 2H), 5,66-5,35 (m, 2H), 5,33-5,14 (m, 1H), 5,03-4,89 (m, 1H), 4,29-4,16 (m, 2H), 4,13-4,02 (m, 1H), 3,83-3,59 (m, 2H), 3,48-3,23 (m, 1H), 2,54-2,21 (m, 2H), 2,19-1,90 (m, 4H), 1,84-1,60 (m, 2H), 1,55-1,43 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -73,02 (s, 3F), -73,54 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 605,225, обнаруженное 606,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,65 минуты (способ E LC).

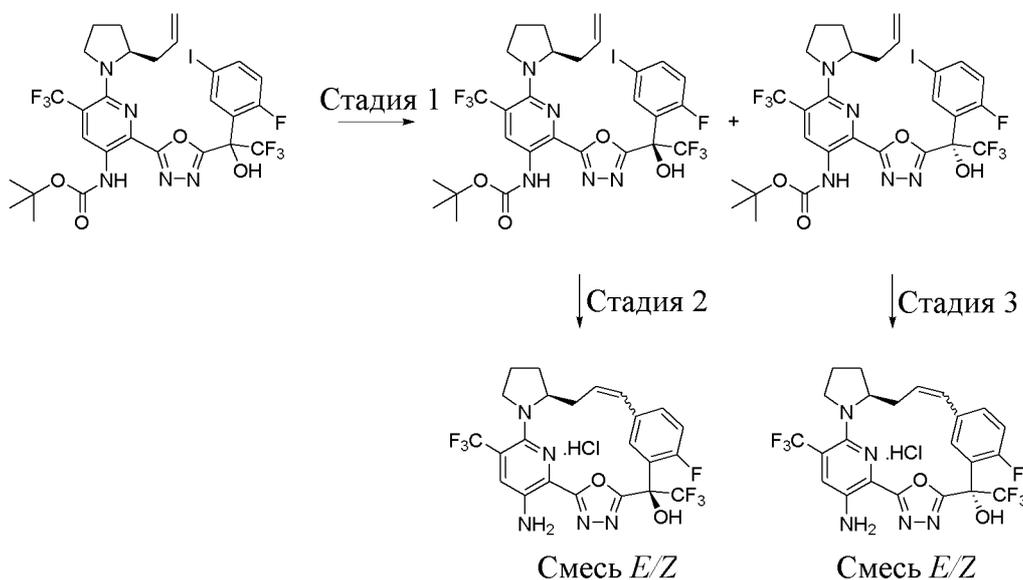
**Стадия 2. (12*R*)-20-Амино-18-бензил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (соединение 137)**



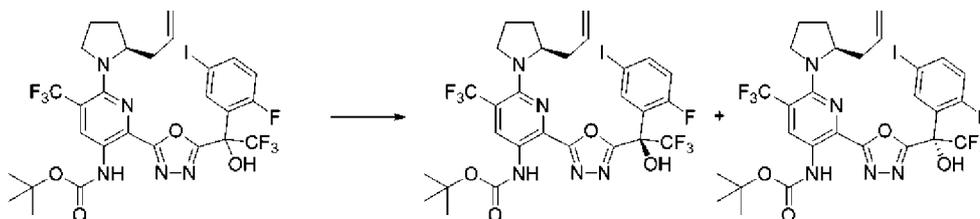
[00829] Барботировали раствор (12*S*)-18-бензил-6-(бензилокси)-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (50 мг, 0,0826 ммоль) в метаноле (5 мл) азотом в

течение 5 минут и затем добавляли палладий на угле (88 мг, 5% вес/вес, 0,0413 ммоль). Затем барботировали водород из баллона через реакционную смесь в течение 5 минут и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита, промывали метанолом (25 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 5% до 95% ацетонитрила в воде (+0,1% муравьиной кислоты) с получением (12*R*)-20-амино-18-бензил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (21 мг, 52%) в виде желтого твердого вещества и смеси диастереомеров. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,35-7,19 (m, 3H), 7,09 (d, *J*=6,5 Гц, 2H), 6,61 (br. s., 1H), 5,52-4,38 (m, 2H), 4,18-3,78 (m, 3H), 3,75-3,57 (m, 1H), 3,27-3,01 (m, 1H), 2,62-2,22 (m, 2H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,04-1,80 (m, 2H), 1,78-1,29 (m, 9H), 1,04-0,63 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 487,2195, обнаруженное 488,2 (M+)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,79 минуты (способ С LC).

**Пример 74. Получение (6*R*,15*S*)-23-амино-8-фтор-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетразапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-6-ола (смеси *E/Z*) (гидрохлоридной соли) (соединения 138) и (6*S*,15*S*)-23-амино-8-фтор-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетразапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-6-ола (смеси *E/Z*) (гидрохлоридной соли) (соединения 139)**



**Стадия 1.** *трет*-Бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-(2-фтор-5-йодфенил)-1-гидроксиэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат и *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-(2-фтор-5-йодфенил)-1-гидроксиэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат

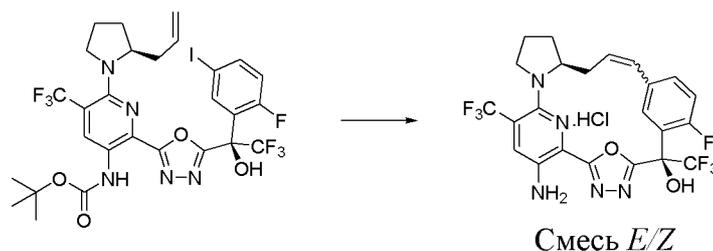


[00830] Растворяли *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[2,2,2-трифтор-1-(2-фтор-5-йодфенил)-1-гидроксиэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат (200 мг, 0,264 ммоль) в метаноле (6 мл) и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением колонки C<sub>18</sub> и градиента от 70% до 99% ацетонитрила в воде (+5 mM HCl) на протяжении 20 минут с получением двух диастереомерных продуктов.

[00831] Первый элюируемый диастереомер выделяли в виде желтого твердого вещества, *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-(2-фтор-5-йодфенил)-1-гидроксиэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (78 мг, 78%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,38 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,18 (dd, *J*=7,1, 2,3 Гц, 1H), 7,96 (ddd, *J*=8,6, 4,6, 2,3 Гц, 1H), 7,15 (dd, *J*=11,4, 8,6 Гц, 1H), 5,40 (ddt, *J*=14,3, 10,9, 7,2 Гц, 1H), 5,01-4,86 (m, 2H), 4,34 (d, *J*=4,4 Гц, 1H), 4,04 (dt, *J*=11,0, 8,4 Гц, 1H), 3,77 (m, *J*=6,1, 4,2 Гц, 1H), 3,53 (q, *J*=8,0, 7,2 Гц, 1H), 3,44 (qd, *J*=7,0, 5,0 Гц, 1H), 2,03-1,88 (m, 2H), 1,73-1,58 (m, 2H), 1,49 (s, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 757,0996, обнаруженное 758,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,96 минуты (способ М LC).

[00832] Второй элюируемый диастереомер выделяли в виде желтого твердого вещества, *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-(2-фтор-5-йодфенил)-1-гидроксиэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (67 мг, 60%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,45 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,18 (dd, *J*=7,1, 2,3 Гц, 1H), 7,91 (ddd, *J*=8,7, 4,6, 2,3 Гц, 1H), 7,07 (dd, *J*=11,4, 8,6 Гц, 1H), 5,37 (ddt, *J*=17,2, 10,2, 7,1 Гц, 1H), 4,90-4,77 (m, 2H), 4,34 (t, *J*=5,1 Гц, 1H), 4,26-4,11 (m, 1H), 3,53 (q, *J*=9,0 Гц, 1H), 3,44 (qd, *J*=7,0, 5,0 Гц, 2H), 2,36-2,27 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,76-1,52 (m, 2H), 1,49 (s, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 757,0996, обнаруженное 758,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,98 минуты (способ М LC).

**Стадия 2. (6*R*,15*S*)-23-Амино-8-фтор-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетразапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-6-ол (смесь *E/Z*) (гидрохлоридная соль) (соединение 138)**

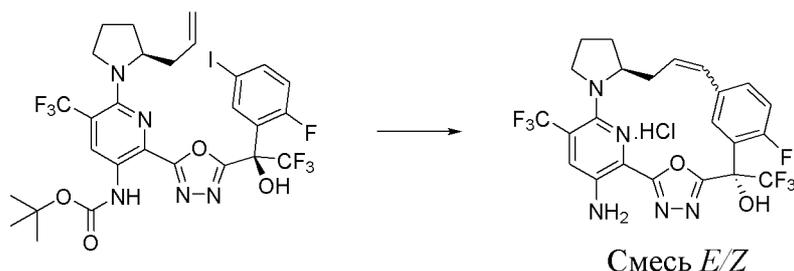


[00833] Часть А. В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-(2-фтор-5-йодфенил)-1-гидроксиэтил]-

1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (180 мг, 0,2376 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) добавляли ацетат палладия(II) (5,947 мг, 0,02649 ммоль) с последующим добавлением трис(*o*-толил)фосфина (18 мг, 0,05914 ммоль) и триэтиламина (300 мкл, 1,251 ммоль) и раствор барботировали с помощью N<sub>2</sub> в течение 2 мин., затем нагревали при 80°C в течение 22 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали до объема, составляющего приблизительно 5 мл, и полученный коричневый остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением плавного градиента от 100% гексанов до 50% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-[(6*R*,15*S*)-8-фтор-6-гидрокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-23-ил]карбамата (смеси *E/Z*) (87 мг, 58%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 629,1873, обнаруженное 630,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,68 минуты (способ M LC).

[00834] Часть В. Растворяли *трет*-бутил-*N*-[(6*R*,15*S*)-8-фтор-6-гидрокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-23-ил]карбамат (смесь *E/Z*) (25 мг, 0,03971 ммоль) в предварительно полученном растворе TFA (100 мкл, 1,298 ммоль) и дихлорметане (400 мкл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно 1 ч. Растворители удаляли и остаток очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 0% до 99% ацетонитрила в воде (+5 mM HCl) на протяжении 15 минут с получением (6*R*,15*S*)-23-амино-8-фтор-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-6-ола (смеси *E/Z*) (гидрохлоридной соли) (8,2 мг, 36%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,63 (s, 1H), 8,15-8,04 (m, 1H), 7,76 (d, *J*=27,5 Гц, 1H), 7,33 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 7,23 (ddd, *J*=25,4, 12,6, 8,4 Гц, 1H), 6,53 (d, *J*=12,1 Гц, 0,5 H), 6,39 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,83 (td, *J*=12,1, 5,2 Гц, 0,5 H), 5,71-5,54 (m, 1H), 4,66 (d, *J*=10,0 Гц, 0,5 H), 3,99 (t, *J*=5,4 Гц, 0,5 H), 3,63 (tt, *J*=17,3, 7,8 Гц, 2H), 3,23 (dd, *J*=16,5, 8,5 Гц, 2H), 2,26-2,12 (m, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,71 (t, *J*=10,7 Гц, 1H), 1,58 (s, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 529,1349, обнаруженное 530,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,78 минуты (способ J LC).

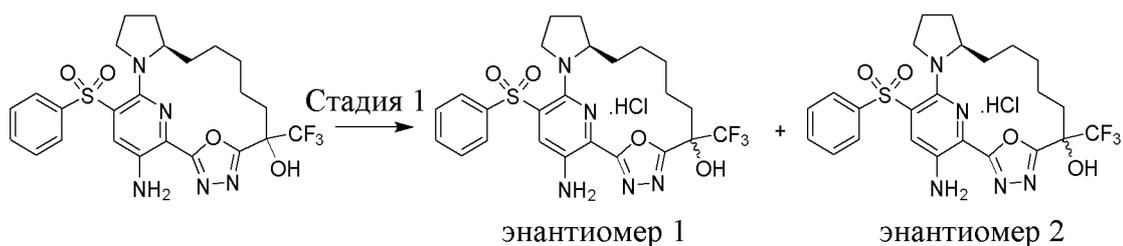
**Стадия 3. (6*S*,15*S*)-23-Амино-8-фтор-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-6-ол (смесь *E/Z*) (гидрохлоридная соль) (соединение 139)**



[00835] Часть А. В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-2-[5-[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-(2-фтор-5-йодфенил)-1-гидроксиэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (180 мг, 0,2376 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) добавляли ацетат палладия(II) (8 мг, 0,03563 ммоль) с последующим добавлением трис(*о*-толил)фосфина (17 мг, 0,05585 ммоль) и триэтиламина (200 мкл, 0,435 ммоль) и раствор барботировали с помощью N<sub>2</sub> в течение 2 мин., затем нагревали при 80°C в течение 22 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали до объема, составляющего приблизительно 5 мл, и полученный коричневый остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением плавного градиента от 100% гексанов до 50% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-[(6*S*,15*S*)-8-фтор-6-гидрокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-23-ил]карбамата (смеси *E/Z*) (84 мг, 56%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 629,1873, обнаруженное 630,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,68 минуты (способ MLC).

[00836] Часть В. Растворяли *трет*-бутил-*N*-[(6*S*,15*S*)-8-фтор-6-гидрокси-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-23-ил]карбамат (смесь *E/Z*) (25 мг, 0,03971 ммоль) в предварительно полученном растворе TFA (100 мкл, 1,298 ммоль) и дихлорметане (400 мкл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно 1 ч. Растворители удаляли и остаток очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 0% до 99% ацетонитрила в воде (+5 mM HCl) на протяжении 15 минут с получением (6*S*,15*S*)-23-амино-8-фтор-6,21-бис(трифторметил)-26-окса-3,4,19,24-тетраазапентацикло[18.3.1.12,5.17,11.015,19]гексакоза-1(24),2,4,7(25),8,10,12,20,22-нонаен-6-ола (смеси *E/Z*) (гидрохлоридной соли) (6,2 мг, 28%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,64 (s, 1H), 7,91 (dd, *J*=7,8, 2,2 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,30 (ddd, *J*=8,3, 4,4, 2,3 Гц, 1H), 7,13 (dd, *J*=12,5, 8,3 Гц, 1H), 6,29 (s, 2H), 5,85-5,77 (m, 1H), 5,71 (dd, *J*=16,1, 4,2 Гц, 1H), 4,54-4,34 (m, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 2H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,92 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 1,84-1,63 (m, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 529,1349, обнаруженное 530,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,78 минуты (способ JLC).

**Пример 75. Получение (12*R*)-20-амино-18-(бензолсульфонил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (гидрохлоридной соли) (соединения 140) и (12*R*)-20-амино-18-(бензолсульфонил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (гидрохлоридной соли) (соединения 141)**



**Стадия 1. (12*R*)-20-Амино-18-(бензолсульфонил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (гидрохлоридная соль) (соединение 140) и (12*R*)-20-амино-18-(бензолсульфонил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (гидрохлоридная соль) (соединение 141)**



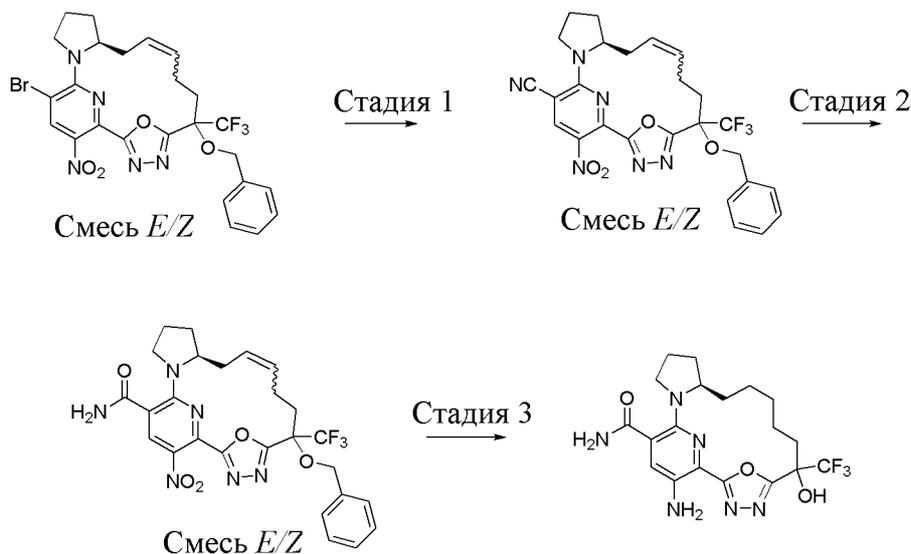
[00837] Растворяли (12*R*)-20-амино-18-(бензолсульфонил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ол (17 мг, 0,03162 ммоль) в MeOH (2 мл) и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 30% до 99% ацетонитрила в воде (+5 mM HCl) на протяжении 30 минут, что обеспечивало получение двух диастереомерных продуктов.

[00838] Первый элюируемый диастереомер выделяли в виде оранжевого аморфного твердого вещества, (12*R*)-20-амино-18-(бензолсульфонил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (гидрохлоридной соли) (7,2 мг, 79%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 8,04 (s, 1H), 7,81 (d, *J*=7,8 Гц, 2H), 7,72 (t, *J*=7,4 Гц, 1H), 7,60 (t, *J*=7,6 Гц, 2H), 3,89-3,76 (m, 2H), 2,98 (dt, *J*=9,1, 4,5 Гц, 1H), 2,20 (q, *J*=7,0, 6,5 Гц, 1H), 2,03 (q, *J*=8,5, 8,0 Гц, 2H), 1,91-1,76 (m, 2H), 1,60 (dddd, *J*=36,7, 29,0, 14,5, 7,0 Гц, 3H), 1,42-1,33 (m, 2H), 1,26 (h, *J*=9,5, 8,2 Гц, 3H), 0,42 (dp, *J*=10,7, 5,2 Гц, 1H) ppm. Три способных к обмену протона не наблюдали. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 537,1658, обнаруженное 538,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,37 минуты (способ J LC).

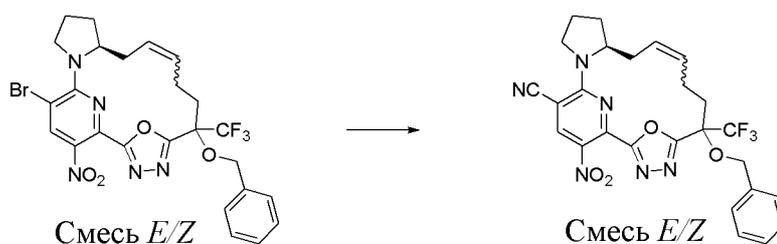
[00839] Второй элюируемый диастереомер выделяли в виде оранжевого аморфного твердого вещества, (12*R*)-20-амино-18-(бензолсульфонил)-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (гидрохлоридной соли) (7,4 мг, 82%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 8,02 (s, 1H), 7,81 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 7,72 (t, *J*=7,4 Гц, 1H), 7,61 (t, *J*=7,6 Гц, 2H), 3,76 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 3,02 (td, *J*=9,1, 3,7 Гц, 1H), 2,18 (t, *J*=12,1 Гц, 1H), 2,09 (t, *J*=5,7 Гц, 1H), 1,99 (d, *J*=10,2

Гц, 2H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,59 (q,  $J=10,0$  Гц, 1H), 1,41 (ddd,  $J=29,4, 23,4, 7,4$  Гц, 6H), 1,26 (dd,  $J=12,1, 4,0$  Гц, 1H), 0,42 (d,  $J=11,4$  Гц, 1H) ppm. Три способных к обмену протона не наблюдали. ESI-MS масса/заряд: расч. 537,1658, обнаруженное 538,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,48 минуты (способ J LC).

**Пример 76. Получение (12*R*)-20-амино-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-18-карбоксамид (соединения 142)**



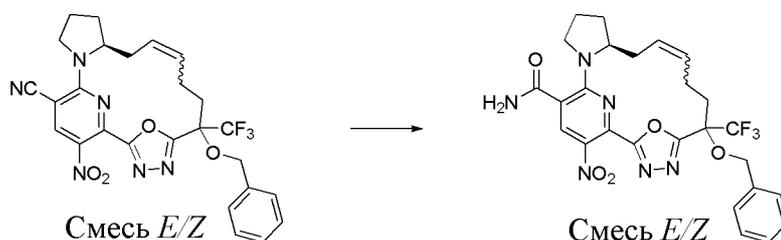
**Стадия 1. (12*S*)-6-(Бензилокси)-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-18-карбонитрил (смесь *E/Z*)**



[00840] Дегазировали раствор (12*S*)-6-(бензилокси)-18-бром-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (330 мг, 0,5496 ммоль) в DMF (5 мл) во флаконе для микроволновой обработки азотом в течение 5 минут и добавляли цианомедь (349 мг, 3,8967 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (25 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 × 30 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 24 г) с применением градиента от 0%

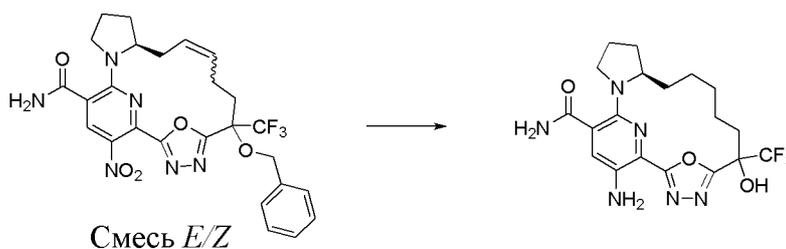
до 25% этилацетата в гептанах с получением (12*S*)-6-(бензилокси)-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-18-карбонитрила (смеси *E/Z*) (182 мг, 61%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,62 (s, 1H), 7,46-7,27 (m, 5H), 5,71-5,34 (m, 2H), 5,30-5,16 (m, 1H), 5,08-4,87 (m, 1H), 4,30-3,89 (m, 3H), 3,39-3,10 (m, 1H), 2,57-1,84 (m, 8H), 1,79-1,46 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -73,07 (s, 3F), -73,59 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 540,1733, обнаруженное 541,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,44 минуты (способ E LC).

**Стадия 2. (12*S*)-6-(Бензилокси)-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-18-карбоксамид (смесь *E/Z*)**



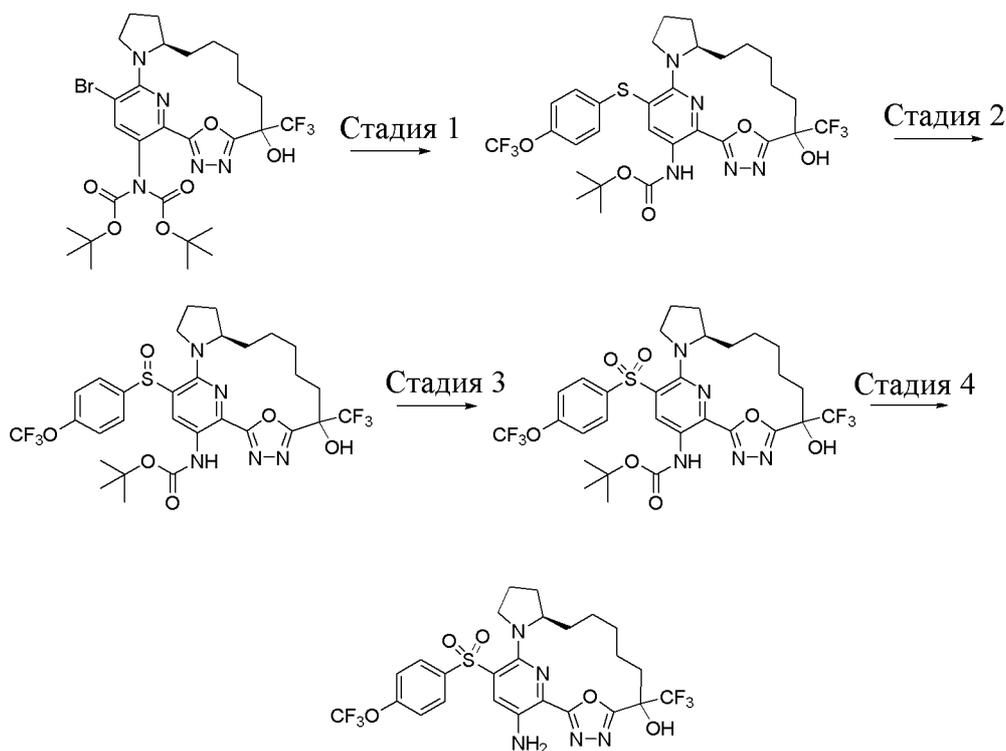
[00841] В раствор (12*S*)-6-(бензилокси)-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-18-карбонитрила (смеси *E/Z*) (50 мг, 0,0925 ммоль) в EtOH (4,5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли катализатор Гаффара-Паркинса (PtHiPMe<sub>2</sub>OH) (2 мг, 0,0047 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 4 часов и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 4 г) с применением градиента от 0% до 60% этилацетата в гептанах, что обеспечивало получение (12*S*)-6-(бензилокси)-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-18-карбоксамид (смеси *E/Z*) (32 мг, 62%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,44-8,27 (m, 1H), 7,52-7,20 (m, 5H), 6,89-6,60 (m, 1H), 5,76 (br. s., 1H), 5,64-5,31 (m, 2H), 5,28-5,09 (m, 1H), 5,01-4,81 (m, 1H), 3,99 (d, *J*=6,8 Гц, 1H), 3,83-3,57 (m, 1H), 3,52-3,14 (m, 2H), 2,64-1,68 (m, 8H), 1,16-0,98 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -72,96 (br. s., 3F), -73,46 (br. s., 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 558,18384, обнаруженное 559,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,21 минуты (способ E LC).

**Стадия 3. (12*R*)-20-Амино-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-18-карбоксамид (соединение 142)**

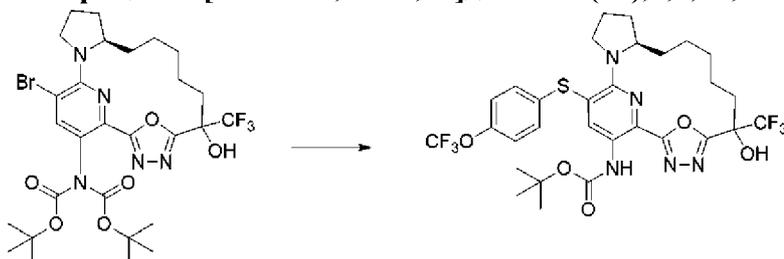


[00842] Помещали раствор (12*S*)-6-(бензилокси)-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен-18-карбоксамид (смеси *E/Z*) (32 мг, 0,0573 ммоль) в метаноле (5 мл) в атмосферу азота и добавляли палладий на угле (30 мг, 5% вес/вес, 0,0141 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 12 г) с применением градиента от 40% до 100% этилацетата в гептанах. Остаток дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 30% до 50% ацетонитрила в воде (+10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) на протяжении 19 минут с получением (12*R*)-20-амино-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-18-карбоксамид (11 мг, 43%) в виде желтого твердого вещества и смеси диастереомеров. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,63-7,37 (m, 1H), 6,97-6,59 (m, 1H), 6,28-5,82 (m, 1H), 5,08 (br. s., 2H), 4,52-4,11 (m, 1H), 4,04-3,80 (m, 1H), 3,79-3,56 (m, 1H), 3,13-2,86 (m, 1H), 2,75-1,32 (m, 12H), 1,18-0,77 (m, 2H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -77,35 (br. s., 3F, минорный диастереомер), -80,65 (s, 3F, основной диастереомер) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 440,17838, обнаруженное 441,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,72 минуты (способ C LC).

**Пример 77. Получение (12*R*)-20-амино-18-[4-(трифторметокси)бензолсульфонил]-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ола (соединения 143)**



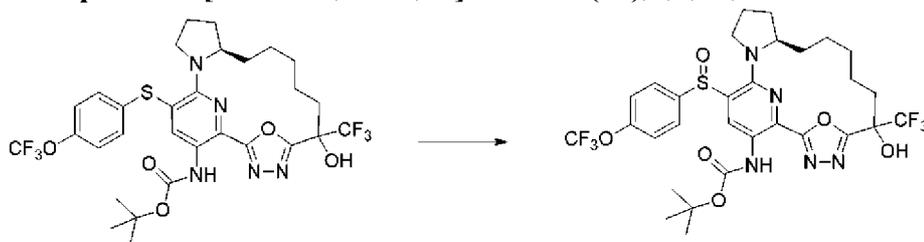
**Стадия 1. *трет*-Бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-18-{4-(трифторметокси)фенил}сульфанил]-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамат**



[00843] В раствор *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-18-бром-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]-*N*-[(*трет*-бутокси)карбонил]карбамата (100 мг, 0,1478 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли карбонат цезия (100 мг, 0,3069 ммоль) и смесь дегазировали азотом в течение 10 минут. Добавляли 4-(трифторметокси)бензолтиол (70 мг, 0,3605 ммоль) в реакционную смесь и смесь снова дегазировали азотом в течение 5 минут. В реакционную смесь добавляли Xantphos (18 мг, 0,0311 ммоль) с последующим добавлением Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (14 мг, 0,0153 ммоль), затем ее дегазировали азотом в течение 2 минут и смесь нагревали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (25 мл). Данную смесь экстрагировали дихлорметаном (2 × 25 мл) и объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 10% этилацетата в гептанах. Остаток дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 5% до 100%

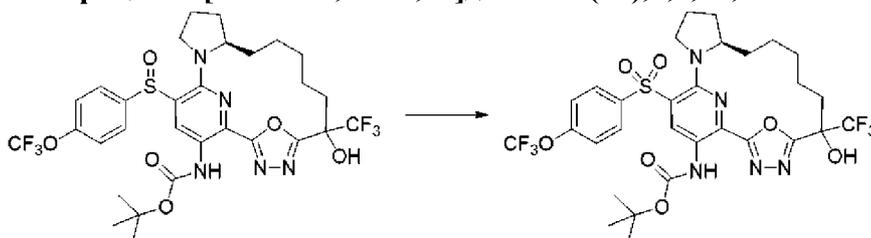
ацетонитрила в воде (+0,1% муравьиной кислоты) на протяжении 30 минут с получением *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-18-{4-(трифторметокси)фенил}сульфанил]-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамата (48 мг, 47%) в виде желтой пены. Время удерживания: 2,97 минуты (способ W LC).

**Стадия 2. *трет*-Бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-18-[4-(трифторметокси)бензолсульфинил]-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамат**



[00844] В раствор *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-18-{4-(трифторметокси)фенил}сульфанил]-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамата (20 мг, 0,029 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли 3-хлорпербензойную кислоту (7 мг, 0,0312 ммоль) при 0°C в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали при 0°C в атмосфере азота в течение 1 часа. Смесь гасили водным раствором бикарбоната натрия (15 мл) при 0°C. Смесь экстрагировали дихлорметаном (2 × 15 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гептанах с получением *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-18-[4-(трифторметокси)бензолсульфинил]-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамата (19 мг, 93%) в виде желтого твердого вещества. Время удерживания: 2,53 минуты (способ W LC).

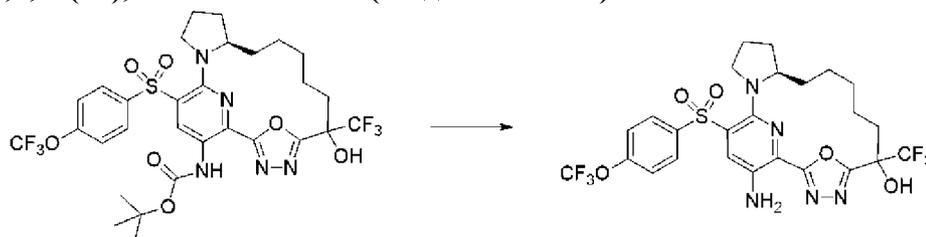
**Стадия 3. *трет*-Бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-18-[4-(трифторметокси)бензолсульфинил]-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамат**



[00845] В раствор *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-18-[4-(трифторметокси)бензолсульфинил]-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамата (55 мг, 0,0779 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли 3-хлорпербензойную кислоту (18 мг,

0,0803 ммоль) при 0°C в атмосфере азота и затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили водным раствором бикарбоната натрия (15 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (2 × 15 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 5% метанола в дихлорметане. Остаток дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 5% до 90% ацетонитрила в воде (+0,1% муравьиной кислоты) с получением *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-18-[4-(трифторметокси)бензолсульфонил]-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамата (43 мг, 55%) в виде желтой пены. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 721,2005, обнаруженное 722,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,8 минуты (способ Z LC).

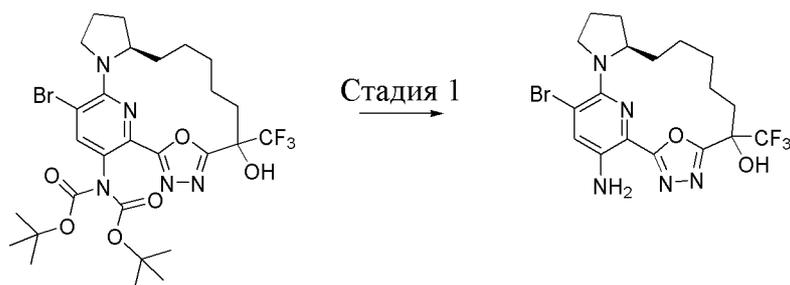
**Стадия 4. (12*R*)-20-Амино-18-[4-(трифторметокси)бензолсульфонил]-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ол (соединение 143)**



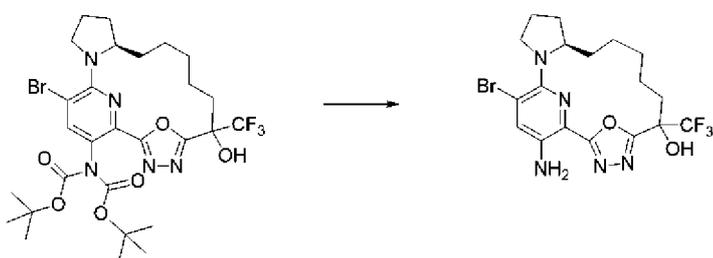
[00846] Перемешивали раствор *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-18-[4-(трифторметокси)бензолсульфонил]-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамата (10 мг, 0,0139 ммоль) в предварительно полученном растворе TFA (0,5 мл) и дихлорметане (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь гасили водным раствором бикарбоната натрия (15 мл) при медленном добавлении при комнатной температуре и затем ее экстрагировали дихлорметаном (2 × 15 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 4 г) с применением градиента от 0% до 5% метанола в дихлорметане с получением (12*R*)-20-амино-18-[4-(трифторметокси)бензолсульфонил]-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ола (7 мг, 53%) в виде бледно-желтого твердого вещества и смеси диастереомеров. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,11 (br. s., 1H), 8,05 (d, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,16 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,46-5,84 (m, 2H), 4,86-4,03 (m, 2H), 3,74-3,64 (m, 1H), 2,76-2,50 (m, 1H), 2,35-2,14 (m, 4H), 1,90-1,42 (m, 9H), 0,95-0,83 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -57,76 (br. s., 3F, -OCF<sub>3</sub> обоих диастереомеров), -77,56 (br. s., 3F, минорный диастереомер), -80,53 (s, 3F, основной диастереомер) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 621,1481, обнаруженное 620,0 (M-1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,08 минуты (способ AA LC).

**Пример 78. Получение (12*R*)-20-амино-18-бром-6-(трифторметил)-22-окса-**

**3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (соединения 144)**

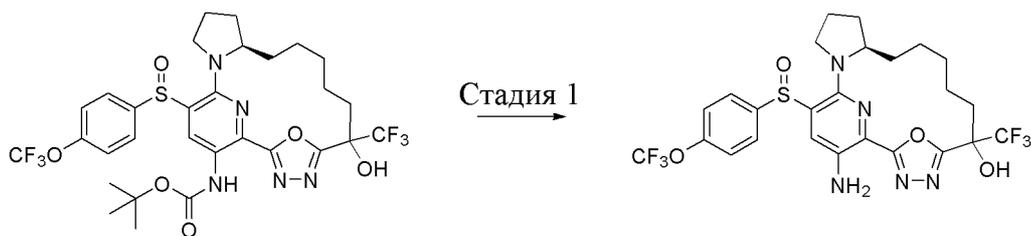


**Стадия 1. (12*R*)-20-Амино-18-бром-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (соединение 144)**

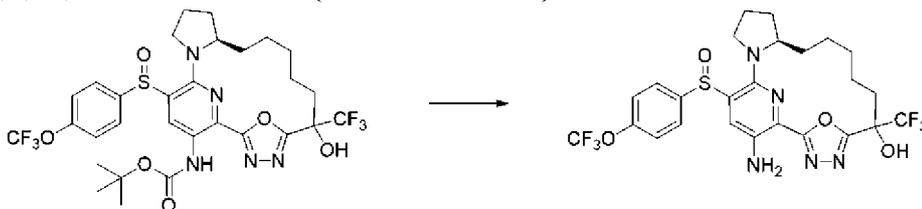


[00847] Перемешивали раствор *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-18-бром-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]-*N*-[(*трет*-бутокси)карбонил]карбамата (25 мг, 0,037 ммоль) в смеси 1:1 трифторуксусной кислоты (0,5 мл) и дихлорметана (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили водным раствором бикарбоната натрия (15 мл) при медленном добавлении и затем ее экстрагировали дихлорметаном (2 × 15 мл). Затем объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 4 г) с применением градиента от 0% до 25% этилацетата в гептанах с получением (12*R*)-20-амино-18-бром-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (12 мг, 68%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 7,63-7,61 (m, 1H), 4,04-3,82 (m, 2H), 3,80-3,39 (m, 3H), 3,36-3,26 (m, 1H), 2,45-2,19 (m, 2H), 2,19-2,09 (m, 1H), 2,07-1,84 (m, 2H), 1,79-1,66 (m, 1H), 1,65-1,29 (m, 7H), 0,93-0,77 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*6) δ -76,40 (s, 3F, минорный диастереомер), -79,30 (s, 3F, основной диастереомер) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 475,08307, обнаруженное 476,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 4,93 минуты (способ АА LC).

**Пример 79. Получение (12*R*)-20-амино-18-[4-(трифторметокси)бензолсульфинил]-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (соединения 145)**

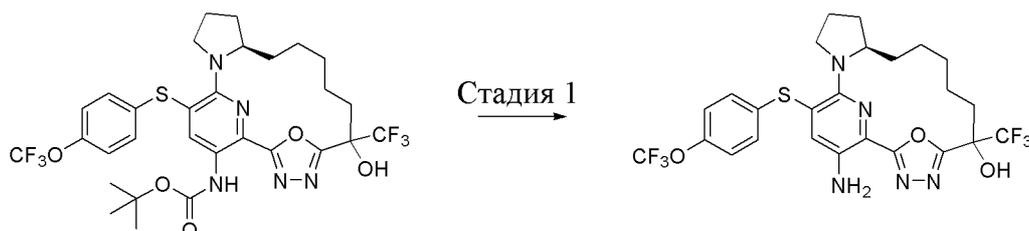


**Стадия 1. (12*R*)-20-Амино-18-[4-(трифторметокси)бензолсульфинил]-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (соединение 145)**

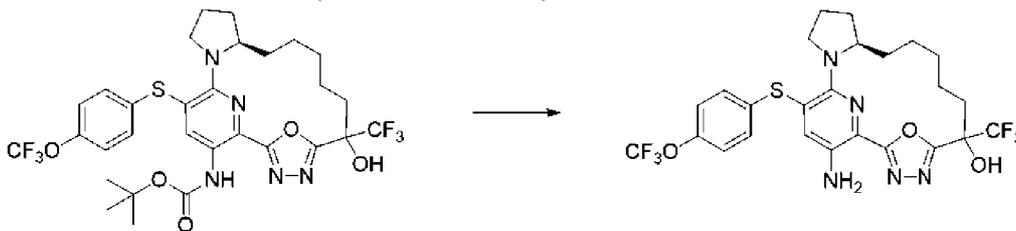


[00848] Перемешивали раствор *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-18-[4-(трифторметокси)бензолсульфинил]-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамата (17 мг, 0,0241 ммоль) в смеси 1:1 трифторуксусной кислоты (0,5 мл) и дихлорметана (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили водным раствором бикарбоната натрия (15 мл) при медленном добавлении и затем ее экстрагировали дихлорметаном (2 × 15 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 40% этилацетата в гептанах с получением (12*R*)-20-амино-18-[4-(трифторметокси)бензолсульфинил]-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (11 мг, 75%) в виде светло-оранжевого твердого вещества и смеси диастереомеров. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 605,15314, обнаруженное 606,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 4,8 минуты (способ AA LC).

**Пример 80. Получение (12*R*)-20-амино-18-{[4-(трифторметокси)фенил]сульфанил}-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (соединения 146)**

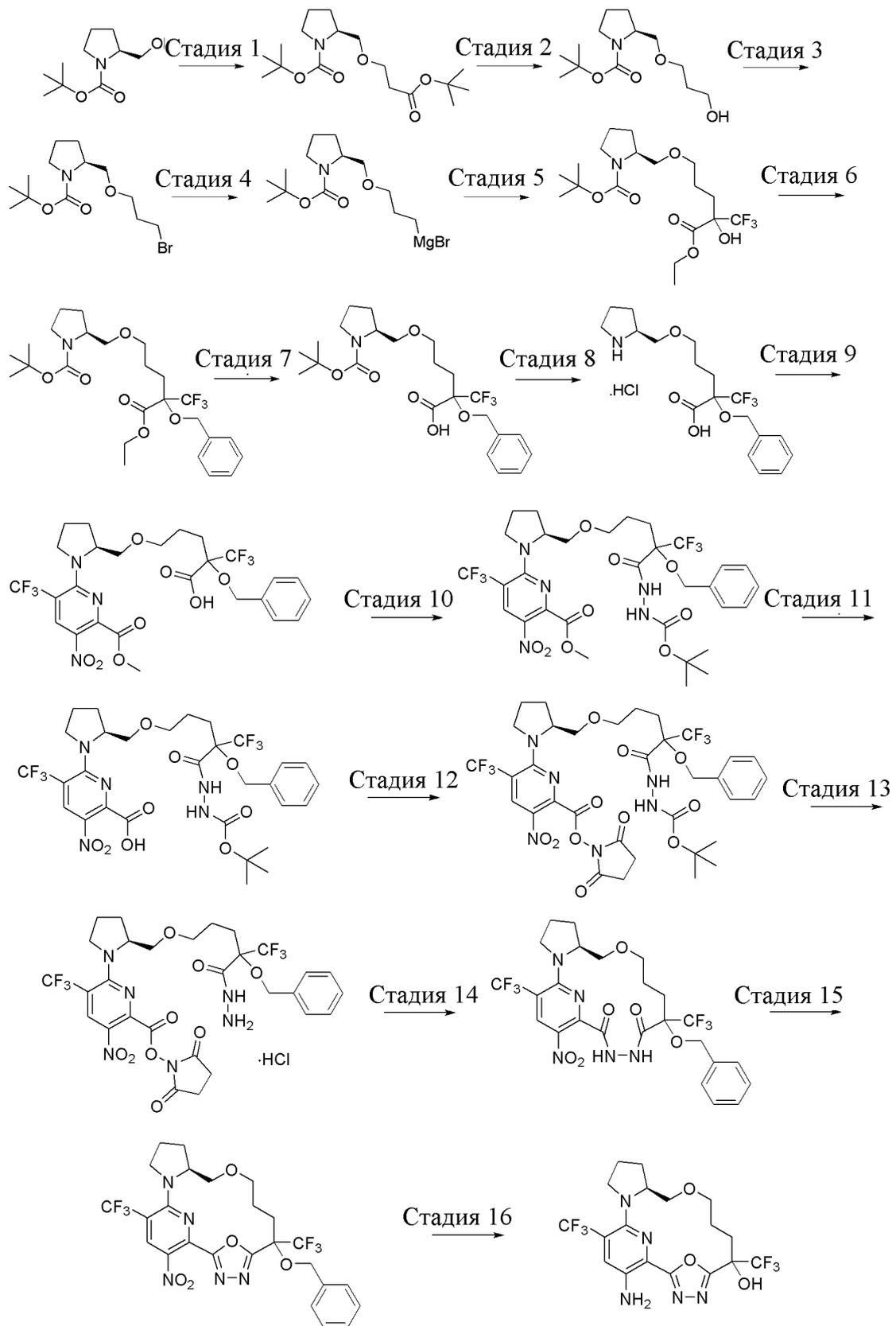


**Стадия 1. (12*R*)-20-Амино-18-{[4-(трифторметокси)фенил]сульфанил}-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-**

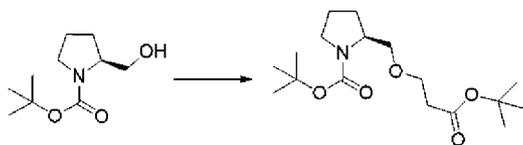
**1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (соединение 146)**

[00849] Перемешивали раствор *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-18-{[4-(трифторметокси)фенил]сульфанил}-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамата (26 мг, 0,0377 ммоль) в смеси 1:1 трифторуксусной кислоты (0,5 мл) и дихлорметана (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили водным раствором бикарбоната натрия (15 мл) при медленном добавлении и затем ее экстрагировали дихлорметаном (2 × 15 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 25% этилацетата в гептанах с получением (12*R*)-20-амино-18-{[4-(трифторметокси)фенил]сульфанил}-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (15 мг, 67%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,65-7,45 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 4H), 7,21-7,09 (m, 1H), 4,08-3,57 (m, 3H), 3,39-3,20 (m, 1H), 2,40-2,19 (m, 2H), 2,16-1,91 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,77-1,58 (m, 2H), 1,55-1,33 (m, 5H), 1,30-1,18 (m, 2H), 0,85-0,71 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -56,84 до -56,86 (m, 3F, -CF<sub>3</sub> обоих диастереомеров), -76,38 (br s, 3F, минорный диастереомер), -79,27 (br s, 3F, основной диастереомер) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 589,1582, обнаруженное 590,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 5,43 минуты (способ АА LC).

**Пример 81. Получение (12*S*)-20-амино-6,18-бис(трифторметил)-10,22-диокса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (соединения 147)**

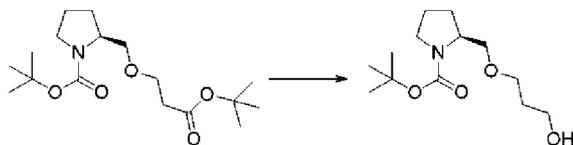


Стадия 1. *tert*-Бутил-(2*S*)-2-[(3-*tert*-бутокси-3-оксопропокси)метил]пирролидин-1-карбоксилат



[00850] Обрабатывали раствор *трет*-бутил-(2*S*)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (4,03 г, 20,024 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) последовательно *трет*-бутилпроп-2-еноатом (13,125 г, 15 мл, 102,4 ммоль) и водного раствора бензилтриметилгидроксида аммония (1,952 г, 40% вес/вес, 4,6685 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. Через 3 часа реакционную смесь переносили в делительную воронку объемом 1,0 л с водой (250 мл) и экстрагировали с помощью МТВЕ (3 × 250 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 25% этилацетата в гептанах с получением *трет*-бутил-(2*S*)-2-[(3-*трет*-бутокси-3-оксoproпокси)метил]пирролидин-1-карбоксилата (5,88 г, 89%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6) δ 3,75 (br. s., 1H), 3,67-3,48 (m, 2H), 3,42 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 3,26 (dd, *J*=9,1, 7,6 Гц, 1H), 3,22-3,12 (m, 2H), 2,40 (t, *J*=5,9 Гц, 2H), 1,91-1,66 (m, 4H), 1,39 (s, 18H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 329,2202, обнаруженное 352,2 (M+23)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,23 минуты (способ E LC).

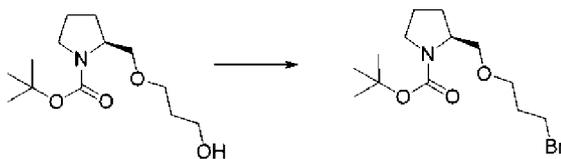
**Стадия 2. *трет*-Бутил-(2*S*)-2-(3-гидроксипропоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат**



[00851] Охлаждали раствор *трет*-бутил-(2*S*)-2-[(3-*трет*-бутокси-3-оксoproпокси)метил]пирролидин-1-карбоксилата (362 мг, 1,0989 ммоль) в THF (6 мл) на ледяной бане и медленно обрабатывали раствором гидроксида диизобутилалюминия в дихлорметане (3,4 мл, 1 М, 3,4 ммоль). Через 20 минут колбу удаляли с ледяной бани и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно 2 часов. Снова охлаждали на ледяной бане и реакционную смесь медленно гасили водным раствором сегнетовой соли (20 мл). Добавляли некоторое количество МТВЕ (25 мл) и тщательно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Переносили в делительную воронку объемом 125 мл и слои разделяли. Затем водный слой снова экстрагировали с помощью МТВЕ (2 × 25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 70% этилацетата в гептанах с получением *трет*-бутил-(2*S*)-2-(3-гидроксипропоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (191 мг, 67%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,01-3,89 (m, 1H), 3,76 (t, *J*=5,6 Гц, 2H), 3,65 (t, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,57 (dd, *J*=9,5, 4,0 Гц, 1H), 3,42-3,28 (m, 3H), 2,27 (br. s., 1H),

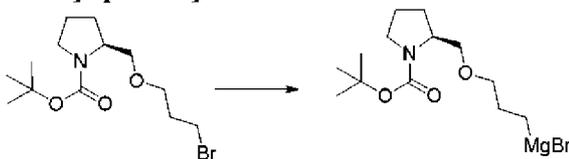
1,98-1,75 (m, 6H), 1,47 (s, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 259,1784, обнаруженное 282,2 (M+23)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,71 минуты (способ E LC).

**Стадия 3. *трет*-Бутил-(2*S*)-2-(3-бромпропоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат**



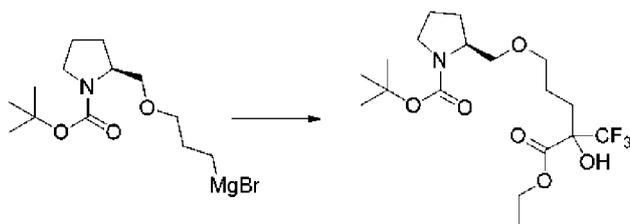
[00852] Раствор *трет*-бутил-(2*S*)-2-(3-гидроксипропоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (191 мг, 0,7365 ммоль) и трифенилфосфина (215 мг, 0,8197 ммоль) в дихлорметане (4 мл) охлаждали на ледяной бане и обрабатывали тетрабромметаном (272 мг, 0,8202 ммоль). Обеспечивали постепенное нагревание реакционной смеси до комнатной температуры при содержании на холодной бане в течение периода, составляющего 4 часа, затем перемешивали в течение ночи (16 ч.) при комнатной температуре. Затем неочищенную реакционную смесь обрабатывали с помощью силикагеля и концентрировали при пониженном давлении. Очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 15% этилацетата в гептанах с получением *трет*-бутил-(2*S*)-2-(3-бромпропоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (172 мг, 70%) в виде прозрачного бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,02-3,81 (m, 1H), 3,68-3,44 (m, 5H), 3,42-3,19 (m, 3H), 2,09 (quin, *J*=6,2 Гц, 2H), 1,97-1,77 (m, 4H), 1,47 (s, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 321,094, обнаруженное 344,1 (M+23)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,2 минуты (способ E LC).

**Стадия 4. Бром-[3-[[2*S*]-1-*трет*-бутоксикарбонилпирролидин-2-ил]метокси]пропил]магний**



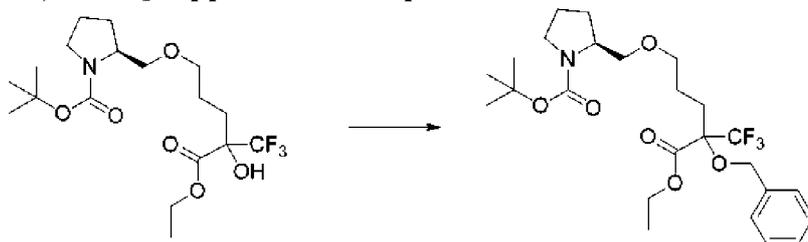
[00853] Двухгорлую колбу объемом 10 мл высушивали над пламенем в атмосфере азота и в нее загружали магний (132 мг, 5,431 ммоль). Магний в колбе активировали в атмосфере азота путем нагревания с помощью струйной воздушной сушилки. После охлаждения добавляли йод (1 мг, 0,0039 ммоль) с последующим добавлением по каплям раствора *трет*-бутил-(2*S*)-2-(3-бромпропоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,5516 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) таким образом, что реакционная смесь непрерывно кипела. После добавления темную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Перемешивание останавливали с обеспечением оседания каких-либо мелких частиц. Полученный бром-[3-[[2*S*]-1-*трет*-бутоксикарбонилпирролидин-2-ил]метокси]пропил]магний применяли непосредственно в виде раствора в THF для следующей стадии.

**Стадия 5. *трет*-Бутил-(2*S*)-2-[(4-этоксикарбонил-5,5,5-трифтор-4-гидроксипентокси)метил]пирролидин-1-карбоксилат**



[00854] В раствор этил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноата (384,90 мг, 0,4 мл, 1,6972 ммоль) в диэтиловом эфире (6 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям раствор ТНФ бром-[3-[(2S)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-ил]метокси]пропил]магния (3 мл 0,517 М, 1,551 ммоль) в течение периода, составлявшего 5 минут. Смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Баню сухой лед-ацетон удаляли через 1 час. Обеспечивали медленное нагревание реакционной смеси до  $-30^{\circ}\text{C}$  на протяжении 30 минут. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 мл) и измельченный лед (10 г). Два слоя разделяли. Органический слой концентрировали и остаток объединяли с водной фазой и экстрагировали с помощью МТВЕ ( $3 \times 60$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором ( $2 \times 20$  мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и концентрировали с получением 730 мг в виде светло-желтого неочищенного масла. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гептанах получали *трет*-бутил-(2S)-2-[(4-этоксикарбонил-5,5,5-трифтор-4-гидроксипентокси)метил]пирролидин-1-карбоксилат (380 мг, 46%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,41-4,29 (m, 2H), 4,17-4,00 (m, 1H), 3,99-3,80 (m, 1H), 3,64-3,19 (m, 6H), 2,20-2,06 (m, 1H), 2,00-1,65 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,35 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H) ppm. Один способный к обмену протон не наблюдали в ЯМР.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, хлороформ-d)  $\delta$   $-78,57$  (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 413,2025, обнаруженное 436,2 ( $\text{M}+23$ ) $^+$ ; время удерживания: 2,17 минуты (способ E LC).

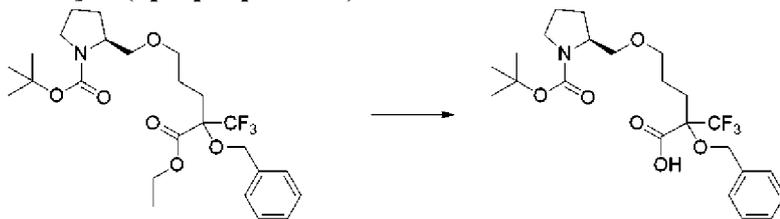
**Стадия 6. *трет*-Бутил-(2S)-2-[(4-бензилокси-4-этоксикарбонил-5,5,5-трифторпентокси)метил]пирролидин-1-карбоксилат**



[00855] В раствор *трет*-бутил-(2S)-2-[(4-этоксикарбонил-5,5,5-трифтор-4-гидроксипентокси)метил]пирролидин-1-карбоксилата (380 мг, 0,7905 ммоль) в DMF (4 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  добавляли порциями гидрид натрия (45 мг, 60% дисперсия в минеральном масле, 1,1251 ммоль) с поддержанием температуры ниже  $10^{\circ}\text{C}$  во время добавления. После перемешивания в течение 30 минут на бане лед-вода добавляли по каплям бромметилбензол (201,32 мг, 0,14 мл, 1,1771 ммоль), затем реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 часов. Добавляли хлорид аммония

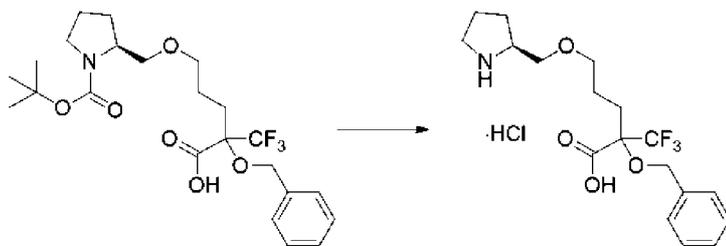
(72 мг, 1,346 ммоль) в виде твердого вещества при 0°C и смесь перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли 15 мл 1:3 раствора гептаны/МТВЕ, а также воду (5 мл). Смесь переносили в экстракционную воронку с промыванием смесью гептаны/МТВЕ (1:3, 40 мл) и водой (20 мл). Органический слой разделяли и водную фазу снова экстрагировали раствором гептаны/МТВЕ (1:3, 2 × 60 мл). Объединенные органические слои промывали водой (1 × 20 мл), соевым раствором (2 × 20 мл), затем высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гептанах с получением *трет*-бутил-(2*S*)-2-[(4-бензилокси-4-этоксикарбонил-5,5,5-трифторпентокси)метил]пирролидин-1-карбоксилата (365 мг, 87%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,46-7,28 (m, 5H), 4,82 (d, *J*=10,6 Гц, 1H), 4,64 (d, *J*=10,6 Гц, 1H), 4,34 (q, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,99-3,76 (m, 1H), 3,58-3,47 (m, 1H), 3,43 (t, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,38-3,16 (m, 3H), 2,18-1,97 (m, 2H), 1,96-1,73 (m, 5H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,34 (t, *J*=7,0 Гц, 3H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -70,43 до -70,82 (m, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 503,2495, обнаруженное 526,3 (M+23)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,55 минуты (способ E LC).

**Стадия 7. 2-Бензилокси-5-[[*(2S)*-1-*трет*-бутоксикарбонилпирролидин-2-ил]метокси]-2-(трифторметил)пентановая кислота**



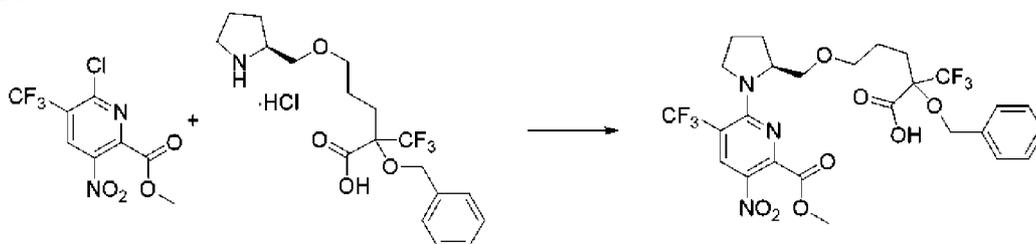
[00856] В раствор *трет*-бутил-(2*S*)-2-[(4-бензилокси-4-этоксикарбонил-5,5,5-трифторпентокси)метил]пирролидин-1-карбоксилата (0,75 г, 1,4254 ммоль) в метаноле (6,5 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (110 мг, 2,7502 ммоль) в воде (2 мл) и смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части метанола. Добавляли воду (30 мл) и смесь экстрагировали с помощью Et<sub>2</sub>O (2 × 80 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (2 × 30 мл) и объединенные водные фазы обрабатывали 1 н. водным раствором HCl (2,9 мл) и затем экстрагировали с помощью DCM (3 × 100 мл). Объединенные органические слои высушивали с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 2-бензилокси-5-[[*(2S)*-1-*трет*-бутоксикарбонилпирролидин-2-ил]метокси]-2-(трифторметил)пентановой кислоты (657 мг, 95%) в виде бесцветного густого масла. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 475,2182, обнаруженное 498,2 (M+23)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,25 минуты (способ E LC).

**Стадия 8. 2-Бензилокси-5-[[*(2S)*-пирролидин-2-ил]метокси]-2-(трифторметил)пентановая кислота (гидрохлоридная соль)**



[00857] Добавляли по каплям раствор хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане (12 мл, 4 М, 48 ммоль) при 0°C в перемешиваемый раствор 2-бензилокси-5-[[*(2S)*-1-*tert*-бутоксикарбонилпирролидин-2-ил]метокси]-2-(трифторметил)пентановой кислоты (1,787 г, 3,7544 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл). Охлаждающую баню удаляли через 5 минут после добавления и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 23 ч. Летучие вещества удаляли путем выпаривания при пониженном давлении. Твердое вещество растворяли в дихлорметане (30 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении и высушивали в вакууме с получением 2-бензилокси-5-[[*(2S)*-пирролидин-2-ил]метокси]-2-(трифторметил)пентановой кислоты (гидрохлоридной соли) (1,58 г, 98%) в виде светло-желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14,26 (br s, 1 H), 9,28 (br s, 1H), 8,66 (br s, 1H), 7,48-7,26 (m, 5H), 4,77 (d, *J*=10,9 Гц, 1H), 4,60 (d, *J*=10,9 Гц, 1H), 3,69-3,59 (m, 1H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,52-3,40 (m, 3H), 3,18-3,03 (m, 2H), 2,15-1,77 (m, 5H), 1,76-1,49 (m, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 375,16574, обнаруженное 376,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,4 минуты (способ Z LC).

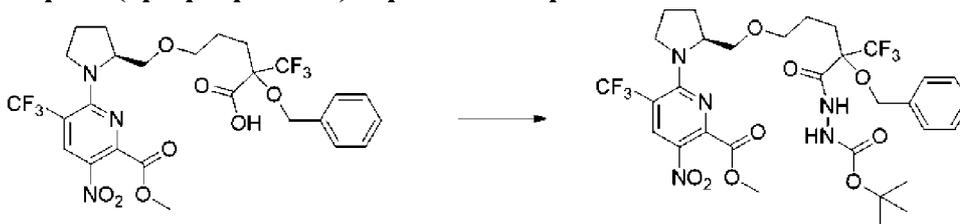
**Стадия 9. 2-Бензилокси-5-[[*(2S)*-1-[6-метоксикарбонил-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]пирролидин-2-ил]метокси]-2-(трифторметил)пентановая кислота**



[00858] В раствор 2-бензилокси-5-[[*(2S)*-пирролидин-2-ил]метокси]-2-(трифторметил)пентановой кислоты (гидрохлоридной соли) (50 мг, 0,1117 ммоль) и метил-6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (45 мг, 0,1542 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли диизопропилэтиламин (74,2 мг, 0,1 мл, 0,5741 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении, затем разбавляли этилацетатом (70 мл) и переносили в экстракционную воронку с 30 мл воды. Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 70 мл). Объединенные органические слои промывали 0,5 н. водным раствором хлористоводородной кислоты (2 × 10 мл) и соевым раствором (2 × 25 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 10% метанола в дихлорметане с получением 2-бензилокси-5-[[*(2S)*-1-[6-метоксикарбонил-5-нитро-3-

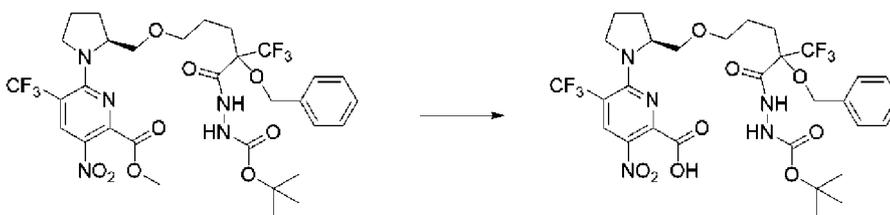
(трифторметил)-2-пиридил]пирролидин-2-ил]метокси]-2-(трифторметил)пентановой кислоты (53 мг, 75%) в виде светло-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,66-8,52 (m, 1H), 7,43-7,19 (m, 5H), 4,82-4,69 (m, 2H), 4,63-4,53 (m, 1H), 4,06-3,89 (m, 3H), 3,73-3,29 (m, 6H), 2,14-1,92 (m, 5H), 1,91-1,76 (m, 1H), 1,72-1,53 (m, 2H). Один способный к обмену протон не наблюдали в ЯМР ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  от -54,31 до -54,66 (m, 3F), -71,70 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 623,1702, обнаруженное 646,0 ( $\text{M}+23$ ) $^+$ ; время удерживания: 2,34 минуты (способ E LC).

Стадия 10. Метил-6-[(2S)-2-[[4-бензилокси-4-[(трет-бутоксикарбониламино)карбамоил]-5,5,5-трифторпентокси]метил]пирролидин-1-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат



[00859] В раствор 2-бензилокси-5-[[*(2S)*-1-[6-метоксикарбонил-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]пирролидин-2-ил]метокси]-2-(трифторметил)пентановой кислоты (53 мг, 0,0839 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли триэтиламин (18,15 мг, 0,025 мл, 0,1794 ммоль) и HATU (44 мг, 0,1157 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин. и добавляли *трет*-бутил-*N*-аминокарбамат (14 мг, 0,1059 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли холодной водой и экстрагировали этилацетатом (3  $\times$  40 мл), затем промывали с помощью насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2  $\times$  10 мл), водой (1  $\times$  10 мл) и соевым раствором (3  $\times$  10 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 40% этилацетата в гептанах с получением метил-6-[(*2S*)-2-[[4-бензилокси-4-[(*трет*-бутоксикарбониламино)карбамоил]-5,5,5-трифторпентокси]метил]пирролидин-1-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (52 мг, 83%) в виде светло-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,66-8,53 (m, 1H), 8,33 (d,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,47-7,28 (m, 5H), 6,32 (br. s. 1H), 4,90-4,78 (m, 1H), 4,78-4,56 (m, 2H), 4,05-3,92 (m, 3H), 3,72-3,33 (m, 6H), 2,32-2,17 (m, 2H), 2,13-1,99 (m, 3H), 1,93-1,79 (m, 1H), 1,73-1,63 (m, 2H), 1,49-1,42 (m, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 737,2496, обнаруженное 736,2 ( $\text{M}-1$ ) $^-$ ; время удерживания: 2,41 минуты (способ E LC).

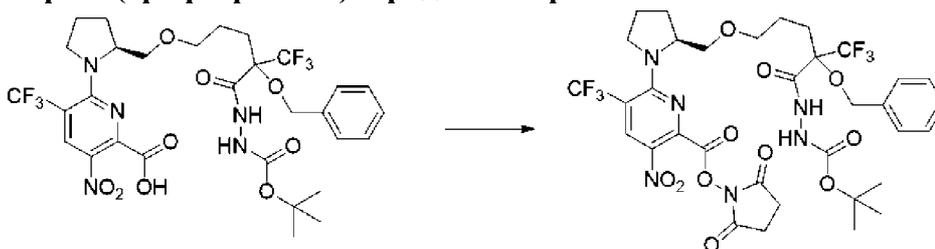
Стадия 11. 6-[(*2S*)-2-[[4-Бензилокси-4-[(*трет*-бутоксикарбониламино)карбамоил]-5,5,5-трифторпентокси]метил]пирролидин-1-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота



[00860] В смесь метил-6-[(2*S*)-2-[[4-бензилокси-4-[(*tert*-

бутоксикарбониламино)карбамоил]-5,5,5-трифтор-пентокси]метил]пирролидин-1-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (433 мг, 0,547 ммоль) и гидроксида лития (моногидрата) (73 мг, 1,7396 ммоль) добавляли THF (13 мл) и воду (13 мл) при комнатной температуре. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении и затем переносили в делительную воронку с промыванием водой (25 мл) и с помощью DCM (40 мл). Регулировали pH до 2 с помощью 1 М водного раствора хлористоводородной кислоты. Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 × 60 мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл) и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-[(2*S*)-2-[[4-бензилокси-4-[(*tert*-бутоксикарбониламино)карбамоил]-5,5,5-трифтор-пентокси]метил]пирролидин-1-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (410 мг, 98%) в виде желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,77-8,52 (m, 2H), 7,44-7,27 (m, 5H), 6,65 (br. s. 1H), 4,88-4,56 (m, 3H), 3,79-3,36 (m, 6H), 2,18-1,84 (m, 6H), 1,80-1,61 (m, 2H), 1,54-1,43 (m, 9H) ppm. Один способный к обмену протон не наблюдали в ЯМР. Время удерживания: 2,31 минуты (способ E LC).

**Стадия 12. (2,5-Диоксопирролидин-1-ил)-6-[(2*S*)-2-[[4-бензилокси-4-[(*tert*-бутоксикарбониламино)карбамоил]-5,5,5-трифторпентокси]метил]пирролидин-1-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат**

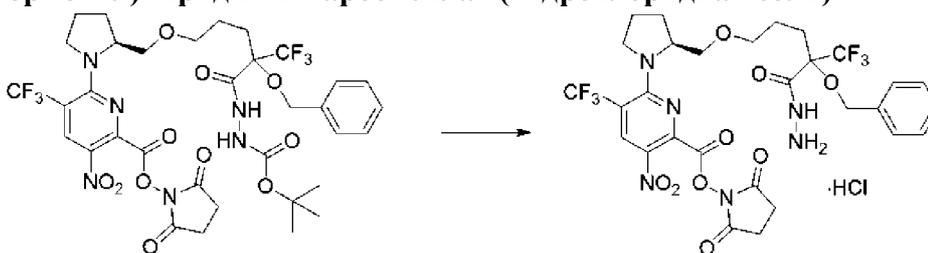


[00861] В раствор 6-[(2*S*)-2-[[4-бензилокси-4-[(*tert*-

бутоксикарбониламино)карбамоил]-5,5,5-трифторпентокси]метил]пирролидин-1-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (410 мг, 0,5383 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,6 мл) добавляли *N*-гидроксисукцинимид (69 мг, 0,5995 ммоль) и DCC (114 мг, 0,5525 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч. при 0°C и затем обеспечивали ее перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и образовавшийся осадок отфильтровывали и прополаскивали диэтиловым эфиром и твердое вещество отбрасывали, затем концентрировали фильтрат. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 20% этилацетата в дихлорметане с получением в виде светло-желтой пены (2,5-

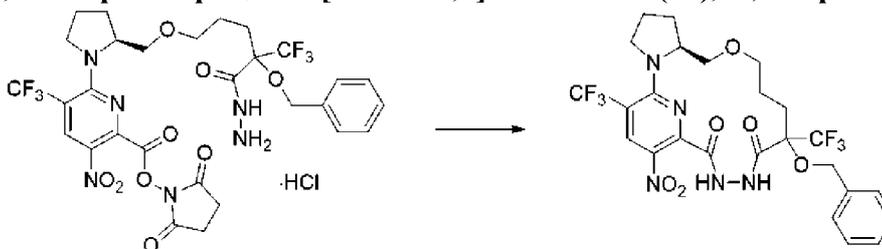
диоксопирролидин-1-ил)-6-[(2*S*)-2-[[4-бензилокси-4-[(трет-бутоксикарбониламино)карбамоил]-5,5,5-трифторпентокси]метил]пирролидин-1-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (400 мг, 85%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,69-8,58 (m, 1H), 8,36-8,27 (m, 1H), 7,46-7,29 (m, 5H), 6,28 (br. s. 1H), 4,93-4,78 (m, 1H), 4,78-4,60 (m, 2H), 3,76-3,38 (m, 6H), 2,89 (s, 4H), 2,32-2,18 (m, 2H), 2,17-2,06 (m, 3H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,75-1,61 (m, 2H), 1,45 (s, 9H) ppm. Время удерживания: 2,30 минуты (способ E LC).

**Стадия 13. (2,5-Диоксопирролидин-1-ил)-6-[(2*S*)-2-[[4-бензилокси-5,5,5-трифтор-4-(гидразинкарбонил)пентокси]метил]пирролидин-1-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (гидрохлоридная соль)**



[00862] В раствор (2,5-диоксопирролидин-1-ил) 6-[(2*S*)-2-[[4-бензилокси-4-[(трет-бутоксикарбониламино)карбамоил]-5,5,5-трифторпентокси]метил]пирролидин-1-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (849 мг, 0,9631 ммоль) в 1,4-диоксане (34 мл) добавляли по каплям хлористоводородную кислоту (11 мл, 4 М в диоксане, 44 ммоль). Смесь перемешивали на протяжении 20 ч. на масляной бане при 32°C. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали из 1,2-дихлорэтана (2 × 15 мл) и высушивали в вакууме с получением (2,5-диоксопирролидин-1-ил) 6-[(2*S*)-2-[[4-бензилокси-5,5,5-трифтор-4-(гидразинкарбонил)пентокси]метил]пирролидин-1-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (гидрохлоридной соли) (828 мг, 100%) в виде светло-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,66-8,53 (m, 1H), 7,45-7,26 (m, 5H), 4,95-4,52 (m, 3H), 3,85-3,33 (m, 7H), 2,94-2,52 (m, 4H), 2,31-1,76 (m, 6H), 1,69-1,47 (m, 2H) ppm. Три способных к обмену протона не наблюдали в ЯМР. ESI-MS масса/заряд: расч. 720,1979, обнаруженное 721,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,9 минуты (способ Z LC).

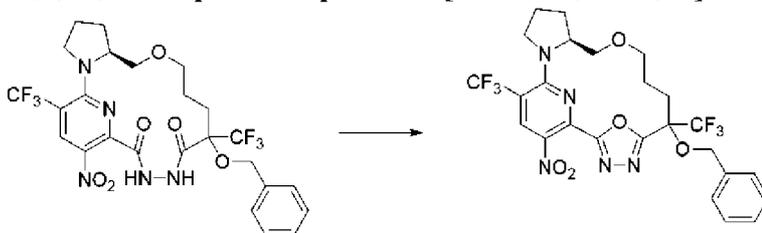
**Стадия 14. (6*S*)-12-Бензилокси-18-нитро-12,20-бис(трифторметил)-8-окса-2,14,15,21-тетраазатрицикло[15.3.1.0<sup>2,6</sup>]-генэйкоза-1(21),17,19-триен-13,16-дион**



[00863] В суспензию ((2,5-диоксопирролидин-1-ил)-6-[(2*S*)-2-[[4-бензилокси-5,5,5-трифтор-4-(гидразинкарбонил)пентокси]метил]пирролидин-1-ил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (гидрохлоридной соли) (828 мг, 0,9625 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (140 мл) добавляли по каплям триэтиламин (943,8 мг, 1,3 мл, 9,327 ммоль)

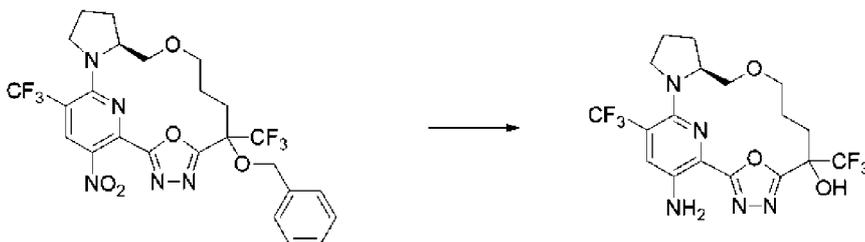
на протяжении 1 минуты. Затем смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов, охлаждали смесь и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 40% этилацетата в гептанах с получением (6*S*)-12-бензилокси-18-нитро-12,20-бис(трифторметил)-8-окса-2,14,15,21-тетраазатрицикло[15.3.1.0<sup>2,6</sup>]генэйкоза-1(21),17,19-триен-13,16-диона (364 мг, 61%) в виде светло-желтого твердого вещества, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,78-8,48 (m, 1H), 8,30-8,13 (m, 1H), 7,48-7,28 (m, 3H), 7,23-7,01 (m, 2H), 4,81-4,53 (m, 2H), 4,39-4,23 (m, 1H), 4,02-3,08 (m, 6H), 2,25-1,78 (m, 5H), 1,53-1,29 (m, 1H), 1,00-0,87 (m, 1H), 0,77-0,51 (m, 1H) ppm. Один способный к обмену протон не наблюдали в ЯМР. <sup>19</sup>F ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ -54,07 (s, 3F, Ar-CF<sub>3</sub> минорного диастереомера), -59,20 (s, 3F, Ar-CF<sub>3</sub> основного диастереомера), -73,96 (s, 3F, Alk-CF<sub>3</sub> минорного диастереомера), -74,09 (s, 3F, Alk-CF<sub>3</sub> основного диастереомера) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 605,1709, обнаруженное 606,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,93 минуты (способ Z LC).

**Стадия 15. (12*S*)-6-(Бензилокси)-20-нитро-6,18-бис(трифторметил)-10,22-диокса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0<sup>12,16</sup>]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен**



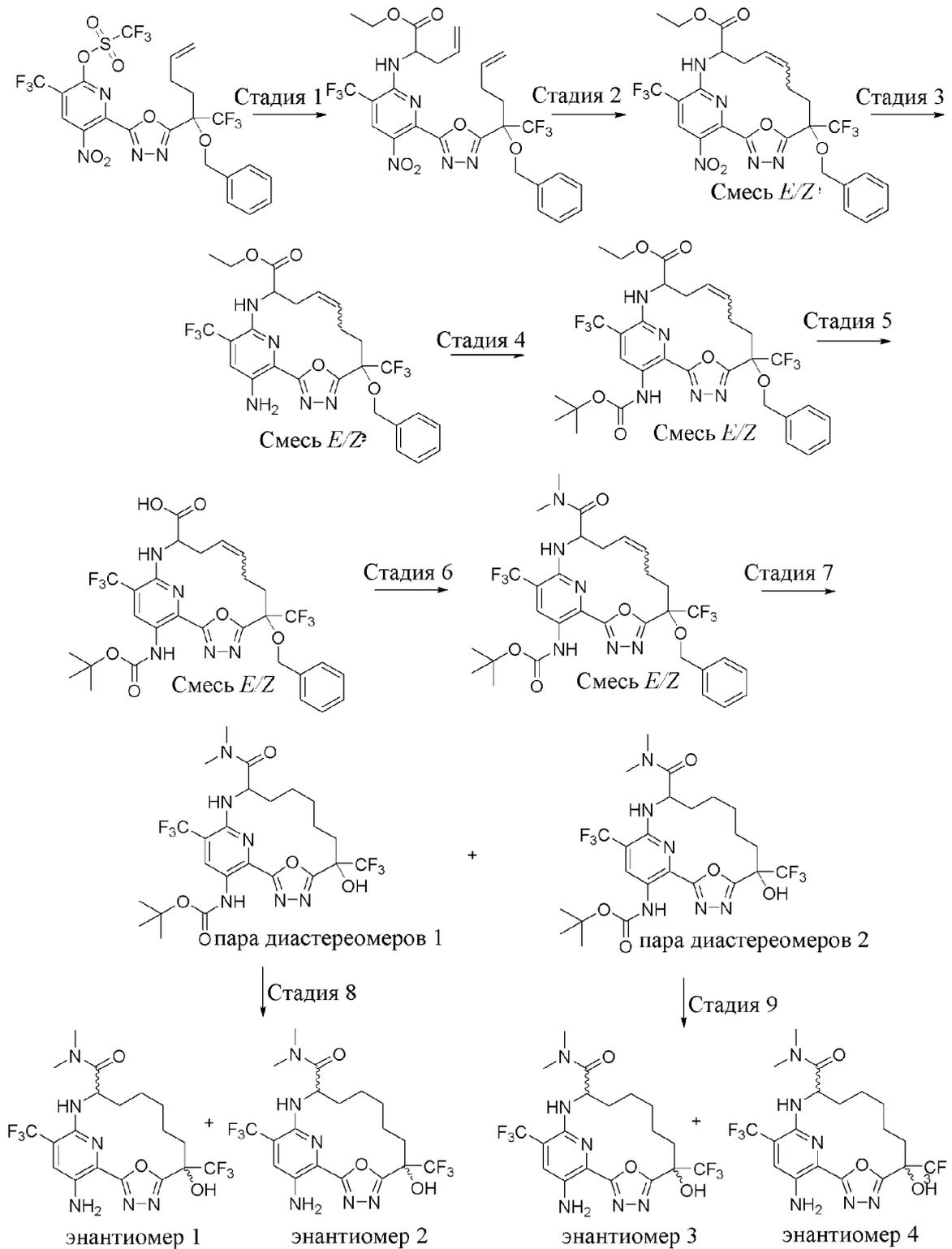
[00864] В раствор (6*S*)-12-бензилокси-18-нитро-12,20-бис(трифторметил)-8-окса-2,14,15,21-тетраазатрицикло[15.3.1.0<sup>2,6</sup>]генэйкоза-1(21),17,19-триен-13,16-диона (17 мг, 0,0275 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламине (14,692 мг, 0,02 мл, 0,1125 ммоль) при 0°C добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (7 мг, 0,036 ммоль). Затем смесь перемешивали в течение 2 ч. при 50°C, затем при 70°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (80 мл) и органический слой промывали 5% водным раствором бикарбоната натрия (2 × 15 мл), водой (2 × 15 мл), соевым раствором (15 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 40% этилацетата в гептанах с получением (12*S*)-6-(бензилокси)-20-нитро-6,18-бис(трифторметил)-10,22-диокса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0<sup>12,16</sup>]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаена (9 мг, 55%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,72-8,66 (m, 1H), 7,41-7,23 (m, 5H), 5,34-4,62 (m, 2H), 4,55-4,44 (m, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,81-3,55 (m, 3H), 3,50-3,38 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,94-2,62 (m, 1H), 2,35-2,22 (m, 1H), 2,21-2,00 (m, 4H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,55-1,46 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -53,19 (s, 3F, Ar-CF<sub>3</sub> минорного диастереомера), -53,26 (s, 3F, Ar-CF<sub>3</sub> основного диастереомера), -72,58 (s, 3F, Alk-CF<sub>3</sub> минорного диастереомера), -72,79 (s, 3F, Alk-CF<sub>3</sub> основного диастереомера) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 587,16034, обнаруженное 588,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,12 минуты (способ Z LC).

**Стадия 16. (12*S*)-20-Амино-6,18-бис(трифторметил)-10,22-диокса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (соединение 147)**

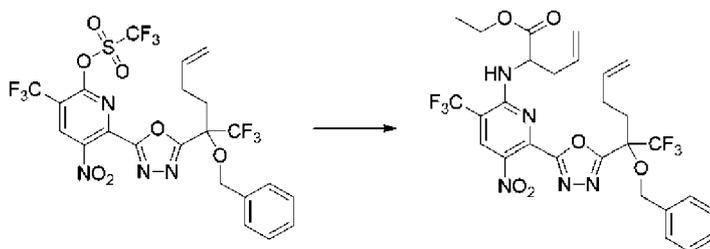


[00865] Растворили (12*S*)-6-(бензилокси)-20-нитро-6,18-бис(трифторметил)-10,22-диокса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен (9 мг, 0,0151 ммоль) в безводном метаноле (2 мл). Барботировали азот через смесь в течение 5 минут и затем добавляли палладий на угле (17 мг, 5% вес/вес, 0,008 ммоль). Затем барботировали водород из баллона в течение 5 минут и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи. Баллон с водородом заменяли на азот и смесь продували азотом с применением игольчатого выходного устройства. Смесь фильтровали через слой целита с промыванием метанолом (5 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в дихлорметане с получением светло-желтой пены, которую лиофилизировали из смеси ацетонитрил/вода с получением (12*S*)-20-амино-6,18-бис(трифторметил)-10,22-диокса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0.12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (4,8 мг, 63%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,64-7,41 (m, 1H), 4,47-4,08 (m, 2H), 3,87-3,36 (m, 4H), 3,06-2,68 (m, 2H), 2,29-1,99 (m, 3H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,66-1,54 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 1H), 0,96-0,80 (m, 1H) ppm. Два способных к обмену протона не наблюдали в ЯМР, или они маскировались пиком растворителя.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  -54,52 до -56,24 (m, 3F, -CF<sub>3</sub> обоих диастереомеров), -76,97 (s, 3F, основной диастереомер), -81,17 (s, 3F, минорный диастереомер) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 467,13922, обнаруженное 468,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 4,37 минуты (способ АА LC).

**Пример 82. Получение 17-амино-6-гидрокси-*N*, *N*-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоксамид (энантиомера 1) (соединения 148), 17-амино-6-гидрокси-*N*, *N*-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоксамид (энантиомера 2) (соединения 149), 17-амино-6-гидрокси-*N*, *N*-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоксамид (энантиомера 3) (соединения 150) и 17-амино-6-гидрокси-*N*, *N*-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоксамид (энантиомера 4) (соединения 151)**

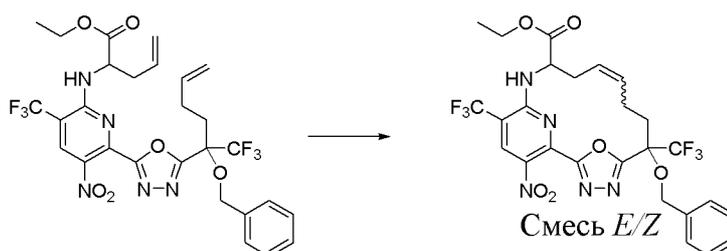


**Стадия 1. Этил-2-[[6-[5-[1-Бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадiazол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пент-4-еноат**



[00866] Во флаконе объемом 20 мл для микроволновой обработки растворяли [6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]трифторметансульфонат (1,35 г, 2,076 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при комнатной температуре с последующим добавлением этил-2-аминопент-4-еноата (900 мг, 6,286 ммоль) с последующим добавлением DIEA (1,75 мл, 10,05 ммоль) и затем смесь перемешивали в течение 16 часов. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 120 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 70% этилацетата в гексанах с получением этил-2-[[6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пент-4-еноата (900 мг, 67%) в виде бледно-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  8,64 (s, 1H), 8,14 (t,  $J=6,9$  Гц, 1H), 7,40-7,24 (m, 5H), 5,81 (dddt,  $J=40,2, 17,2, 10,2, 6,7$  Гц, 2H), 5,16-4,98 (m, 4H), 4,76 (d,  $J=10,7$  Гц, 1H), 4,69 (dddd,  $J=9,1, 7,2, 5,3, 1,9$  Гц, 1H), 4,59 (dd,  $J=10,7, 2,0$  Гц, 1H), 4,03 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 2,82-2,63 (m, 2H), 2,55 (dd,  $J=12,4, 7,4$  Гц, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,34-2,15 (m, 2H), 1,04 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 643,1865, обнаруженное 644,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,05 минуты (способ J LC).

**Стадия 2. Этил-6-бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-12-карбоксилат (смесь *E/Z*)**

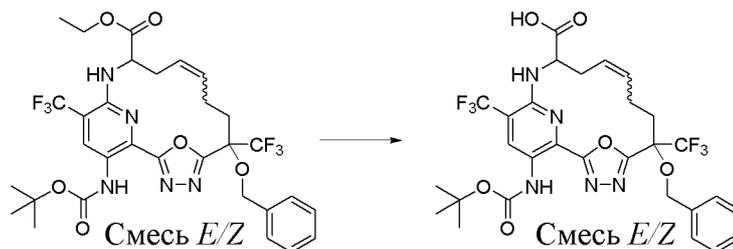


[00867] В 3-горлой колбе объемом 1 л непрерывно дегазируемый посредством азотопровода раствор катализатора Чжана 1В (250 мг, 0,3407 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (400 мл) и нагревали до 50°C в атмосфере азота. Затем добавляли раствор этил-2-[[6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пент-4-еноата (900 мг, 1,399 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (10 мл) с помощью шприца. Полученную смесь нагревали при 75°C в течение 2 ч. Остаток концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 50% этилацетата в гексанах с получением этил-6-бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-



(175 мг, 0,8018 ммоль), триэтиламин (220 мкл, 1,578 ммоль) и DMAP (3,5 мг, 0,02865 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой (5 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 мл) и соевым раствором (5 мл), затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 24 грамм) с применением плавного градиента от 100% гексанов до 40% EtOAc в гексанах с получением этил-6-бензилокси-17-(*трет*-бутоксикарбониламино)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-12-карбоксилата (смеси *E/Z*) (110 мг, 75%) в виде ярко-желтой пены. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 685,2335, обнаруженное 686,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,29 минуты. Данный продукт был загрязнен небольшим количеством побочного продукта с защитной группой бис-Вос (ESI-MS *масса/заряд*: расч. 785,28595, обнаруженное 786,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,37 минуты (способ J LC).

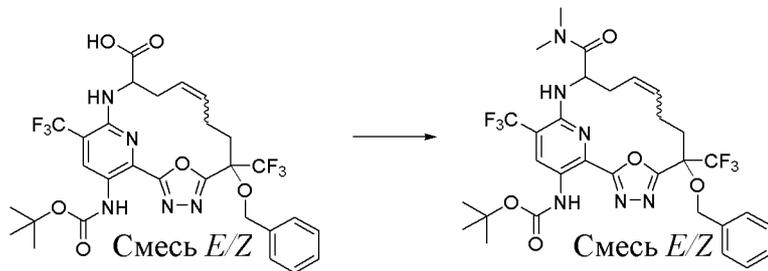
**Стадия 5. 6-Бензилокси-17-(*трет*-бутоксикарбониламино)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-12-карбоновая кислота (смесь *E/Z*)**



[00870] В раствор этил-6-бензилокси-17-(*трет*-бутоксикарбониламино)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-12-карбоксилата (смеси *E/Z*) (135 мг, 0,1969 ммоль) (загрязненного небольшим количеством аналогичного соединения с защитной группой бис-Вос, перенесенного с предыдущей стадии) в THF (2 мл) добавляли MeOH (2 мл) и H<sub>2</sub>O (3 мл) с последующим добавлением гидроксида лития (30 мг, 1,253 ммоль). Смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. THF и метанол удаляли при пониженном давлении и затем добавляли 10% водный раствор HCl (10 мл) с подкислением до pH ~4 и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 150 мл). Органические фазы объединяли, промывали соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 12 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 80% этилацетата в гексанах с получением 6-бензилокси-17-(*трет*-бутоксикарбониламино)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-12-карбоновой

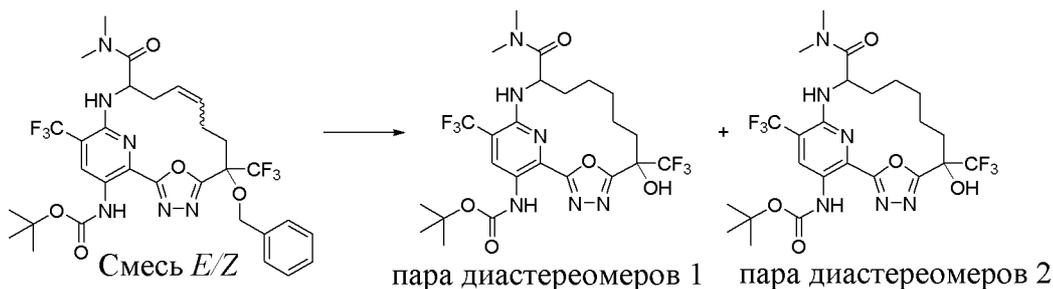
кислоты (смеси *E/Z*) (61 мг, 47%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 657,2022, обнаруженное 658,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,03 минуты (способ J LC).

**Стадия 6. *трет*-Бутил-*N*-[6-бензилокси-12-(диметилкарбамоил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-17-ил]карбамат (смесь *E/Z*)**



[00871] В раствор 6-бензилокси-17-(*трет*-бутоксикарбониламино)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-12-карбоновой кислоты (смеси *E/Z*) (61 мг, 0,09277 ммоль) в NMP (2,0 мл) при комнатной температуре добавляли *N*-метилметанамин (гидрохлоридную соль) (38 мг, 0,466 ммоль) и DIEA (250 мкл, 1,435 ммоль) с последующим добавлением HATU (55 мг, 0,1446 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Органический материал экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Органические вещества высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 4 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 50% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-[6-бензилокси-12-(диметилкарбамоил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-17-ил]карбамата (смеси *E/Z*) (49 мг, 77%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 684,2495, обнаруженное 685,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,15 минуты (способ J LC).

**Стадия 7. *трет*-бутил-*N*-[12-(диметилкарбамоил)-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-17-ил]карбамат (пара диастереомеров 1) и *трет*-бутил-*N*-[12-(диметилкарбамоил)-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-17-ил]карбамат (пара диастереомеров 2)**

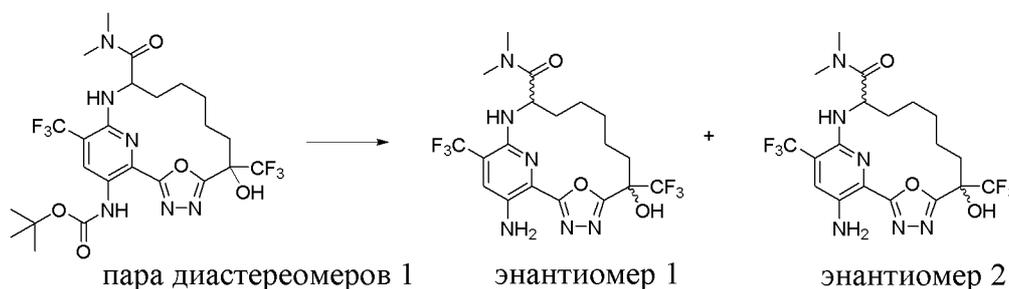


[00872] В круглодонной колбе объемом 100 мл продували раствор *трет*-бутил-*N*-[6-бензилокси-12-(диметилкарбамоил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-17-ил]карбамата (смеси *E/Z*) (39 мг, 0,05697 ммоль) в AcOH (1 мл) и этилацетате (1 мл) азотом. Затем добавляли Pd/C (65 мг, 10% вес/вес, 0,06108 ммоль). Смесь дегазировали азотом, затем продували газообразным водородом из баллона. Смесь перемешивали при 1 атм. водорода в течение 2 ч. Смесь фильтровали через целит, промывали с помощью избытка этилацетата и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 30% до 99% ацетонитрила в воде (+5 mM HCl) на протяжении 15 минут с разделением двух пар диастереомеров.

[00873] Первую элюируемую пару диастереомеров выделяли в виде желтого твердого вещества, *трет*-бутил-*N*-[12-(диметилкарбамоил)-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-17-ил]карбамата (пары диастереомеров 1) (8,7 мг, 51%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 596,2182, обнаруженное 597,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,53 минуты (способ J LC).

[00874] Вторую элюируемую пару диастереомеров выделяли в виде желтого твердого вещества, *трет*-бутил-*N*-[12-(диметилкарбамоил)-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-17-ил]карбамата (пары диастереомеров 2) (6,7 мг, 39%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 596,2182, обнаруженное 597,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,61 минуты (способ J LC).

**Стадия 8. 17-Амино-6-гидрокси-*N, N*-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоксамид (энантиомер 1) (соединение 148) и 17-амино-6-гидрокси-*N, N*-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоксамид (энантиомер 2) (соединение 149)**



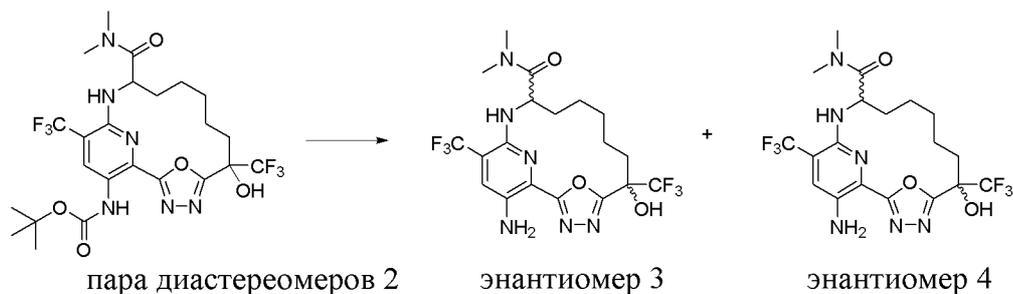
[00875] В раствор *трет*-бутил-*N*-[12-(диметилкарбамоил)-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-17-ил]карбамата (пары диастереомеров 1) (8,7 мг, 0,01458 ммоль) в DCM (750 мкл) добавляли TFA (100 мкл, 1,298 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Смесь концентрировали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 1% до 99% ацетонитрила

в воде (+5 mM HCl) на протяжении 15 мин. с получением пары диастереомеров продуктов. Данную смесь очищали с помощью хиральной SFC с применением колонки ChiralPak IG (250 × 10 мм, размер частиц 5 мкм) с элюированием смесью 14% MeOH (+20 mM NH<sub>3</sub>)/86% CO<sub>2</sub> при скорости потока 10 мл/мин., что обеспечивало получение двух отдельных энантиомерных продуктов.

[00876] Первый элюируемый энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 17-амино-6-гидрокси-*N,N*-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоксамид (энантиомера 1) (2,1 мг, 55%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,33 (s, 1H), 5,80 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,96 (q, *J*=5,7 Гц, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,38-2,29 (m, 1H), 2,28-2,16 (m, 2H), 2,04 (s, 1H), 1,77 (dt, *J*=13,5, 6,6 Гц, 1H), 1,60 (d, *J*=6,0 Гц, 2H), 1,54-1,48 (m, 2H), 1,44-1,37 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 496,16577, обнаруженное 497,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,56 минуты (способ A LC).

[00877] Второй элюируемый энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 17-амино-6-гидрокси-*N,N*-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоксамид (энантиомера 2) (1,1 мг, 30%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 496,16577, обнаруженное 497,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,56 минуты (способ A LC).

**Стадия 9. 17-Амино-6-гидрокси-*N,N*-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоксамид (энантиомер 3) (соединение 150) и 17-амино-6-гидрокси-*N,N*-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоксамид (энантиомер 4) (соединение 151)**



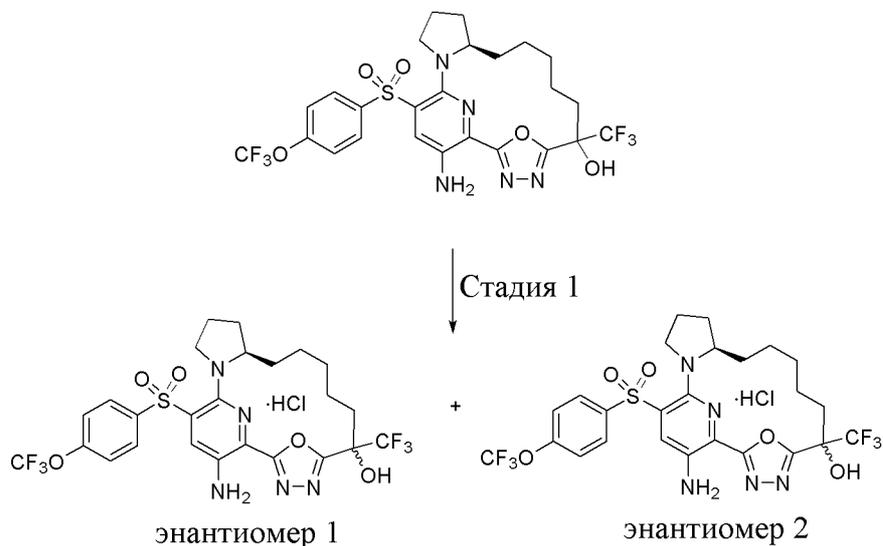
[00878] В раствор *трет*-бутил-*N*-[12-(диметилкарбамоил)-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-17-ил]карбамата (пары диастереомеров 2) (9,1 мг, 0,01526 ммоль) в DCM (750 мкл) добавляли TFA (100 мкл, 1,298 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут. Смесь концентрировали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 1% до 99% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) на протяжении 15 мин. с получением пары диастереомеров продуктов. Данную смесь очищали с помощью хиральной SFC с применением колонки ChiralPak IG (250 × 10 мм, размер частиц 5 мкм) с элюированием смесью 14% MeOH (+20 mM NH<sub>3</sub>)/86%

CO<sub>2</sub> при скорости потока 10 мл/мин., что обеспечивало получение двух отдельных энантиомерных продуктов.

[00879] Первый элюируемый энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 17-амино-6-гидрокси-*N, N*-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоксамид (энантиомера 3) (1,7 мг, 44%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,34 (s, 1H), 5,71 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,97 (q, *J*=6,2 Гц, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,41 (dt, *J*=15,4, 8,0 Гц, 1H), 2,27 (dt, *J*=11,9, 6,1 Гц, 1H), 2,20 (s, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,82 (s, 1H), 1,65 (dd, *J*=12,5, 6,2 Гц, 2H), 1,51 (s, 2H), 1,26 (s, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 496,16577, обнаруженное 497,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,59 минуты (способ A LC).

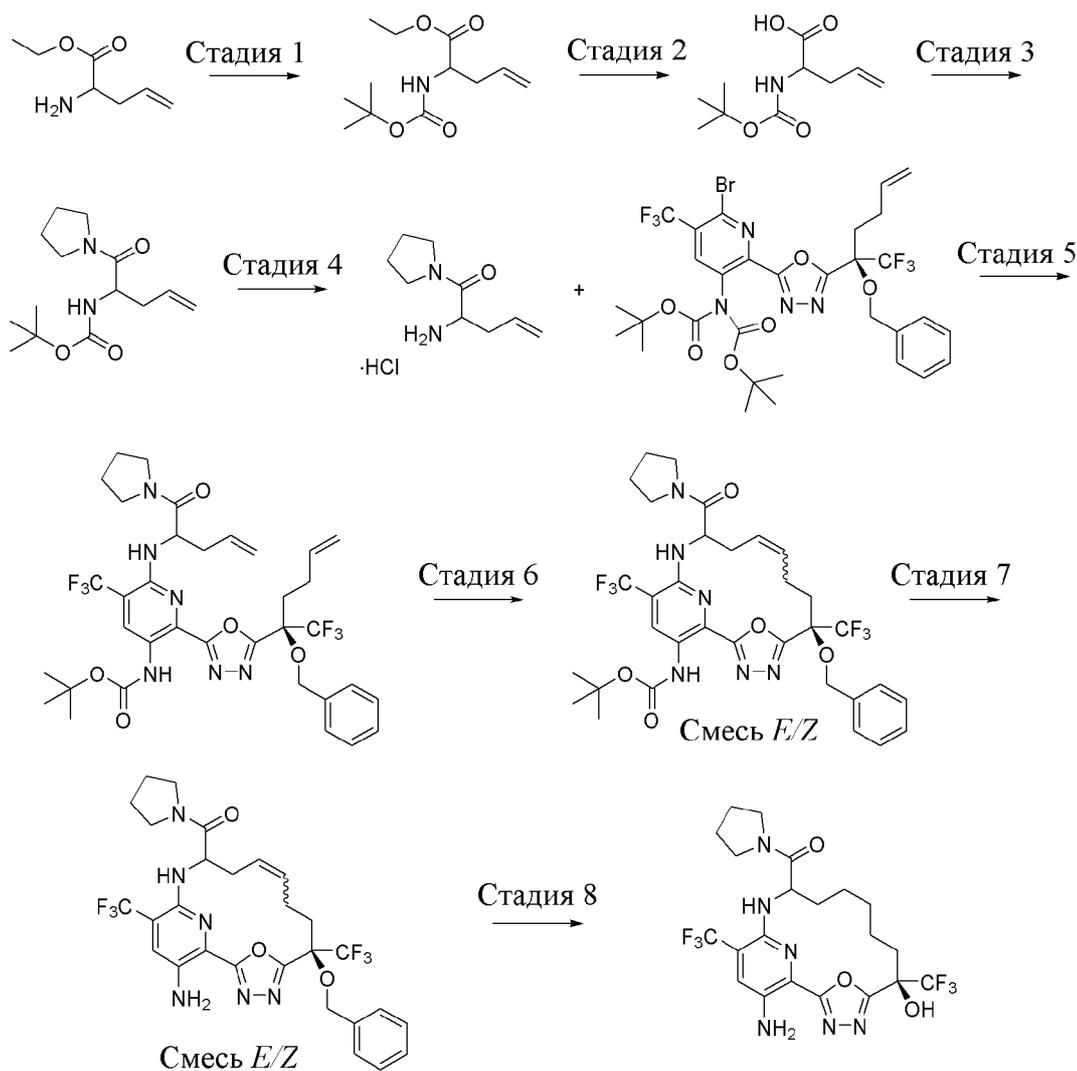
[00880] Второй элюируемый энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 17-амино-6-гидрокси-*N, N*-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоксамид (энантиомера 4) (1,5 мг, 39%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 496,16577, обнаруженное 497,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,59 минуты (способ A LC).

**Пример 83. Получение (12*R*)-20-амино-18-[4-(трифторметокси)бензолсульфонил]-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (гидрохлоридной соли) (соединения 152) и (12*R*)-20-амино-18-[4-(трифторметокси)бензолсульфонил]-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (гидрохлоридной соли) (соединения 153)**

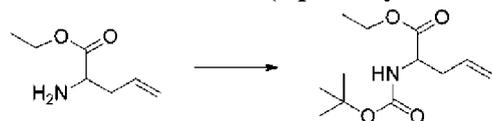


**Стадия 1. (12*R*)-20-Амино-18-[4-(трифторметокси)бензолсульфонил]-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (гидрохлоридная соль) (соединение 152) и (12*R*)-20-амино-18-[4-(трифторметокси)бензолсульфонил]-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(20),2,4,17(21),18-**





### Стадия 1. Этил-2-(*tert*-бутоксикарбониламино)пент-4-еноат



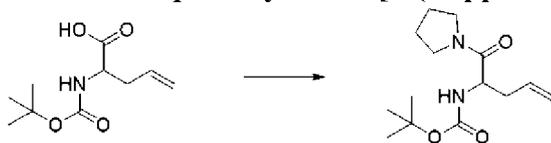
[00884] В раствор этил-2-аминопент-4-еноата (1,3 г, 9,079 ммоль), растворенного в диоксане (7,5 мл), добавляли ди-*tert*-бутилдикарбонат (2,5 г, 11,45 ммоль) и триэтиламин (4,5 мл, 32,29 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при комнатной температуре. Диоксан выпаривали до половины его объема и добавляли воду. Данную смесь экстрагировали этилацетатом и объединенные органические вещества промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 440 грамм) с применением плавного градиента от 100% гексанов до 100% EtOAc с получением этил-2-(*tert*-бутоксикарбониламино)пент-4-еноата (1,68 г, 76%) в виде прозрачного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,21 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 5,76 (ddt,  $J=17,1, 10,1, 6,9$  Гц, 1H), 5,12-5,01 (m, 2H), 4,12-4,02 (m, 2H), 3,97 (td,  $J=8,2, 5,6$  Гц, 1H), 2,35 (tt,  $J=14,4, 7,2$  Гц, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,17 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H) ppm. ESI-MS масса/заряд: расч. 243,14706, обнаруженное 244,1 ( $M+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 1,56 минуты (способ A LC).

### Стадия 2. 2-(*трет*-Бутоксикарбониламино)пент-4-еновая кислота



[00885] В раствор этил-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)пент-4-еноата (1,68 г, 6,905 ммоль) в THF (25 мл) добавляли MeOH (25 мл) и H<sub>2</sub>O (35 мл) с последующим добавлением гидроксида лития (990 мг, 41,34 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. THF и метанол удаляли при пониженном давлении и затем добавляли 10% водный раствор HCl (10 мл) с подкислением до pH ~4 и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 150 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 24 грамм) с применением плавного градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)пент-4-еновой кислоты (1,48 г, 100%) в виде вязкого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,38 (s, 1H), 7,03 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 5,89-5,58 (m, 1H), 5,09 (dd, *J*=17,2, 2,0 Гц, 1H), 5,03 (dd, *J*=10,2, 2,1 Гц, 1H), 3,93 (td, *J*=8,6, 5,1 Гц, 1H), 2,47-2,25 (m, 2H), 1,38 (s, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 215,11575, обнаруженное 216,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,11 минуты (способ A LC).

### Стадия 3. *трет*-Бутил-*N*-[1-(пирролидин-1-карбонил)бут-3-енил]карбамат



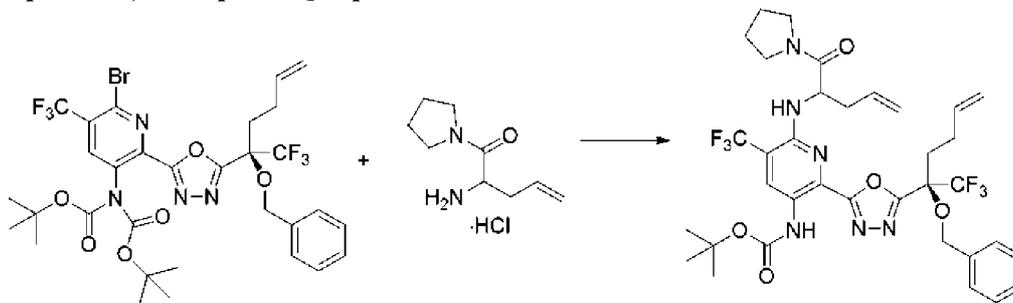
[00886] В раствор 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)пент-4-еновой кислоты (1,35 г, 6,272 ммоль) в THF (48 мл) и NMP (48 мл) при комнатной температуре добавляли пирролидин (1,85 мл, 22,16 ммоль) и DIEA (6,5 мл, 37,32 ммоль) с последующим добавлением HATU (3,69 г, 9,705 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой, раствором лимонной кислоты и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 80 грамм) с применением плавного градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата, что обеспечивало получение *трет*-бутил-*N*-[1-(пирролидин-1-карбонил)бут-3-енил]карбамата (1,45 г, 86%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,90 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 5,74 (ddt, *J*=17,1, 10,1, 7,0 Гц, 1H), 5,09 (dd, *J*=17,2, 2,0 Гц, 1H), 5,01 (dd, *J*=10,1, 2,2 Гц, 1H), 4,20 (td, *J*=8,3, 5,6 Гц, 1H), 3,52 (dt, *J*=10,1, 6,8 Гц, 1H), 3,41 (dt, *J*=10,0, 6,8 Гц, 1H), 3,25 (td, *J*=13,5, 12,0, 7,2 Гц, 2H), 2,32 (dt, *J*=13,1, 6,2 Гц, 1H), 2,22 (dd, *J*=14,3, 7,6 Гц, 1H), 1,87 (p, *J*=6,7 Гц, 2H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,36 (s, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 268,17868, обнаруженное 269,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,3 минуты (способ A LC).

### Стадия 4. 2-Амино-1-пирролидин-1-илпент-4-ен-1-он (гидрохлоридная соль)



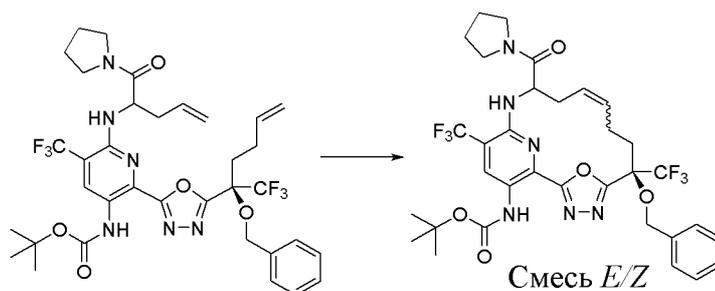
[00887] В раствор *трет*-бутил-*N*-[1-(пирролидин-1-карбонил)бут-3-енил]карбамата (1,45 г, 5,403 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли HCl (4 н. в диоксане, 7 мл, 28 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выпаривали до сухого состояния, затем разбавляли простым эфиром и концентрировали. Остаток помещали в условия вакуума в течение ночи с получением 2-амино-1-пирролидин-1-илпент-4-ен-1-она (гидрохлоридной соли) (750 мг, 68%) в виде грязно-белого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 168,12627, обнаруженное 169,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,52 минуты (способ A LC).

**Стадия 5. *трет*-Бутил-*N*-[2-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-[1-(пирролидин-1-карбонил)бут-3-ениламино]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат**



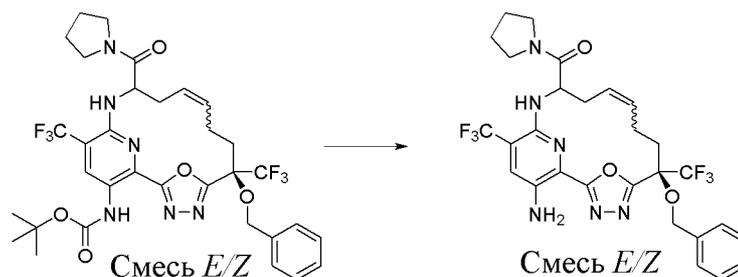
[00888] В сосуде для микроволновой обработки объемом 20 мл объединяли 2-амино-1-пирролидин-1-илпент-4-ен-1-он (гидрохлоридную соль) (550 мг, 2,687 ммоль), DIEA (900 мкл, 5,167 ммоль) и *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамат (700 мг, 0,9315 ммоль) в ацетонитриле (12 мл) и DMSO (3,5 мл) и смесь нагревали при 90°C в течение 14 ч. Затем нагревали при 105°C в течение дополнительно 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 40 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 40% этилацетата в гексанах, что обеспечивало получение *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-[1-(пирролидин-1-карбонил)бут-3-ениламино]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (159 мг, 23%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 738,29645, обнаруженное 739,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,91 минуты (способ M LC).

**Стадия 6. *трет*-Бутил-*N*-[(6*R*)-6-бензилокси-12-(пирролидин-1-карбонил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-17-ил]карбамат (смесь *E/Z*)**



[00889] В 3-горлой колбе объемом 500 мл нагревали непрерывно дегазируемый посредством азотопровода раствор катализатора Чжана 1В (40 мг, 0,05451 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (100 мл) до 50°C в атмосфере азота. Затем добавляли раствор *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-[1-(пирролидин-1-карбонил)бут-3-ениламино]-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат (155 мг, 0,2098 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (50 мл) с помощью шприца. Полученную смесь нагревали при 75°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали и затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 24 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 60% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-[(6*R*)-6-бензилокси-12-(пирролидин-1-карбонил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-17-ил]карбамата (смеси *E/Z*) (98 мг, 66%) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 710,26514, обнаруженное 711,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,62 минуты (способ М LC).

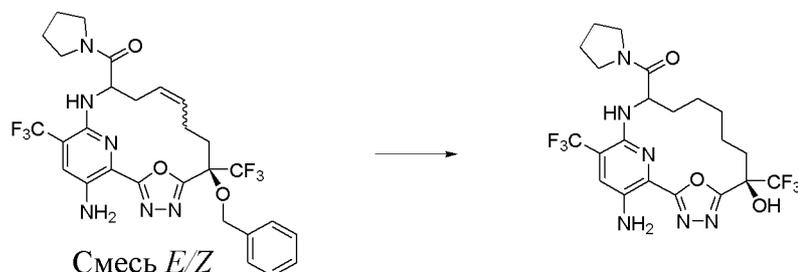
**Стадия 7. [(6*R*)-17-Амино-6-бензилокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-12-ил]-пирролидин-1-илметанон (смесь *E/Z*)**



[00890] Добавляли TFA (750 мкл, 9,735 ммоль) в раствор *трет*-бутил-*N*-[(6*R*)-6-бензилокси-12-(пирролидин-1-карбонил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-17-ил]карбамата (смеси *E/Z*) (98 мг, 0,138 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (100 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 20 минут. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, затем разбавляли гексанами и с помощью DCM и снова концентрировали, затем высушивали в вакууме в течение ночи с получением [(6*R*)-17-амино-6-бензилокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-

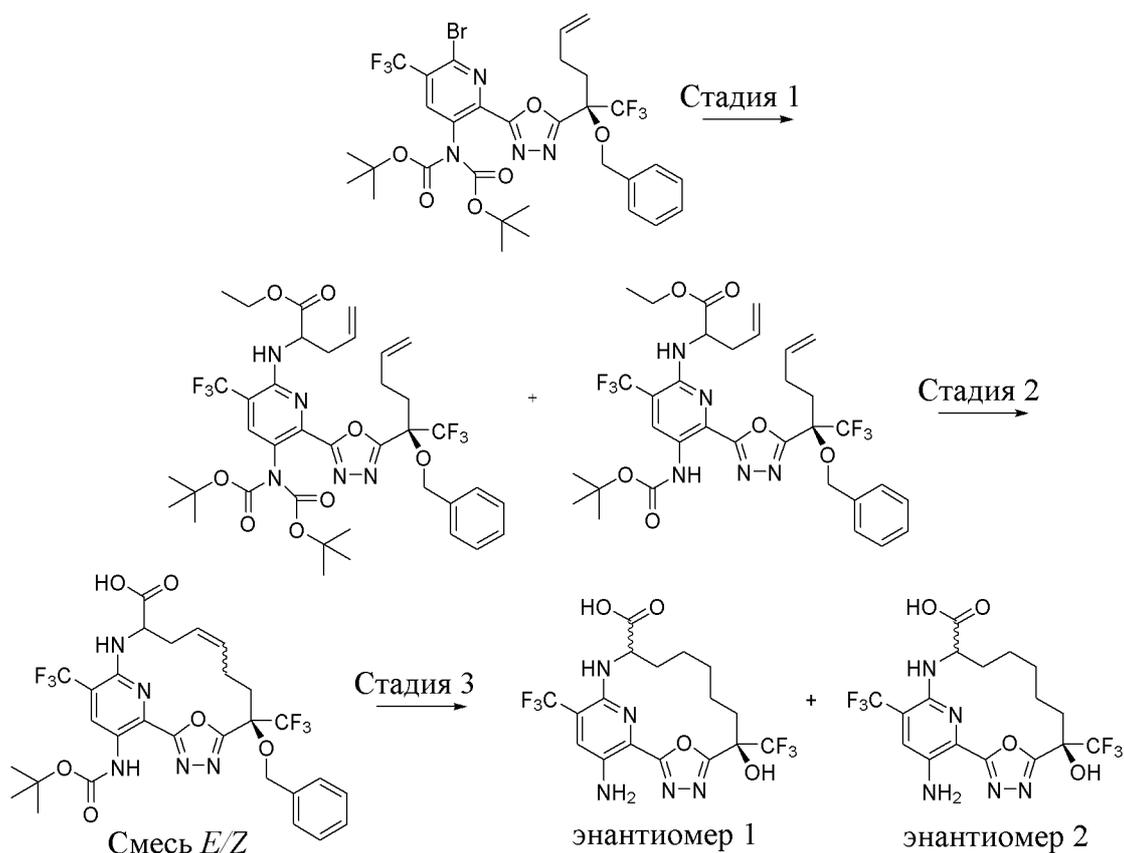
1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-12-ил]-пирролидин-1-илметанона (смесь *E/Z*) (105 мг, 82%) в виде светло-зеленого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 610,2127, обнаруженное 611,0 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,67 минуты (способ J LC).

**Стадия 8. [(6*R*)-17-Амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-ил]-пирролидин-1-илметанон (соединение 154)**

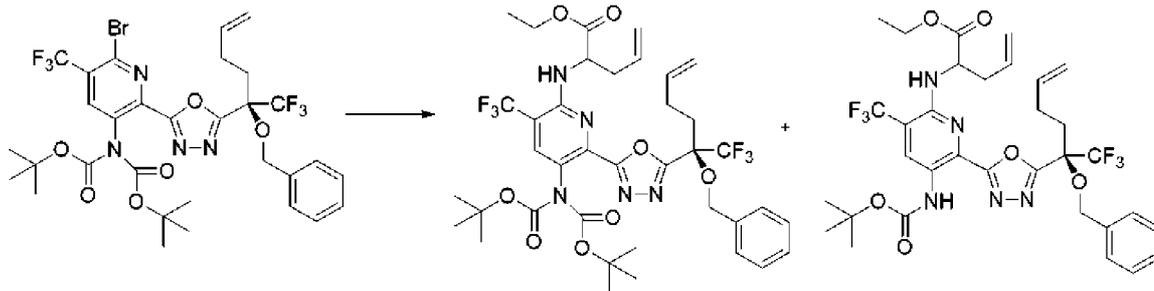


[00891] В круглодонной колбе объемом 50 мл продували раствор [(6*R*)-17-амино-6-бензилокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-12-ил]-пирролидин-1-илметанона (смеси *E/Z*) (98 мг, 0,1605 ммоль) в AcOH (2,5 мл) и этилацетате (5 мл) азотом. Затем добавляли Pd/C (185 мг, 10% вес/вес, 0,1738 ммоль). Смесь дегазировали азотом, затем продували газообразным водородом из баллона. Смесь перемешивали при 1 атм. водорода в течение 5 ч. Смесь фильтровали через целит, промывали с помощью избытка этилацетата и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 12 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением [(6*R*)-17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-ил]-пирролидин-1-илметанона (48,3 мг, 58%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 522,1814, обнаруженное 523,1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,68 минуты (способ A LC).

**Пример 85. Получение (6*R*)-17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоновой кислоты (энантиомера 1) (соединения 155) и (6*R*)-17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоновой кислоты (энантиомера 2) (соединения 156)**



Стадия 1. Этил-2-[[6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пент-4-еноат и этил-2-[[6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пент-4-еноат

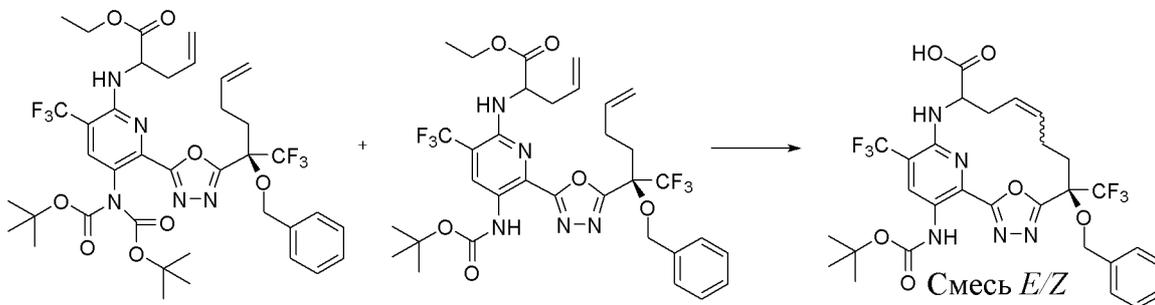


[00892] Дегазировали смесь *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата (2,1 г, 2,794 ммоль), этил-2-аминопент-4-еноата (1,2 г, 8,381 ммоль), (1*E*,4*E*)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он;палладия (128 мг, 0,1398 ммоль), Хантphos (165 мг, 0,2852 ммоль) и карбоната цезия (3,7 г, 11,36 ммоль) в диоксане (32 мл) путем барботирования азотом в течение 1 мин., затем герметизировали и перемешивали при 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и разбавляли этилацетатом, затем промывали водой и солевым раствором и затем органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Затем неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 100% гексанов до 50%

этилацетата в гексанах с получением этил-2-[[6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пент-4-еноата (66 мг, 3%) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 713,26483, обнаруженное 714,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,13 минуты (способ MLC).

[00893] Также в результате очистки из колонки с силикагелем выделяли этил-2-[[6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пент-4-еноат (167 мг, 7%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 813,31726, обнаруженное 814,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,91 минуты (способ JLC).

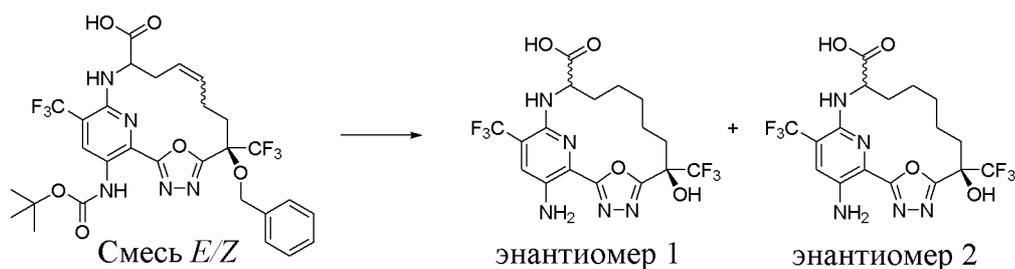
**Стадия 2. (6*R*)-6-Бензилокси-17-(трет-бутоксикарбониламино)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-12-карбоновая кислота (смесь *E/Z*)**



[00894] В 3-горлой колбе объемом 500 мл растворяли непрерывно дегазируемый посредством азотопровода раствор 0,25 экв. катализатора Чжана 1В (52 мг, 0,07087 ммоль) в DCE (150 мл) и нагревали до 50°C в атмосфере азота. Затем добавляли раствор этил-2-[[6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пент-4-еноата (167 мг, 0,2052 ммоль), объединенного с этил-2-[[6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пент-4-еноатом (66 мг, 0,09248 ммоль) в DCE (150 мл), с помощью шприца. Полученную смесь нагревали до 75°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 50% этилацетата в гексанах с получением 149 мг смеси этил-(6*R*)-6-бензилокси-17-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-12-карбоксилата и (6*R*)-6-бензилокси-17-(*трет*-бутоксикарбониламино)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-12-карбоксилата в виде грязно-белого твердого вещества. В раствор данной смеси в THF (2,5 мл) добавляли MeOH (2,5 мл) и H<sub>2</sub>O (2,5 мл) с последующим добавлением гидроксида лития (45 мг, 1,879 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. THF и метанол удаляли при пониженном давлении и затем

добавляли 5 мл 10% водного раствора HCl с подкислением до pH ~4 и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 25 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 24 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 80% этилацетата в гексанах с получением (6*R*)-6-бензилокси-17-(*трет*-бутоксикарбониламино)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-12-карбоновой кислоты (смеси *E/Z*) (63,3 мг, 21%, чистота 80%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 657,2022, обнаруженное 658,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,03 минуты (способ J LC).

**Стадия 3. (6*R*)-17-Амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоновая кислота (энантиомер 1) (соединение 155) и (6*R*)-17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоновая кислота (энантиомер 2) (соединение 156)**



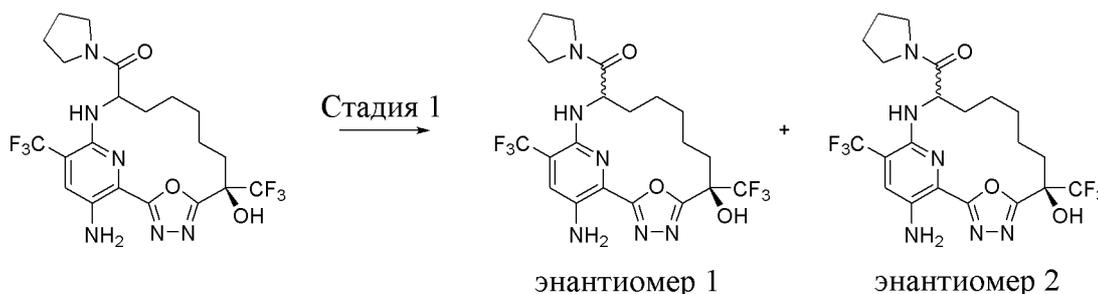
[00895] В раствор (6*R*)-6-бензилокси-17-(*трет*-бутоксикарбониламино)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-12-карбоновой кислоты (смеси *E/Z*) (20 мг, 0,03042 ммоль) в AcOH (540 мкл) добавляли Pd/C (12,95 мг, 10% вес/вес, 0,01217 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. в атмосфере водорода из баллона. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, тщательно промывали этилацетатом и затем фильтрат концентрировали. К остатку добавляли TFA (500 мкл) и данную смесь перемешивали в течение 3 мин. при комнатной температуре. Смесь концентрировали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 1% до 99% ацетонитрила в воде (+5 mM HCl), что обеспечивало получение двух энантиомерных продуктов.

[00896] Первый элюируемый энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, (6*R*)-17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоновой кислоты (энантиомера 1) (5 мг, 43%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,57 (s, 1H), 4,34 (dd, *J*=9,4, 3,1 Гц, 1H), 2,58-2,44 (m, 1H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,14 (dt, *J*=13,7, 8,0 Гц, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,79 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 1,69 (d, *J*=6,9 Гц, 2H), 1,55 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 1,49-1,39 (m, 1H), 1,36-

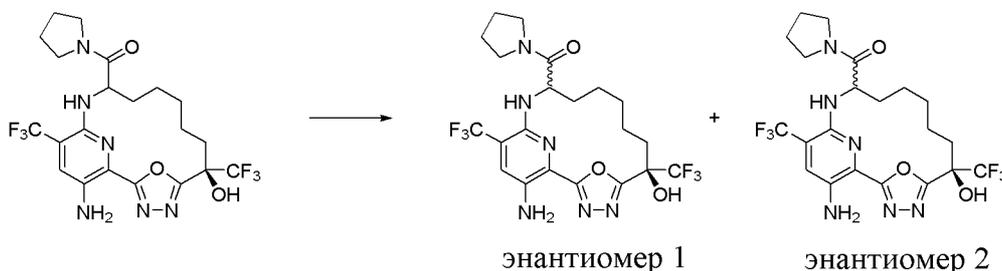
1,29 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 469,11847, обнаруженное 470,05 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,29 минуты (способ А LC).

[00897] Второй элюируемый энантиомер собирали в виде желтого твердого вещества, (6*R*)-17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-карбоновой кислоты (энантиомера 2) (4 мг, 28%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,57 (s, 1H), 4,43 (dd, *J*=9,2, 3,6 Гц, 1H), 2,51-2,32 (m, 2H), 2,19 (ddd, *J*=14,8, 9,3, 6,4 Гц, 1H), 1,97-1,67 (m, 4H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,48 (t, *J*=6,6 Гц, 1H), 1,33 (d, *J*=6,2 Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 469,11847, обнаруженное 470,02 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,39 минуты (способ А LC).

**Пример 86. Получение [(6*R*)-17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-ил]-пирролидин-1-илметанона (энантиомера 1) (соединения 157) и [(6*R*)-17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-ил]-пирролидин-1-илметанона (энантиомера 2) (соединения 158)**



**Стадия 1. [(6*R*)-17-Амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-ил]-пирролидин-1-илметанон (энантиомер 1) (соединение 157) и [(6*R*)-17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-ил]-пирролидин-1-илметанон (энантиомер 2) (соединение 158)**



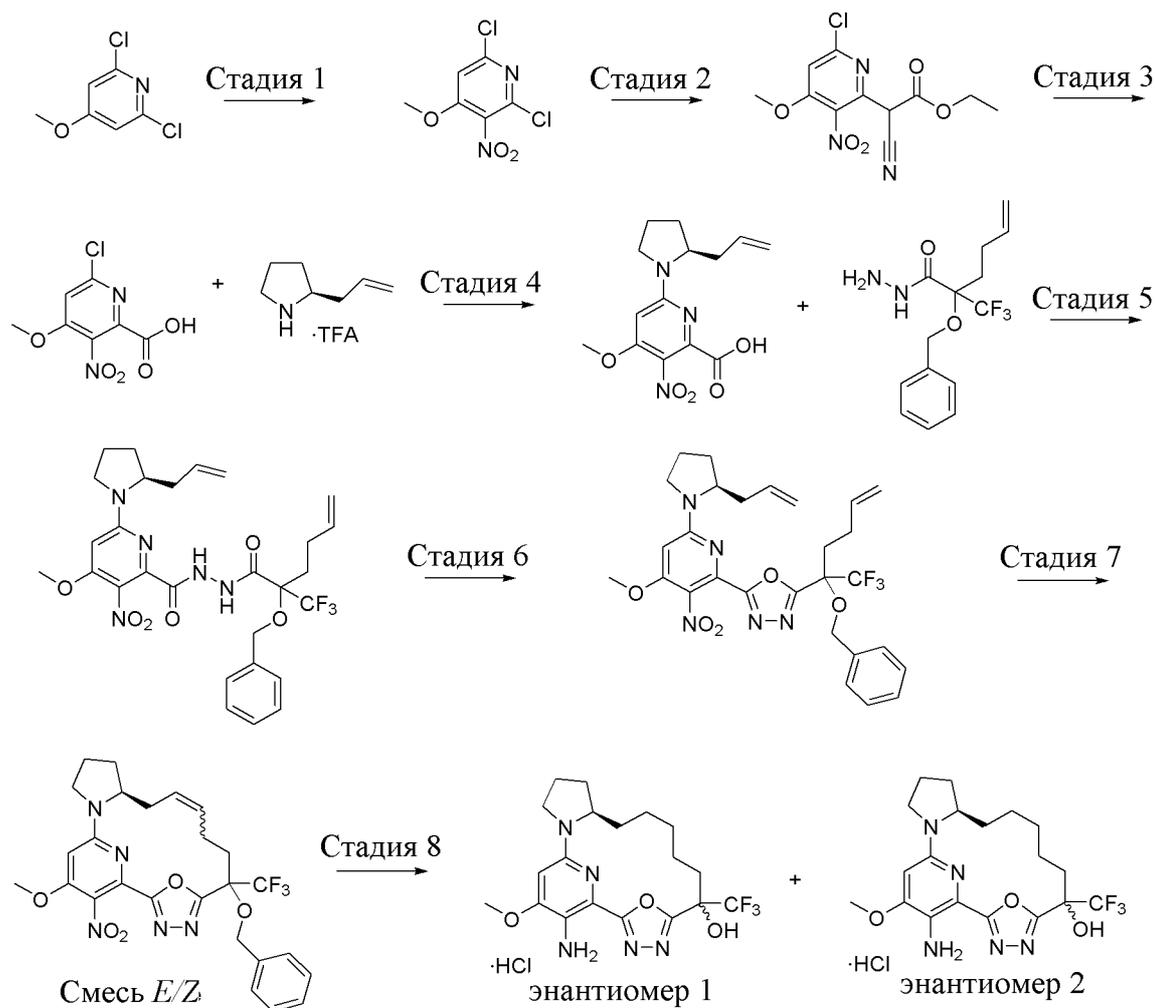
[00898] Очищали [(6*R*)-17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-ил]-пирролидин-1-илметанон (42 мг, 0,08039 ммоль) с помощью хиральной SFC с применением колонки ChiralPak IC (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с элюированием смесью 14%

MeOH (+20 mM NH<sub>3</sub>)/86% CO<sub>2</sub> при скорости потока 70 мл/мин., что обеспечивало получение двух отдельных энантиомерных продуктов.

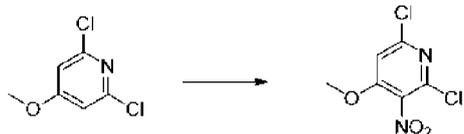
[00899] Первый элюируемый энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества и дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 1% до 99% ацетонитрила в воде (+5 mM HCl) на протяжении 15 минут с получением [(6*R*)-17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-ил]-пирролидин-1-илметанона (энантиомера 1) (7,7 мг, 36%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 522,1814, обнаруженное 523,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,68 минуты (способ A LC).

[00900] Второй элюируемый энантиомер дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 1% до 99% ацетонитрила в воде (+5 mM HCl) на протяжении 15 минут, что обеспечивало получение [(6*R*)-17-амино-6-гидрокси-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12-ил]-пирролидин-1-илметанона (энантиомера 2) (5,3 мг, 25%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,33 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,77 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 3,61-3,45 (m, 4H), 2,41 (dt, *J*=15,4, 8,1 Гц, 1H), 2,30 (dd, *J*=13,2, 6,8 Гц, 1H), 2,21 (s, 1H), 1,95 (ddd, *J*=27,7, 12,5, 6,3 Гц, 4H), 1,88-1,83 (m, 1H), 1,67 (dd, *J*=12,7, 5,9 Гц, 3H), 1,55 (q, *J*=9,1, 6,7 Гц, 3H) ppm. Способные к обмену протоны арил-NH<sub>2</sub> не наблюдали в ЯМР. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 522,1814, обнаруженное 523,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,69 минуты (способ A LC).

**Пример 87. Получение (12*R*)-20-амино-19-метокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (гидрохлоридной соли) (соединения 159) и (12*R*)-20-амино-19-метокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (гидрохлоридной соли) (соединения 160)**

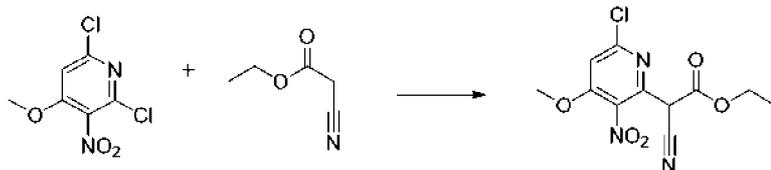


### Стадия 1. 2,6-Дихлор-4-метокси-3-нитропиридин



[00901] В раствор 2,6-дихлор-4-метоксипиридина (21,17 г, 118,92 ммоль) в серной кислоте (127 мл) добавляли азотную кислоту (17,898 г, 18,8 мл, 193,15 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (350 мл). Суспензию фильтровали и промывали водой (80 мл) с получением 2,6-дихлор-4-метокси-3-нитропиридина (24,5 г, 91%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (250 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,74 (s, 1H), 4,06 (s, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 221,9599, обнаруженное 223,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,91 минуты (способ G LC).

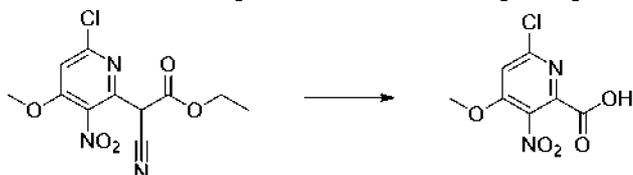
### Стадия 2. Этил-2-(6-хлор-4-метокси-3-нитро-2-пиридил)-2-цианоацетат



[00902] В раствор 2,6-дихлор-4-метокси-3-нитропиридина (208 мг, 0,914 ммоль) и CsCO<sub>3</sub> (446,6 мг, 1,3707 ммоль) в DMF (9 мл) добавляли этил-2-цианоацетат (119,78 мг, 1,13

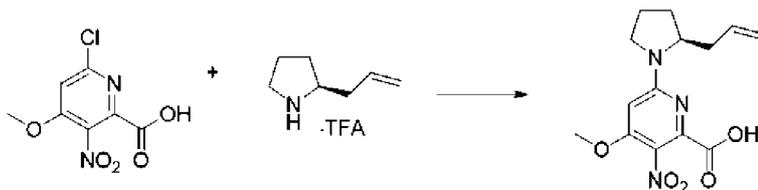
мкл, 1,0589 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную смесь добавляли воду (20 мл) и водный раствор HCl (2 М, 7 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 × 15 мл), затем соевым раствором (20 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (загружали в сухом виде на 25 г SiO<sub>2</sub> с минимальным количеством DCM) и элюировали с градиентом от 0% до 100% EtOAc в гексанах) с получением этил-2-(6-хлор-4-метокси-3-нитро-2-пиридил)-2-цианоацетата (153,8 мг, 56%) в виде темно-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (250 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,10 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,37-4,26 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 1,33 (s, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 299,0309, обнаруженное 300,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,85 минуты (способ G LC).

### Стадия 3. 6-Хлор-4-метокси-3-нитропиридин-2-карбоновая кислота



[00903] В смесь этил-2-(6-хлор-4-метокси-3-нитро-2-пиридил)-2-цианоацетата (50,7 мг, 0,1658 ммоль) в воде (0,3 мл) и DMSO (0,1 мл) добавляли NaOAc (33,8 мг, 0,412 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C и добавляли по каплям H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (3,4015 г, 0,1 мл, 30% вес/вес, 30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли водный раствор HCl (0,5 М, 5 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 × 5 мл), соевым раствором (10 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (загружали в сухом виде на 12 г SiO<sub>2</sub> с минимальным количеством DCM) и элюировали с градиентом от 0% до 15% MeOH в DCM с получением 6-хлор-4-метокси-3-нитропиридин-2-карбоновой кислоты (22,8 мг, 59%) в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,44 (s, 1H), 3,97 (s, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 231,9887, обнаруженное 233,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,75 минуты (способ G LC).

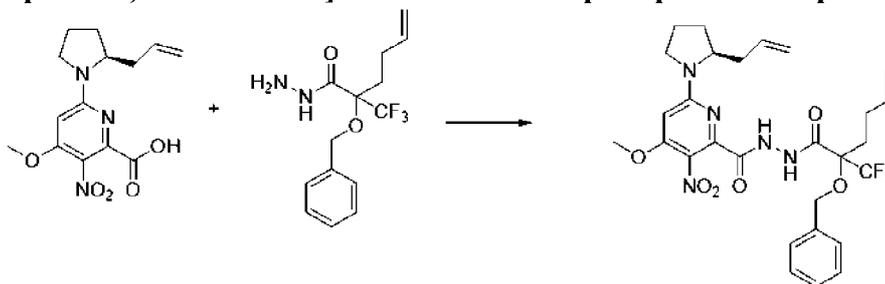
### Стадия 4. 6-[(2S)-2-Аллилпирролидин-1-ил]-4-метокси-3-нитропиридин-2-карбоновая кислота



[00904] В раствор 6-хлор-4-метокси-3-нитропиридин-2-карбоновой кислоты (0,4 г, 1,7199 ммоль) и (2S)-2-аллилпирролидина (трифторацетатной соли) (0,8 г, 3,5523 ммоль) в DMF (45 мл) добавляли карбонат калия (1,23 г, 8,8998 ммоль) и смесь перемешивали и

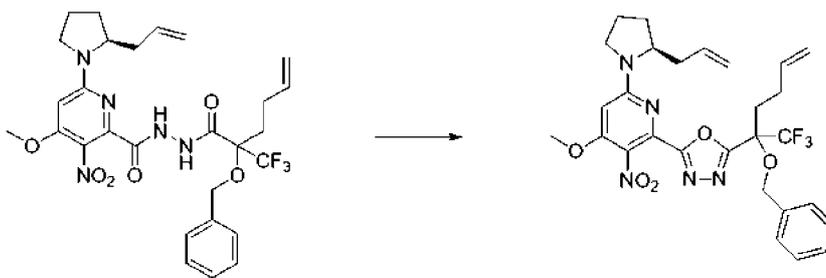
нагревали при 110°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли с помощью 100 мл воды. Смесь промывали с помощью DCM (3 × 100 мл). Затем ярко-желтый водный раствор подкисляли до pH=3 с помощью 1 н. водного раствора HCl (20 мл). Раствор экстрагировали с помощью DCM (3 × 100 мл). Объединенные органические растворы промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали. Остаток высушивали *in vacuo* с получением 6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-4-метокси-3-нитропиридин-2-карбоновой кислоты (0,84 г, 64%) в виде коричневого масла. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 307,11682, обнаруженное 308,5 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,44 минуты (способ G LC). Данный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 5. 6-[(2*S*)-2-Аллилпирролидин-1-ил]-*N'*-[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-4-метокси-3-нитропиридин-2-карбогидразид**



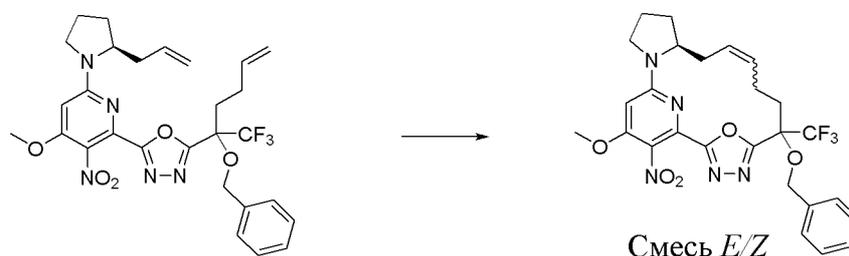
[00905] В раствор 6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-4-метокси-3-нитропиридин-2-карбоновой кислоты (3,55 г, 7,649 ммоль) в EtOAc (130 мл) добавляли 2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразид (гидрохлоридную соль) (3,93 г, 11,601 ммоль) и пиридин (3,7164 г, 3,8 мл, 46,984 ммоль), и раствор становился мутным. Затем добавляли раствор пропилфосфонового ангидрида в EtOAc (9,6218 г, 9,0007 мл 50% вес/вес, 15,12 ммоль) и смесь нагревали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили 1 М водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (250 мл) путем перемешивания в течение 15 мин. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и выпаривали. Масляный остаток в сухом виде загружали на диоксид кремния и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (колонка на 220 г, от 0% до 40% EtOAc в гексанах) с получением 6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-*N'*-[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-4-метокси-3-нитропиридин-2-карбогидразида (2,3 г, 50%) в виде пенистого желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,07-9,99 (m, 1H), 9,40-9,31 (m, 1H), 7,43-7,32 (m, 5H), 5,92 (s, 1H), 5,87-5,75 (m, 2H), 5,16-4,99 (m, 4H), 4,81 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,68 (d, J=10,6 Гц, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 2,58-2,37 (m, 2H), 2,29-1,90 (m, 8H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 591,2305, обнаруженное 592,5 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,4 минуты (способ G LC).

**Стадия 6. 2-[6-[(2*S*)-2-Аллилпирролидин-1-ил]-4-метокси-3-нитро-2-пиридил]-5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол**



[00906] В раствор 6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-*N'*-[2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-4-метокси-3-нитропиридин-2-карбогидразида (0,4 г, 0,4402 ммоль) и DIEA (296,80 мг, 0,4 мл, 2,2964 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при 50°C добавляли тозилхлорид (0,14 г, 0,7343 ммоль). Температуру повышали до 70°C и смесь перемешивали при данной температуре в течение ночи. Добавляли большее количество тозилхлорида (0,14 г, 0,7343 ммоль) и DIEA (296,80 мг, 0,4 мл, 2,2964 ммоль) и продолжали нагревание в течение 6 ч. Добавляли дополнительное количество тозилхлорида (0,42 г, 2,203 ммоль) и DIEA (890,40 мг, 1,2 мл, 6,8893 ммоль) и продолжали нагревание в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате (100 мл). Органический слой промывали 5% водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), водой (2 × 100 мл) и солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (загружали в сухом виде неочищенное вещество в колонку на 25 г при элюировании от 0% до 40% EtOAc в гексанах) с получением 2-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-4-метокси-3-нитро-2-пиридил]-5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазола (0,23 г, 89%) в виде желто-зеленого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 573,2199, обнаруженное 574,5 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,87 минуты (способ G LC).

**Стадия 7. (1*S*)-6-Бензилокси-19-метокси-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаен (смесь *E/Z*)**



[00907] В дегазированный раствор 2-[6-[(2*S*)-2-аллилпирролидин-1-ил]-4-метокси-3-нитро-2-пиридил]-5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазола (1 г, 1,7116 ммоль) в DCE (250 мл) при 50°C в атмосфере азота добавляли катализатор Чжана 1В (200 мг, 0,2722 ммоль). Полученную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (загружали в сухом виде на

25 г силикагеля и элюировали с градиентом от 0% до 40% EtOAc в гексанах) с получением (12*S*)-6-бензилокси-19-метокси-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (320 мг, 29%) в виде зеленого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,40-7,21 (m, 5H), 6,33 (s, 1H), 5,70-5,36 (m, 2H), 4,70 (d, *J*=11,2 Гц, 1H), 4,60 (d, *J*=11,1 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,53 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 3,38 (t, *J*=10,3 Гц, 2H), 2,45-2,34 (m, 2H), 2,17-1,90 (m, 6H), 1,62-1,49 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 545,1886, обнаруженное 546,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,46 минуты (способ H LC).

**Стадия 8. (12*R*)-20-Амино-19-метокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (гидрохлоридная соль) (соединение 159) и (12*R*)-20-амино-19-метокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (гидрохлоридная соль) (соединение 160)**



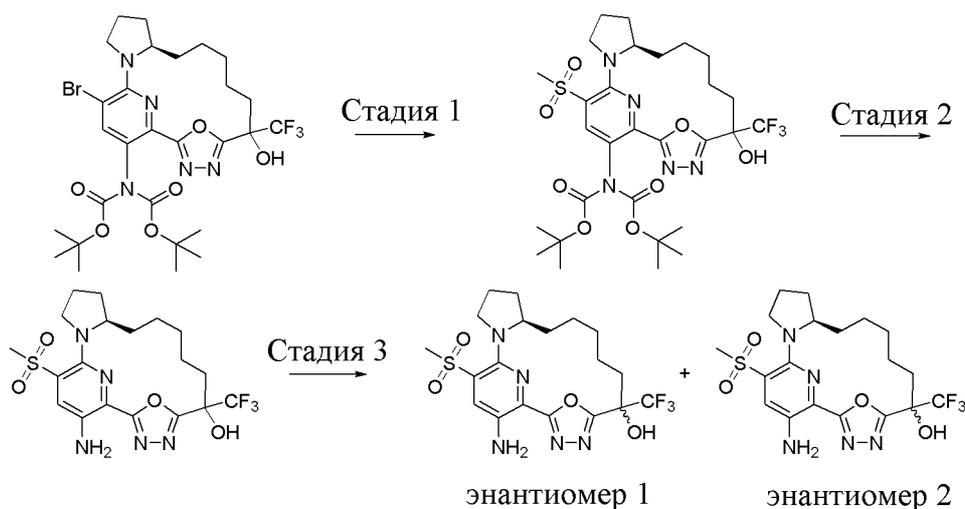
[00908] В раствор (12*S*)-6-бензилокси-19-метокси-20-нитро-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,9,17,19-гексаена (смеси *E/Z*) (226 мг, 0,3503 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли палладий на угле (226 мг, 0,2124 ммоль). Колбу заполняли азотом, подвергали вакуумированию и обратно заполняли водородом. Это повторяли три раза. Смесь гидрогенизировали при 60 фунтов/кв. дюйм в течение 2 дней. Смесь фильтровали через слой целита и слой на фильтре промывали с помощью MeOH (2 × 100 мл). Объединенный фильтрат выпаривали, затем очищали с помощью HPLC с применением градиента от 15% до 75% ацетонитрила в воде (+5 mM HCl) на протяжении 30 мин. при скорости потока 30 мл/мин. с получением двух диастереомерных продуктов.

[00909] Первый элюируемый диастереомер выделяли в виде (12*R*)-20-амино-19-метокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (гидрохлоридной соли) (10,6 мг, 6%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,52 (br, 2H), 6,28 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,85 (s, 1H), 3,51-3,37 (m, 2H), 3,29-3,13 (m, 1H), 2,20-1,84 (m, 6H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,65-1,52 (m, 2H), 1,50-1,34 (m, 3H), 0,98-0,81 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 427,1831, обнаруженное 428,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,0 минуты (способ H LC).

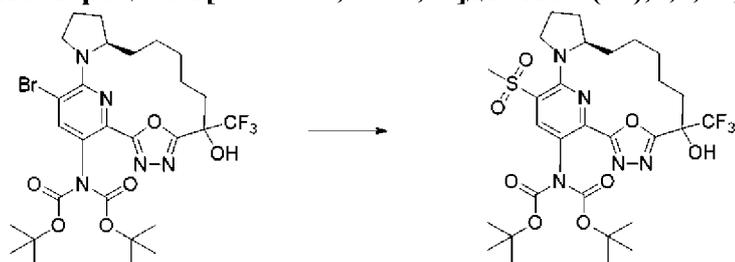
[00910] Второй элюируемый диастереомер выделяли в виде (12*R*)-20-амино-19-метокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера

2) (гидрохлоридной соли) (21,3 мг, 12%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,52 (br, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,05-3,78 (m, 4H, OH и  $\text{CH}_3$ ), 3,47 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,27 (t,  $J=11,5$  Гц, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H), 2,04-1,64 (m, 7H), 1,54-1,28 (m, 4H), 1,03-0,80 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 427,1831, обнаруженное 428,2 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 2,0 минуты (способ H LC).

**Пример 88. Получение (12R)-20-амино-18-метансульфонил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 161) и (12R)-20-амино-18-метансульфонил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 162)**



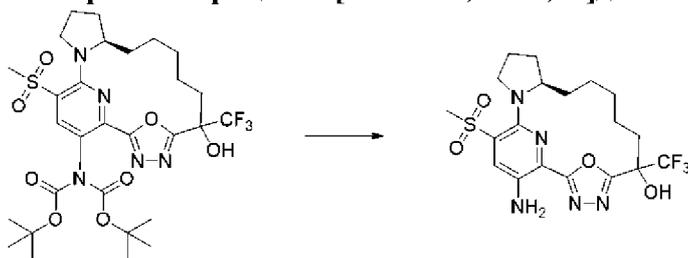
**Стадия 1. трет-Бутил-N-[(трет-бутоксикарбонил]-N-[(12R)-6-гидрокси-18-метансульфонил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамат**



[00911] Во флакон для микроволновой обработки загружали трет-бутил-N-[(12R)-18-бром-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.0]12,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]-N-[(трет-бутоксикарбонил]карбамат (100 мг, 0,1478 ммоль), метансульфинат натрия (46 мг, 0,4506 ммоль), йодид меди(I) (33 мг, 0,1733 ммоль), L-пролин (1,3 мг, 0,0113 ммоль) и  $\text{DMSO}$  (1,2 мл). Пробирку продували азотом в течение 2 мин. и герметизировали. Смесь перемешивали при  $112^\circ\text{C}$  в течение 3 ч., охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли 28% водный раствор  $\text{NH}_3$  (2 мл) и воду (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью МТВЕ ( $3 \times 20$  мл). Объединенные органические слои высушивали с помощью сульфата натрия,

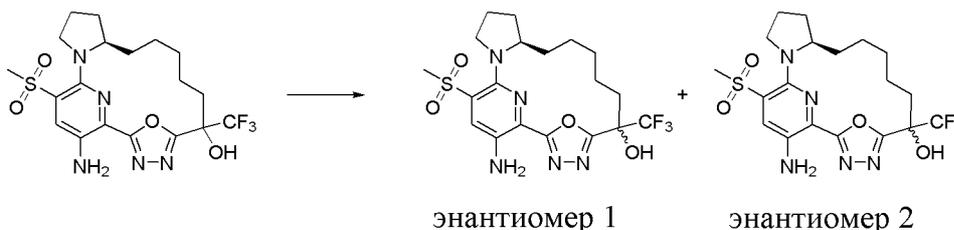
фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 12 г) с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гептанах с получением *трет*-бутил-*N*-[(*трет*-бутокси)карбонил]-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-18-метансульфонил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамата (48 мг, 48%) в виде желтого масла. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 675,255, обнаруженное 676,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,99 минуты (способ Y LC). Продукт был загрязнен небольшим количеством аналогичного продукта с защитной группой моно-Вос.

**Стадия 2. (12*R*)-20-Амино-18-метансульфонил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол**



[00912] В раствор *трет*-бутил-*N*-[(*трет*-бутокси)карбонил]-*N*-[(12*R*)-6-гидрокси-18-метансульфонил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]карбамата (74 мг, 0,1095 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли TFA (4,44 г, 3 мл, 38,94 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Материал концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 12 г) с применением градиента от 20% до 50% этилацетата в гептанах с получением (12*R*)-20-амино-18-метансульфонил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (40 мг, 77%) в виде желтого масла. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 475,15012, обнаруженное 476,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,89 минуты (способ Z LC).

**Стадия 3. (12*R*)-20-Амино-18-метансульфонил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 161) и (12*R*)-20-амино-18-метансульфонил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 162)**



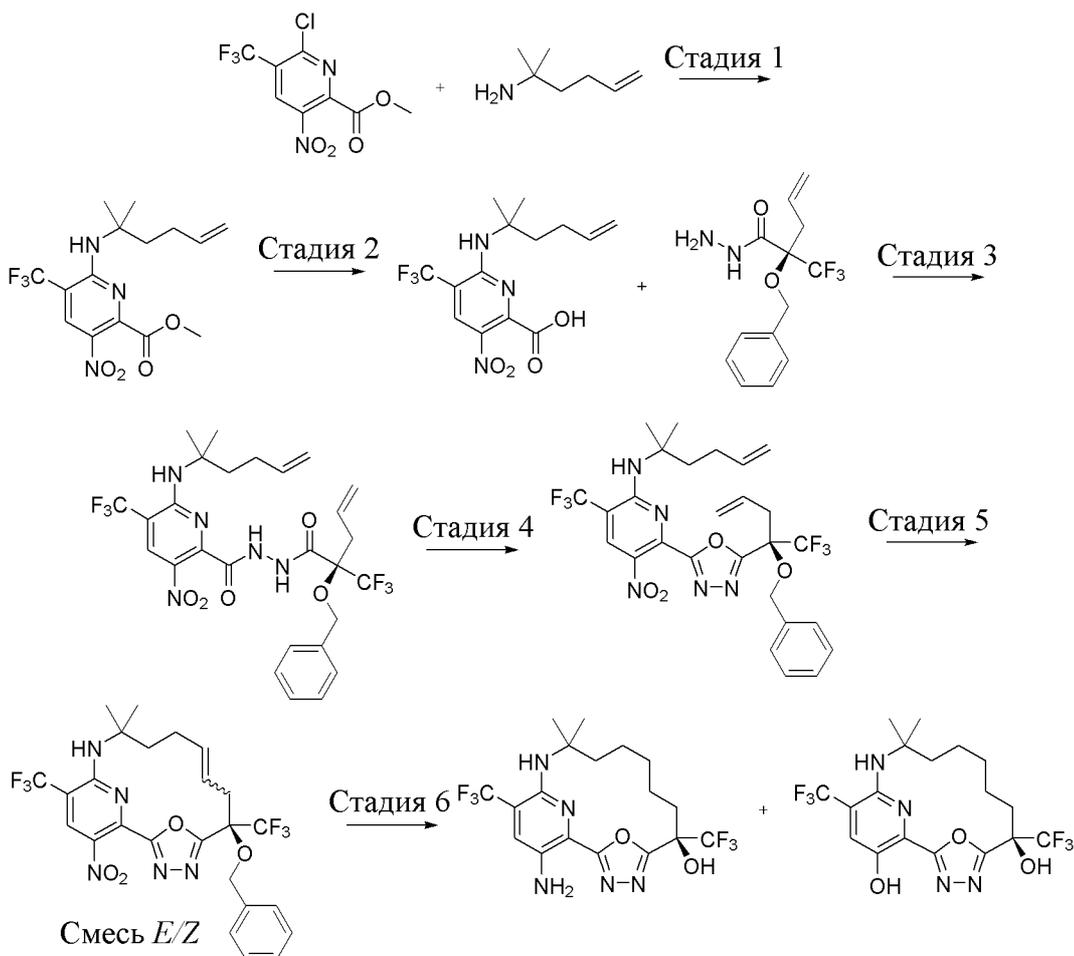
[00913] Очищали диастереомерную смесь (12*R*)-20-амино-18-метансульфонил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-

1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (66,2 мг, 0,1392 ммоль) с помощью SFC с применением колонки LUX-4 (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex, и при элюировании с градиентом от 30% до 45% MeOH (+ 20 mM NH<sub>3</sub>) в CO<sub>2</sub>, что обеспечивало получение двух отдельных энантиомерных продуктов.

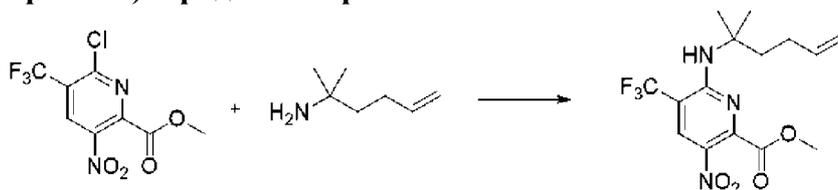
[00914] Первый элюируемый энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, (12*R*)-20-амино-18-метансульфонил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (25,3 мг, 76%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,99 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,31 (s, 2H), 3,88 (p, *J*=7,7 Гц, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,30-3,24 (m, 1H), 2,35 (d, *J*=13,0 Гц, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,14 (dt, *J*=12,9, 7,4 Гц, 1H), 2,06-1,94 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,79-1,67 (m, 1H), 1,63-1,37 (m, 7H), 0,95-0,78 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 475,15012, обнаруженное 476,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,43 минуты (способ D LC).

[00915] Второй элюируемый энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, (12*R*)-20-амино-18-метансульфонил-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (17,3 мг, 52%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,99 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,33 (d, *J*=6,5 Гц, 2H), 4,02 (q, *J*=8,1 Гц, 1H), 3,88 (q, *J*=7,9 Гц, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,22 (dd, *J*=18,3, 3,9 Гц, 1H), 2,30-2,13 (m, 3H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,75 (dq, *J*=19,5, 11,3, 9,2 Гц, 2H), 1,53 (ddd, *J*=29,0, 16,3, 7,5 Гц, 4H), 1,43-1,30 (m, 2H), 0,95 (dt, *J*=10,7, 5,4 Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 475,15012, обнаруженное 476,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,31 минуты (способ D LC).

**Пример 89. Получение (6*R*)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (соединения 163) и (6*R*)-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,17-диола (соединения 164)**



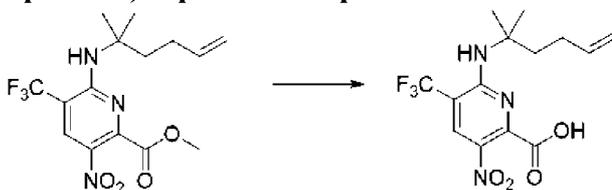
**Стадия 1. Метил-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат**



[00916] Суспендировали 2-метилгекс-5-ен-2-амин (гидрохлоридную соль) (69,4 г, 463,7 ммоль) в ацетонитриле (960 мл) и обрабатывали с помощью DIEA (220 мл, 1,263 моль). В образовавшийся коричневый раствор добавляли одной порцией метил-6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (120 г, 421,7 ммоль). Оранжевый раствор медленно нагревали до 65°C на протяжении 2,5 ч. (Примечание: реакция демонстрирует экзотермический эффект при нагревании). Раствор интенсивного оранжевого цвета выпаривали при 40°C и к остатку добавляли МТВЕ (1 л) и воду (1 л) и слои разделяли. Органическую фазу интенсивного оранжевого цвета промывали смесью 1:1 насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl/вода (2 × 600 мл), один раз солевым раствором (400 мл) и органическую фазу высушивали, фильтровали и выпаривали с получением метил-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (152,7 г,

100%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 361,12494, обнаруженное 362,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,02 минуты (способ D LC).

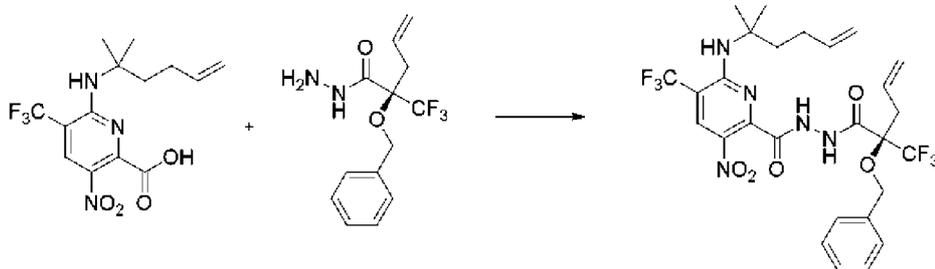
**Стадия 2. 6-(1,1-Диметилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота**



[00917] Растворяли метил-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (152,4 г, 421,7 ммоль) в метаноле (750 мл) и обрабатывали с помощью NaOH (750 мл, 2 М, 1,500 моль) при перемешивании (добавляли все за один раз с получением небольшого экзотермического эффекта при температуре от 30°C до 40°C). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Раствор интенсивного красного цвета концентрировали при пониженном давлении при 42°C и полученный оранжево-красный раствор обрабатывали толуолом (1 л). Эмульсию перемешивали на ледяной бане и подкисляли до pH=1 путем добавления HCl (260 мл, 6 М, 1,560 моль) с поддержанием внутренней температуры ниже 15°C. Фазы разделяли и органическую фазу дважды промывали водой (2 × 500 мл) и один раз солевым раствором (400 мл). Органическую фазу высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, выпаривали и высушивали в вакууме с получением 137 г массы твердого вещества интенсивного оранжевого цвета. Данный материал выпаривали из ацетонитрила (~1 л с удалением остаточного толуола) и растворяли в ацетонитриле (600 мл) и нагревали до ~60°C. В горячий раствор интенсивного красного цвета добавляли *N*-циклогексилциклогексанамин (79 мл, 396,5 ммоль) при перемешивании (экзотермический эффект отмечали при температуре от 60°C до 70°C) и в горячий раствор вводили затравку. Материал становился твердой массой при внутренней температуре, составляющей ~60°C, которую можно было перемешивать магнитной мешалкой после измельчения. Густую суспензию перемешивали на охлаждающей бане с горячей водой в течение ночи и затем на ледяной бане в течение 3 ч. Твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали холодным ацетонитрилом, пока фильтрат не становился бесцветным, и высушивали в течение выходных дней с получением 6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (дициклогексиламинной соли) (172 г, 77%) в виде желтого твердого вещества. Данную соль суспендировали в МТВЕ (1 л) и обрабатывали лимонной кислотой (1,2 л, 1 М, 1,200 моль). Смесь перемешивали и фазы разделяли. Органическую фазу промывали еще два раза с помощью 1 М лимонной кислоты (2 × 400 мл) и 4 раза с помощью 0,5 М KHSO<sub>4</sub> (4 × 400 мл). Затем органическую фазу один раз промывали солевым раствором (200 мл), высушивали, фильтровали и выпаривали с получением 6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (113,4 г, 77%) в виде желто-оранжевого масла, которое кристаллизовалось после отстаивания. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14,21 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 6,20-6,00 (m, 1H),

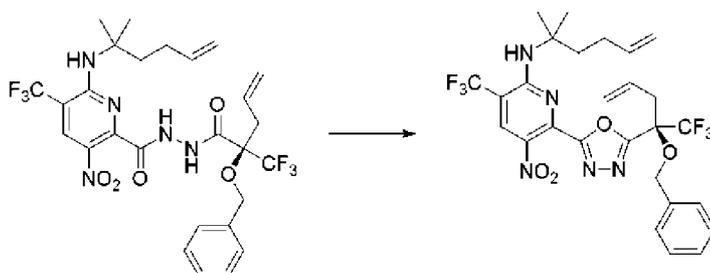
5,82-5,57 (m, 1H), 5,13-4,74 (m, 2H), 1,97 (d,  $J=2,9$  Гц, 4H), 1,45 (s, 6H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 347,10928, обнаруженное 348,0 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,49 минуты (способ D LC).

**Стадия 3. *N'*-[(2*R*)-2-Бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразид**



[00918] Растворяли 6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновую кислоту (100 г, 285,1 ммоль) и (2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-енгидразид (86,3 г, 299,4 ммоль) в DMF (600 мл) и охлаждали на ледяной бане. При внутренней температуре, составляющей 3,1°C, добавляли HATU (114 г, 299,8 ммоль) одной порцией (без наблюдаемого экзотермического эффекта). Затем медленно добавляли DIEA (100 мл, 574,1 ммоль) на протяжении 0,5 ч. (экзотермический эффект) при поддержании внутренней температуры от 3 до 10°C. После добавления ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение еще 0,5 ч. с обеспечением ее нагревания до комнатной температуры. Оранжевый раствор добавляли в перемешиваемый раствор льда и воды (3 л) и МТВЕ (1 л). Смесь перемешивали в течение 10 минут и фазы разделяли. Органическую фазу дважды промывали водой (2 × 1 л), с помощью 0,2 М  $\text{KHSO}_4$  (3 × 1 л) и один раз солевым раствором (250 мл). Органическую фазу высушивали, фильтровали и выпаривали с получением *N'*-[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (181 г, количественный выход) в виде оранжевой массы. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 617,2073, обнаруженное 618,0 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,25 минуты (способ D LC). Данный материал применяли непосредственно на следующей стадии.

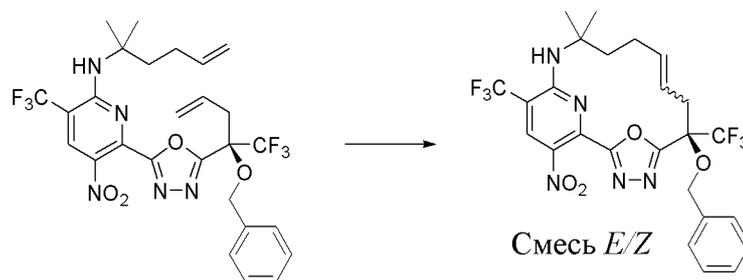
**Стадия 4. 6-[5-[(1*R*)-1-Бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-(1,1-диметилпент-4-енил)-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин**



[00919] Растворяли *N'*-[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразид (176,1 г,

285,2 ммоль) в ацетонитриле (1,4 л) и нагревали до 55°C. Желто-оранжевый раствор обрабатывали с помощью DIEA (124 мл, 711,9 ммоль) с последующим добавлением порциями тозилхлорида (54,4 г, 285,3 ммоль) на протяжении 15 мин. (экзотермический эффект, внутреннюю температуру поддерживали от 55°C до 60°C путем удаления колбонагревателя и медленного добавления) и реакционную смесь перемешивали при 55-60°C в течение 45 мин. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении при 40°C и остаток экстрагировали смесью 1:1 МТВЕ/гептан (1,4 л) и водой (1,4 л). Органическую фазу еще раз промывали водой (1,5 л), дважды с помощью 0,2 М КНСО<sub>4</sub> (2 × 1 л) и один раз соевым раствором (0,5 л). Органическую фазу высушивали, фильтровали и выпаривали с получением 172 г оранжевого масла, которое растворяли в 100 мл толуола и 300 мл гептана. Раствор загружали в колонку с 3 кг диоксида кремния (объем колонки=4800 мл, скорость потока=900 мл/мин.). Элюировали с помощью 100% гексанов в течение 1 мин., затем программировали исходный градиент от 0% до 10% этилацетата в гексанах на протяжении 106 мин. (2 объема колонки). Продукт начинал элюирование при ~4% этилацетата, поэтому 4,3% этилацетата поддерживали в изократическом режиме, пока продукт не завершал элюирование, с получением 6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-(1,1-диметилпент-4-енил)-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (139,1 г, 80%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,51 (s, 1H), 7,40-7,27 (m, 5H), 6,03-5,87 (m, 1H), 5,80-5,66 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,31-5,16 (m, 2H), 5,03-4,95 (m, 1H), 4,95-4,89 (m, 1H), 4,81 (d, *J*=10,5 Гц, 1H), 4,64 (d, *J*=10,5 Гц, 1H), 3,28-3,13 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,47 (s, 6H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 599,1967, обнаруженное 600,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,71 минуты (способ D LC).

**Стадия 5. (6*R*)-6-Бензилокси-12,12-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12.5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаен (смесь *E/Z*)**

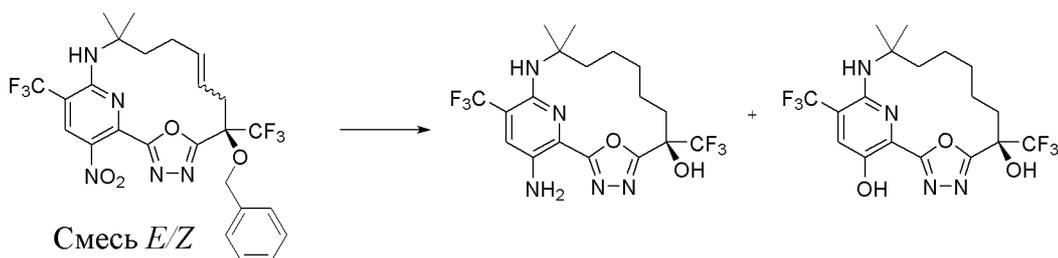


[00920] Данную реакцию проводили в трех партиях по 46,3 г параллельно, каждую в 3-горлой круглодонной колбе объемом 12 л. В эксперименте ниже описана одна из этих партий.

[00921] Подсоединяли барботажную трубку, обратный холодильник с аэратором для газов и верхнеприводную мешалку к сосуду объемом 12 л, помещенному в устройство для нагревания колб. Растворяли 6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-(1,1-диметилпент-4-енил)-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин

(46,3 г, 76,22 ммоль) в DCE (8,23 л). Продували систему мощным потоком газообразного азота. Устанавливали устройство для нагревания колб на уровне 50°C. Когда температура в сосуде достигала 53°C, добавляли дихлор[1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден][[5-[(диметиламино)сульфонил]-2-(1-метилэтокси-*O*)фенил]метилен-С]рутений(II) (катализатор Чжана 1В, 11,2 г, 15,26 ммоль), весь за один раз. Прополаскивали контейнер для катализатора с помощью DCE и добавляли промывочную жидкость в реакционную смесь. После завершения добавления катализатора повышали температуру устройства для нагревания колб до 73°C. После того, как внутренняя температура достигала 72°C, продолжали перемешивание в течение 2 ч. 28 мин., затем снижали температуру устройства для нагревания колб до 45°C. Через 2 ч. 27 мин. внутренняя температура достигала 50°C. Через 15 мин. добавляли твердую 2-сульфанилпиридин-3-карбоновую кислоту (12 г, 77,33 ммоль) и триэтиламин (11 мл, 78,92 ммоль). Перемешивали в течение 12 ч., затем обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры. В реакционную смесь добавляли 100 г SiO<sub>2</sub> и 10 г активированного угля (20-40 меш, гранулярный). Перемешивали в течение 1 ч., затем фильтровали через целит и выпаривали фильтрат с получением смеси неочищенного продукта. Объединяли материал из трех параллельных реакций с получением 71,2 г смеси неочищенного продукта. Данный материал очищали на двух отдельных колонках с 3 кг силикагеля с применением градиента от 100% гексанов до 10% этилацетата в гексанах на протяжении 110 мин. с последующим градиентом от 10% этилацетата в гексанах до 100% этилацетата на протяжении 10 минут. После объединения двух отдельных очищенных партий получали (6*R*)-6-бензилокси-12,12-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаен (смесь *E/Z*) (51,88 г, 40%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,55 (d, *J*=0,8 Гц, 1H), 7,49-7,21 (m, 5H), 6,58 (s, 1H), 5,79 (dt, *J*=13,7, 6,5 Гц, 1H), 5,58 (ddd, *J*=15,0, 8,8, 5,6 Гц, 1H), 4,83 (d, *J*=11,1 Гц, 1H), 4,55 (d, *J*=11,1 Гц, 1H), 3,13 (dd, *J*=14,2, 5,4 Гц, 1H), 2,77 (dd, *J*=14,3, 8,8 Гц, 1H), 2,38-2,24 (m, 1H), 2,14-1,93 (m, 3H), 1,58-1,32 (m, 6H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 571,1654, обнаруженное 572,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,46 минуты и 3,49 минуты (способ D LC). Образовывался продукт в виде смеси 3:1 изомеров с двойной связью.

**Стадия 6. (6*R*)-17-Амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (соединение 163) и (6*R*)-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,17-диол (соединение 164)**



[00922] Растворяли (6*R*)-6-бензилокси-12,12-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаен (смесь *E/Z*) (50,8 г, 88,89 ммоль) в 250 мл этанола и частично концентрировали путем ротационного выпаривания с применением водяной бани при 28°C с удалением любых остаточных растворителей, затем растворяли в дополнительном количестве этанола (720 мл) в колбе объемом 5 л. Дегазировали раствор с применением 5 циклов вакуумирования с помощью встроенной системы с обратным заполнением газообразным азотом. Добавляли дигидроксипалладий (15,2 г 10% вес/вес, 10,824 ммоль) в раствор субстрата в атмосфере азота. Повторяли вакуумирование с помощью встроенной системы с обратным заполнением газообразным азотом в течение 6 циклов с заменой атмосферы азота на водород. Наконец, сосуд выдерживали при 1 атмосфере водорода из баллона. Данную смесь тщательно перемешивали с помощью магнитной мешалки в течение ночи, затем удаляли баллон с водородом. Смесь фильтровали через 70 г целита на воронке с фриттой среднего размера. Концентрировали зеленый фильтрационный раствор путем ротационного выпаривания с помощью водяной бани при 28°C. Получали 42,65 г неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества, 41,5 г которого очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (растворяли в 125 мл метанола и 2,55 мл DMF (2% раствор DMF/метанол) и загружали в колонку C<sub>18</sub> на 3,8 кг (объем колонки=3,3 л, скорость потока=375 мл/мин.). Программировали исходный градиент от 40% до 70% ацетонитрила в воде на протяжении 176 минут (20 объемов колонки), затем доводили элюент до 100% ацетонитрила на протяжении следующих ~20 мин.). Смешивали и выделяли чистые фракции из колонки. Чистые фракции концентрировали с получением (6*R*)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (28,17 г, 70%) в виде желтого твердого вещества. Данный материал объединяли с несколькими партиями меньшего объема (80 мг, 340 мг, 360 мг, 1,46 г и 1,63 г), полученными сходными способами в виде раствора в ацетонитриле, который затем концентрировали с получением желтого твердого вещества. Данное твердое вещество растворяли в дихлорметане и добавляли гептан, затем раствор концентрировали в вакууме в темноте при 40°C в течение ночи, что обеспечивало получение 31,95 г (6*R*)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,61 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,96 (s, 2H), 4,64 (s, 1H), 2,90-2,71 (m, 1H), 2,30-2,15 (m, 1H), 2,15-1,98 (m, 1H), 1,91-1,74 (m, 1H), 1,73-1,57 (m, 1H), 1,56-1,38 (m, 5H), 1,36 (s, 3H), 1,31 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд: расч. 453,15994, обнаруженное 454,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,03 минуты (способ D LC).

[00923] Одна смешанная фракция после очистки с обращенной фазой, описанной выше, содержала примесь, характеризующуюся массой, на одну единицу превышающей требуемый продукт, описанный выше. Данную фракцию концентрировали и остаток растворяли в 3,6 мл метанола, затем очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой через колонку C<sub>18</sub> с применением градиента от 1 до 99% ацетонитрила

в воде (+ модификатор HCl) с получением (6*R*)-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,17-диола (105 мг, 0,003%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 10,43 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 2,91-2,74 (m, 1H), 2,30-2,15 (m, 1H), 2,10-1,96 (m, 1H), 1,85-1,68 (m, 1H), 1,68-1,54 (m, 1H), 1,53-1,37 (m, 5H), 1,36 (s, 3H), 1,31 (s, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 454,14395, обнаруженное 455,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,87 минуты (способ D LC).

#### **Стадия 7. Получение характеристик твердой формы кристаллической формы А соединения 163 (чистая)**

##### **А. Порошковая рентгеновская дифракция**

[00924] XRPD-дифрактограмму кристаллической формы А соединения 163 (чистой), полученной на стадии б и повторно кристаллизованной из EtOH, получали с применением общего способа порошковой рентгеновской дифракции (XRPD). XRPD-дифрактограмма кристаллической формы А соединения 163 (чистой) представлена на **ФИГ. 16**, и данные XRPD обобщены ниже в **таблице 6**.

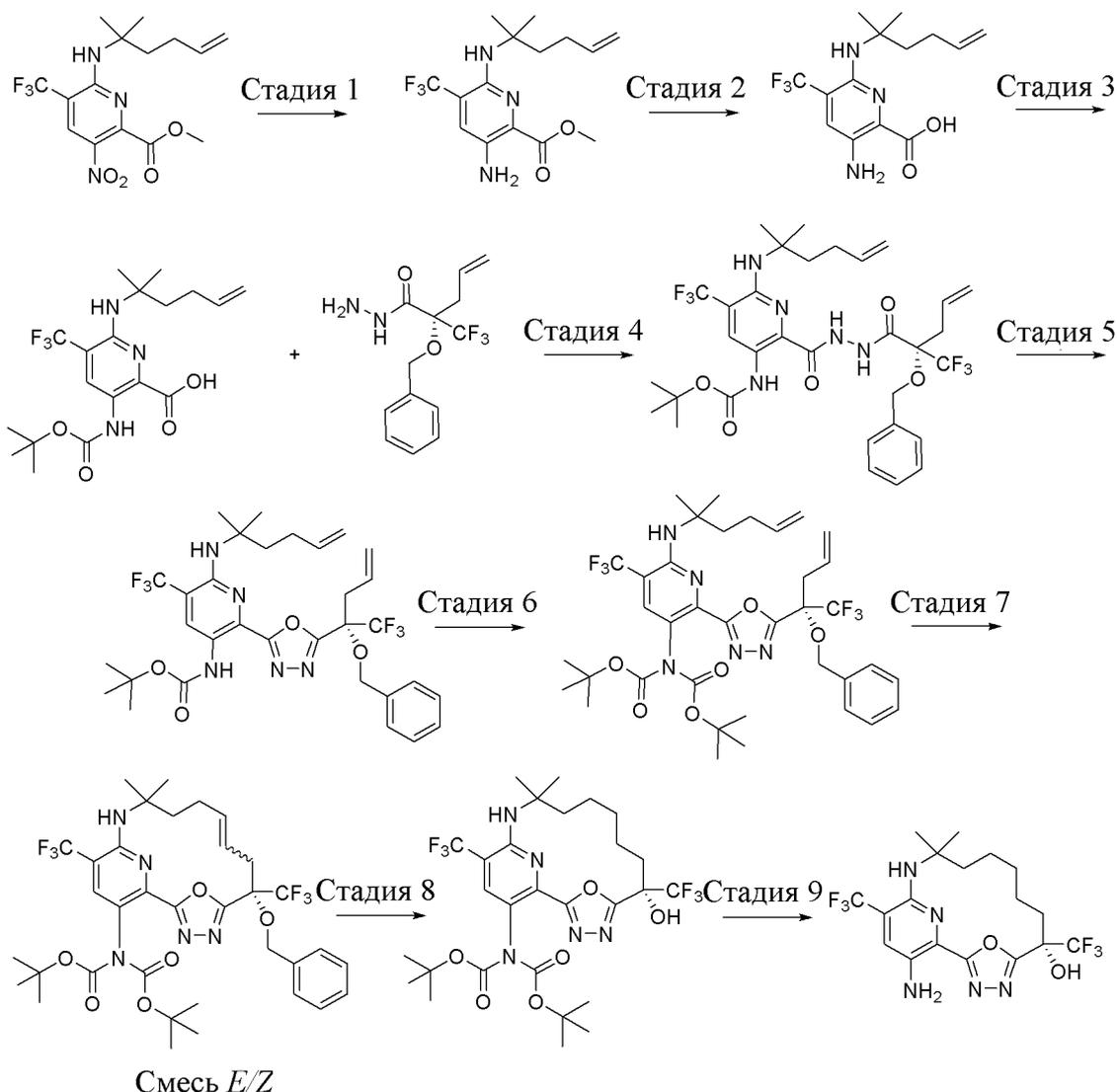
**Таблица 6. Сигналы XRPD кристаллической формы А соединения 163 (чистой)**

| № пика XRPD | Угол (градусы 2-тета ± 0,2) | Интенсивность, % |
|-------------|-----------------------------|------------------|
| 1           | 7,4271                      | 100              |
| 2           | 8,4377                      | 7,56             |
| 3           | 14,1039                     | 4,84             |
| 4           | 14,5744                     | 2,53             |
| 5           | 14,962                      | 7,2              |
| 6           | 16,9424                     | 2,49             |
| 7           | 19,0503                     | 5,71             |
| 8           | 19,9711                     | 2,4              |
| 9           | 22,4778                     | 2,31             |
| 10          | 25,5622                     | 2,19             |
| 11          | 25,7502                     | 3,64             |

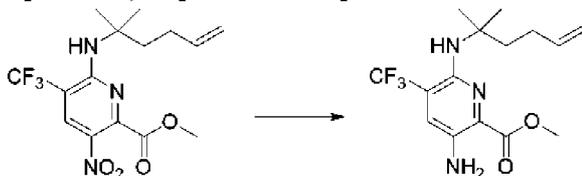
##### **В. Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии**

[00925] Данные DSC собирали при изменении, составляющем 10,00°C/мин., до 250,00°C. DSC-термограмма для кристаллической формы А соединения 163 (чистой), полученной на стадии б, представлена на **ФИГ. 17**. Термограмма демонстрирует начальную T<sub>m</sub> при 180,8°C с пиковой T<sub>m</sub> при 183,18°C, 62,32 Дж/г.

**Пример 90. Получение (6*S*)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (соединения 165)**



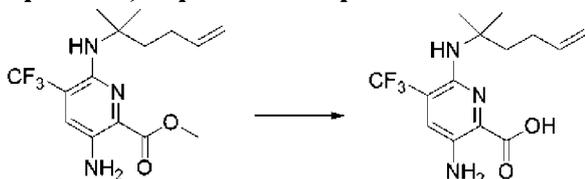
**Стадия 1. Метил-3-амино-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат**



[00926] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 2 л загружали метил-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (28,4 г, 78,6 ммоль) и растворяли темно-красное масло в этаноле (140 мл) и THF (140 мл). Помещали реакционный сосуд в водяную баню. Присоединяли капельную воронку объемом 500 мл к колбе. Растворяли дитионит натрия (динатриевую соль) (50 г, 287,2 ммоль) в воде (330 мл) и добавляли водный раствор в капельную воронку. Медленно добавляли раствор дитионита натрия к раствору субстрата с такой скоростью, что внутренняя температура сохранялась на уровне 28°C или ниже. Во время добавления происходило осаждение, и цвет реакционной смеси начинал светлеть от темно-бордового до оранжевого. Добавление завершали через ~1 ч. Реакционная смесь из неоднородной превращалась в однородную к

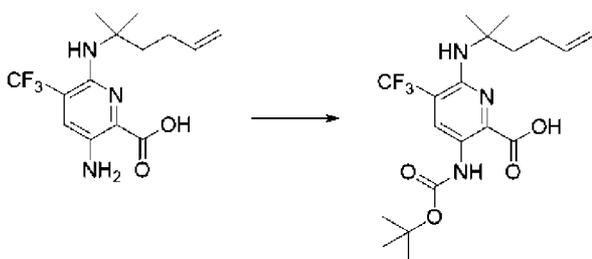
тому времени, когда завершали добавление. Оранжевый реакционный раствор разбавляли 2-метилтетрагидрофураном (600 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Добавляли 200 мл солевого раствора и продолжали перемешивание. Разделяли фазы и промывали органические вещества 1 М водным раствором HCl (3 × 200 мл). Наконец, промывали солевым раствором (1 × 200 мл), затем высушивали органические вещества над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и дополнительно высушивали в вакууме с получением метил-3-амино-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (24,59 г, 92%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25 (d, J=0,8 Гц, 1H), 5,92-5,68 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,07-4,80 (m, 2H), 4,29 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,07-1,94 (m, 4H), 1,42 (s, 6H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 331,15076, обнаруженное 332,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,96 минуты (способ D LC).

**Стадия 2. 3-Амино-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота**



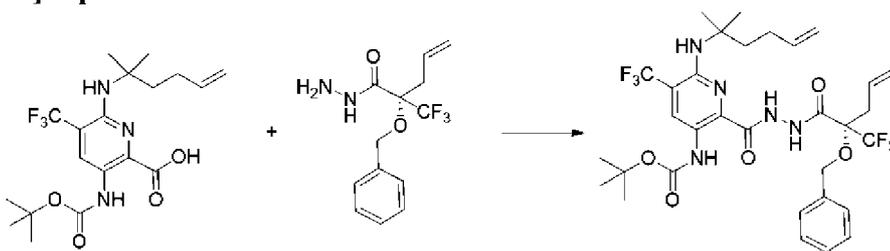
[00927] В 2-горлую круглодонную колбу объемом 500 мл загружали метил-3-амино-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (23,6 г, 71,23 ммоль) и THF (120 мл) и перемешивали с растворением. Присоединяли капельную воронку объемом 125 мл и устройство для нагревания колб. Растворяли гидроксид калия (21 г, 374,3 ммоль) в воде (120 мл) и добавляли данный водный раствор в капельную воронку. Добавляли водный раствор KOH к субстрату на протяжении 12 мин. (внутренняя температура повышалась от 19°C до 27°C во время добавления). Внутреннюю темп. поддерживали от 45°C до 50°C. Тщательно перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> с применением обратного холодильника с воздушным охлаждением. Нагревание завершали через приблизительно 5 ч. и обеспечивали охлаждение реакционной смеси до температуры окружающей среды. Реакционную смесь помещали в делительную воронку объемом 500 мл и разделяли фазы. Органическую фазу помещали в колбу объемом 500 мл и концентрировали с удалением большей части THF. Повторно растворяли неочищенный остаток в 300 мл изопропилацетата. Органический раствор промывали 1 М водным раствором HCl (1 × 200 мл) и солевым раствором (1 × 100 мл). Органический слой высушивали, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и дополнительно высушивали в вакууме с получением 3-амино-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (21,47 г, 95%) в виде оранжевого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,26 (s, 3H), 7,49 (s, 1H), 5,89-5,61 (m, 1H), 5,05-4,75 (m, 2H), 4,24 (s, 1H), 1,94 (s, 4H), 1,37 (s, 6H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 317,1351, обнаруженное 318,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,58 минуты (способ D LC).

**Стадия 3. 3-(трет-Бутоксикарбониламино)-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота**



[00928] Растворяли 3-амино-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновую кислоту (12,4 г, 39,08 ммоль) в THF (100 мл). Перемешивали раствор в атмосфере N<sub>2</sub>. Растворяли ди-*трет*-бутилдикарбонат (10 мл, 43,53 ммоль) в THF (20 мл) и добавляли данный раствор с помощью шприца в реакционный раствор. Далее добавляли триэтиламин (8,01 г, 79,16 ммоль) в реакционный раствор с помощью шприца на протяжении 15 минут. Через 17 ч. реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с удалением THF. Повторно растворяли неочищенный продукт в 200 мл изопропилацетата. Помещали раствор в делительную воронку объемом 500 мл и промывали органический раствор 1 М водным раствором HCl (1 × 80 мл, 1 × 20 мл) и солевым раствором (30 мл). Органические вещества высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и дополнительно высушивали в глубоком вакууме с получением 3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (16,3 г, 99%) в виде темно-красного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 13,59 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 5,87-5,63 (m, 1H), 5,00-4,85 (m, 2H), 4,82-4,76 (m, 1H), 1,97 (s, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,41 (s, 6H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 417,18753, обнаруженное 418,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,42 минуты (способ D LC).

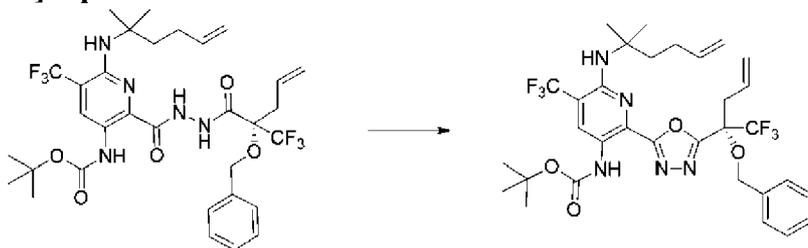
**Стадия 4. *трет*-Бутил-*N*-[2-[[[(2*S*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]амино]карбамоил]-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат**



[00929] В перемешиваемый раствор 3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (16,3 г, 38,66 ммоль) и (2*S*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-енгидразида (12,4 г, 43,02 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (200 мл) добавляли твердый 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин (8 г, 45,57 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. В реакционную смесь постепенно добавляли раствор 4-метилморфолина (5,24 г, 50,77 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (50 мл) на протяжении часа и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли изопропилацетатом (250 мл), промывали водой (1 × 50 мл), насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 100 мл) и солевым раствором (1 × 30 мл).

Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 220 г) с получением *трет*-бутил-*N*-[2-[[[(2*S*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]амино]карбамоил]-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (21,92 г, 82%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,53 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,42-7,27 (m, 3H), 5,99-5,68 (m, 2H), 5,45-5,12 (m, 2H), 5,03-4,87 (m, 2H), 4,88-4,84 (m, 3H), 3,22-2,85 (m, 2H), 2,13-1,79 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,42 (s, 6H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 687,2855, обнаруженное 688,5 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 0,82 минуты (способ D LC).

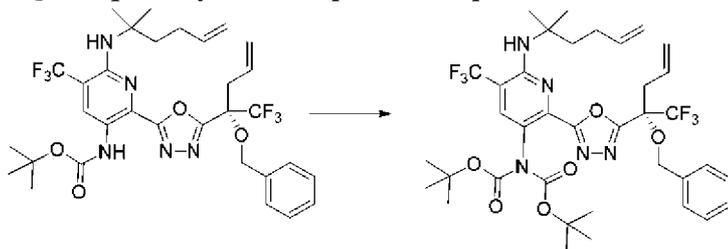
**Стадия 5.** *трет*-Бутил-*N*-[2-[5-[(1*S*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат



[00930] В раствор *трет*-бутил-*N*-[2-[[[(2*S*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]амино]карбамоил]-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (14 г, 20,36 ммоль) в ацетонитриле (120 мл) добавляли DIEA (7,94 г, 61,43 ммоль) и нагревали раствор до 50°C. Медленно добавляли по каплям раствор *p*-TsCl (4,33 г, 22,71 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) через капельную воронку на протяжении приблизительно 1 ч. Полученный темно-коричневый раствор нагревали в течение 6,5 ч. Снова добавляли *p*-TsCl (~1 г, 3 порциями с интервалом 6 ч.) при нагревании при 50°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли изопропилацетатом (250 мл) и медленно добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл) при перемешивании. Смесь перемешивали в течение 10 минут и слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (1 × 50 мл) и соевым раствором (1 × 50 мл), затем высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*S*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (16,4 г, колич.) в виде темно-бордового масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,35 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,43-7,28 (m, 5H), 6,03-5,82 (m, 1H), 5,80-5,62 (m, 1H), 5,41-5,29 (m, 1H), 5,22 (dd,  $J=10,3, 1,8$  Гц, 1H), 5,05-4,88 (m, 2H), 4,89-4,83 (m, 1H), 4,84-4,73 (m, 2H), 4,63 (d,  $J=10,9$  Гц, 1H), 3,27 (d,  $J=7,1$  Гц, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,18 (s, 3H), 1,17 (s, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 669,27496, обнаруженное 670,6 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,36 минуты (способ D LC).

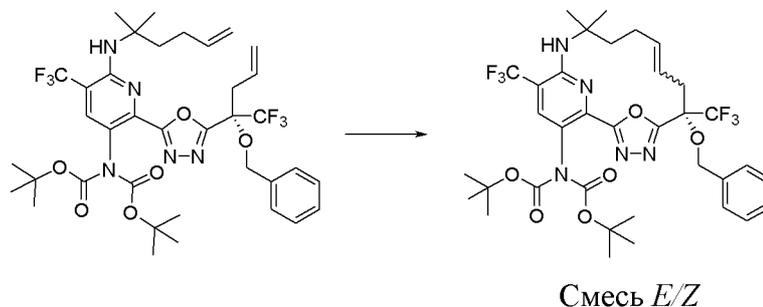
**Стадия 6.** *трет*-Бутил-*N*-[2-[5-[(1*S*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-5-(трифторметил)-3-

**пиридил]-*N*-трет-бутоксикарбонилкарбамат**



[00931] В раствор *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*S*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (13 г, 19,41 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли DMAP (473 мг, 3,872 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре с превращением ее в однородный раствор. Медленно добавляли раствор ди-*трет*-бутилдикарбоната (5,51 г, 25,25 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 40 минут. Смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением CH<sub>3</sub>CN, затем подвергали азеотропной перегонке с толуолом с удалением остаточного <sup>t</sup>BuOH. Полученный материал растворяли в смеси 1:1 дихлорметан/толуол (40 мл) и фильтровали через воронку с фриттой с удалением остаточных твердых веществ. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 100% гексанов до 50% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*S*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата (12 г, 80%) в виде оранжевого сиропа. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,58 (s, 1H), 7,42-7,26 (m, 5H), 6,01-5,82 (m, 1H), 5,82-5,60 (m, 1H), 5,27-5,11 (m, 2H), 5,00-4,83 (m, 3H), 4,71 (dd, *J*=73,3, 10,6 Гц, 2H), 3,18 (d, *J*=7,0, 2,1 Гц, 2H), 2,04-1,95 (m, 4H), 1,46 (s, 6H), 1,41 (d, *J*=3,6 Гц, 18H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 769,3274, обнаруженное 670,6 (M+1-Вос)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,44 минуты (способ S LC).

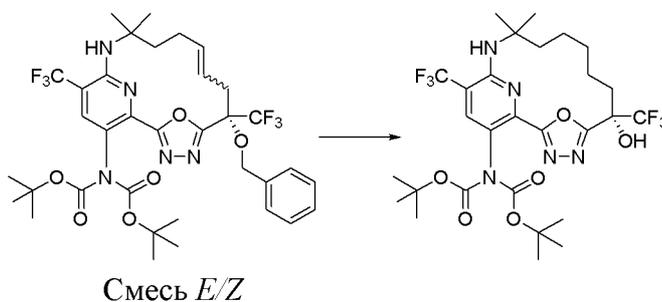
**Стадия 7. *трет*-Бутил-*N*-[(6*S*)-6-бензилокси-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаен-17-ил]-*N*-трет-бутоксикарбонилкарбамат (смесь *E/Z*)**



[00932] Перемешиваемый раствор *трет*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*S*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата (18 г, 23,38 ммоль) в толуоле (2,7 л) тщательно продували с помощью N<sub>2</sub>, затем начинали нагревание раствора

до 70°C. Когда внутренняя температура достигала 50°C, добавляли катализатор Чжана 1В (2,6 г, 3,543 ммоль) и нагревали смесь в течение 3 часов при 70°C. Реакционный сосуд охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли 2-сульфанилпиридин-3-карбоновую кислоту (2,23 г, 14,37 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (2 мл, 14,35 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи и добавляли силикагель (40 г, от 230 до 400 меш). Перемешивали смесь в течение 20 минут при температуре окружающей среды и затем фильтровали через слой целита. Осадок на фильтре прополаскивали с помощью 200 мл EtOAc и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 100% гексанов до 25% EtOAc в гексанах на протяжении 40 мин. с получением *трет*-бутил-*N*-[(6*S*)-6-бензилокси-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаен-17-ил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата (смеси *E/Z*) (11,87 г, 62%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 8,12 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 5H), 6,00 (dt, *J*=15,0, 7,4 Гц, 1H), 5,62-5,54 (m, 1H), 5,55-5,17 (m, 1H), 4,81 (d, *J*=11,2 Гц, 1H), 4,42 (d, *J*=11,2 Гц, 1H), 3,31-3,18 (m, 1H), 2,84 (dd, *J*=14,3, 7,6 Гц, 1H), 2,42-2,29 (m, 1H), 2,25 (dt, *J*=12,9, 5,4 Гц, 1H), 2,18-2,01 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,22 (s, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 741,2961, обнаруженное 742,6 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,84 минуты (способ D LC).

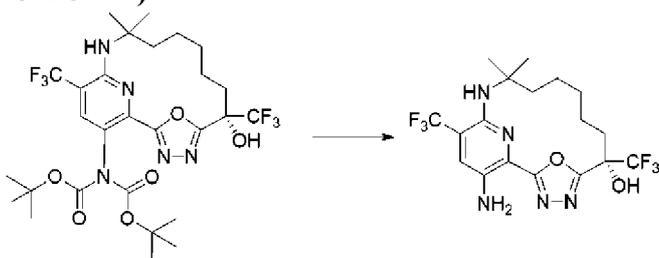
**Стадия 8.** *трет*-Бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-[(6*S*)-6-гидрокси-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-17-ил]карбамат



[00933] Дегазировали раствор *трет*-бутил-*N*-[(6*S*)-6-бензилокси-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаен-17-ил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата (смеси *E/Z*) (10,85 г, 14,63 ммоль) в этаноле (160 мл) с удалением воздуха с помощью 5 циклов вакуума, обратного заполнения с помощью N<sub>2</sub>, и затем оставляли колбу в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли палладий на угле (4,3 г, 5% вес/вес, 2,02 ммоль) и аммиак (2,12 мл, 7 М, 14,84 ммоль) и повторяли дегазирование, затем оставляли в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 1 атм. давления водорода с применением мешка с газообразным водородом и игольчатого выхода для отвода. Заменяли атмосферу водорода на N<sub>2</sub> и фильтровали смесь через слой целита с тщательным прополаскиванием осадка на фильтре с помощью EtOH (200 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении

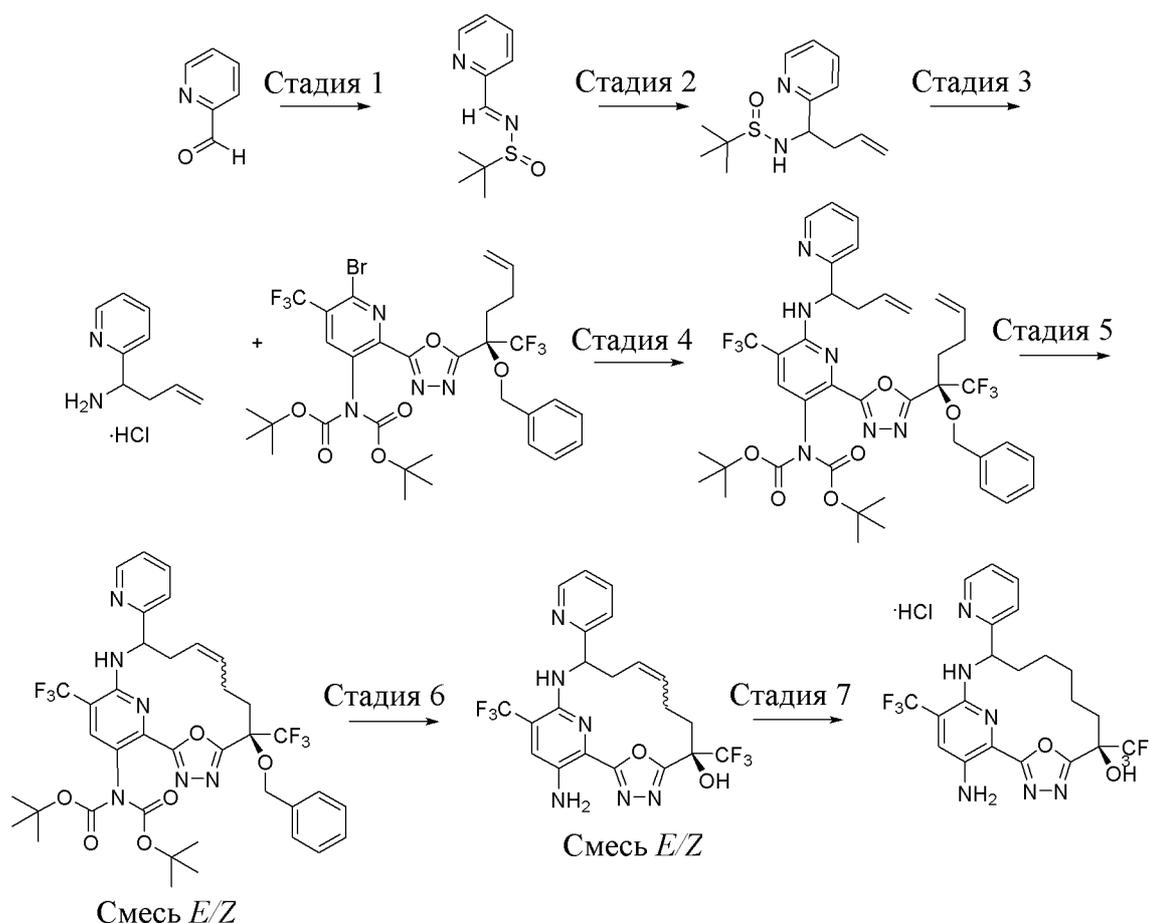
с получением *трет*-бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-[(6*S*)-6-гидрокси-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-17-ил]карбамата (9,35 г, 88%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,60 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,29-3,03 (m, 1H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,11-1,97 (m, 1H), 1,95-1,60 (m, 2H), 1,58-1,39 (m, 25H), 1,39 (s, 2H), 1,34-1,17 (m, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 653,26483, обнаруженное 654,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,41 минуты (способ D LC).

**Стадия 9. (6*S*)-17-Амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (соединение 165)**

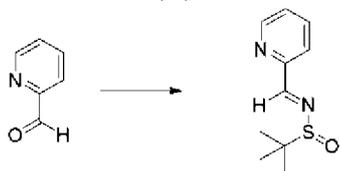


[00934] В раствор *трет*-бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-[(6*S*)-6-гидрокси-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-17-ил]карбамата (8,49 г, 12,99 ммоль) в изопропиловом спирте (85 мл) добавляли метансульфовую кислоту (8,43 мл, 129,9 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь медленно нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали при температуре окружающей среды на протяжении 3 дней. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом (250 мл), промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 × 50 мл) и соевым раствором (60 мл), затем высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 750 г) с применением плавного градиента от 100% гексанов до 90% EtOAc в гексанах с получением (6*S*)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (2,48 г, 42%) в виде ярко-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,61 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,96 (s, 2H), 4,64 (s, 1H), 2,91-2,71 (m, 1H), 2,30-2,15 (m, 1H), 2,15-1,97 (m, 1H), 1,92-1,74 (m, 1H), 1,73-1,57 (m, 1H), 1,55-1,38 (m, 5H), 1,36 (s, 3H), 1,31 (s, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 453,15994, обнаруженное 454,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,99 минуты (способ D LC).

**Пример 91. Получение (6*R*)-17-амино-12-(2-пиридил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (гидрохлоридной соли) (соединения 166)**

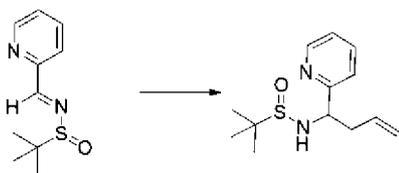


### Стадия 1. (E)-2-Метил-N-(2-пиридилметил)пропан-2-сульфинамид



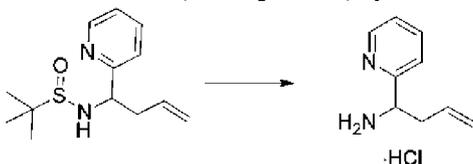
[00935] В раствор пиридин-2-карбальдегида (10 г, 93,362 ммоль) в дихлорметане (125 мл) добавляли сульфат магния (52 г, 432,01 ммоль), *n*-толуолсульфонат пиридиния (780 мг, 3,1038 ммоль) и 2-метилпропан-2-сульфинамид (7,5 г, 61,881 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит при промывании дихлорметаном (50 мл). Фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 330 г) с применением градиента от 0% до 35% этилацетата в дихлорметане, что обеспечивало получение (E)-2-метил-N-(2-пиридилметил)пропан-2-сульфинамида (9,2 г, 71%) в виде коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,81-8,72 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,01 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,81 (td, *J*=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (ddd, *J*=7,6, 4,9, 1,2 Гц, 1H), 1,28 (s, 9H) ppm. ESI-MS масса/заряд: расч. 210,0827, обнаруженное 211,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,51 минуты (способ Z LC).

### Стадия 2. 2-Метил-N-[1-(2-пиридил)бут-3-енил]пропан-2-сульфинамид



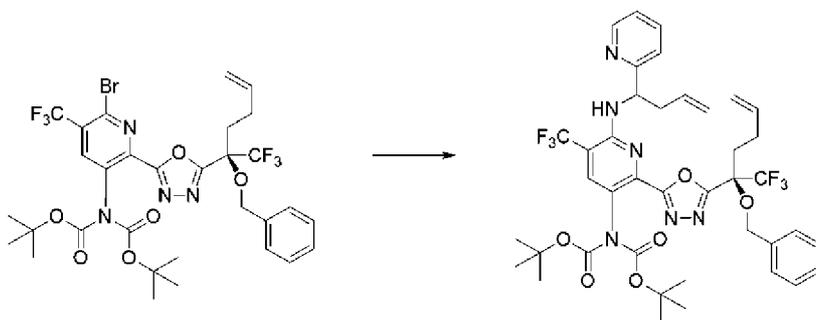
[00936] В охлажденный раствор (*E*)-2-метил-*N*-(2-пиридилметил)пропан-2-сульфинамида (10 г, 47,552 ммоль) в тетрагидрофуране (182 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям аллил(бром)магний (80 мл, 1 М в диэтиловом эфире, 80 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при  $-78^{\circ}\text{C}$ , пока не наблюдали полное поглощение исходного материала посредством анализа с помощью HPLC. Реакционную смесь медленно гасили насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл), затем экстрагировали дихлорметаном ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 220 г) с применением градиента от 0% до 5% метанола в дихлорметане с получением 2-метил-*N*-[1-(2-пиридил)бут-3-енил]пропан-2-сульфинамида (7,5 г, 62%) в виде светло-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,67-8,41 (m, 1H), 7,65 (td,  $J=7,7$ , 1,7 Гц, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,18 (ddd,  $J=7,6$ , 4,9, 1,0 Гц, 1H), 5,92-5,51 (m, 1H), 5,19-4,98 (m, 2H), 4,84 (br d,  $J=6,8$  Гц, 1H), 4,65-4,35 (m, 1H), 2,86-2,49 (m, 2H), 1,33-1,06 (m, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 252,1296, обнаруженное 253,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,35 минуты (способ Z LC).

### Стадия 3. 1-(2-Пиридил)бут-3-ен-1-амин (гидрохлоридная соль)



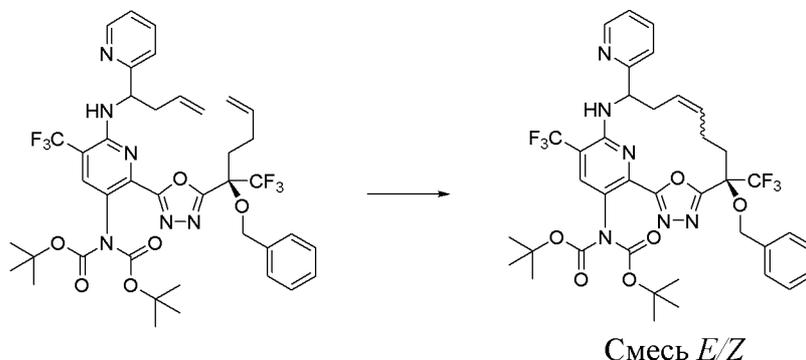
[00937] В раствор 2-метил-*N*-[1-(2-пиридил)бут-3-енил]пропан-2-сульфинамида (7 г, 27,736 ммоль) в метаноле (60 мл) добавляли по каплям хлористоводородную кислоту (70 мл, 2 М в диэтиловом эфире, 140 ммоль) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Смесь охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$ , затем добавляли диэтиловый эфир (100 мл) и перемешивали в течение 45 минут. Полученный осадок фильтровали, промывали диэтиловым эфиром (75 мл) и твердое вещество высушивали в вакууме с получением 1-(2-пиридил)бут-3-ен-1-амина (гидрохлоридной соли) (4,75 г, 90%) в виде грязно-белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  9,06-8,77 (m, 3H), 8,75-8,58 (m, 1H), 8,14-7,90 (m, 1H), 7,84-7,64 (m, 1H), 7,60-7,39 (m, 1H), 5,79-5,49 (m, 1H), 5,08-4,85 (m, 2H), 4,65-4,52 (m, 1H), 2,88-2,75 (m, 1H), 2,73-2,57 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 148,1, обнаруженное 149,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,02 минуты (способ BB LC).

**Стадия 4. *трет*-Бутил-*N*-[2-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-[1-(2-пиридил)бут-3-ениламино]-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамат**



[00938] В продуваемом азотом сосуде объемом 100 мл объединяли 1-(2-пиридил)бут-3-ен-1-амин (гидрохлоридную соль) (760 мг, 4,116 ммоль), DIEA (1,5 мл, 8,612 ммоль), молекулярные сита 3 Å и *tert*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*tert*-бутоксикарбонилкарбамат (1 г, 1,331 ммоль) в DMSO (20 мл). Смесь дегазировали путем барботирования азота через раствор в течение 5 минут, затем сосуд закрывали крышкой и смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Затем материал разбавляли водой и добавляли этилацетат (50 мл). Затем добавляли раствор лимонной кислоты и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 80 грамм) с применением плавного градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата, что обеспечивало получение *tert*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-[1-(2-пиридил)бут-3-ениламино]-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*tert*-бутоксикарбонилкарбамата (98 мг, 9%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 818,32263, обнаруженное 819,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,94 минуты (способ J LC).

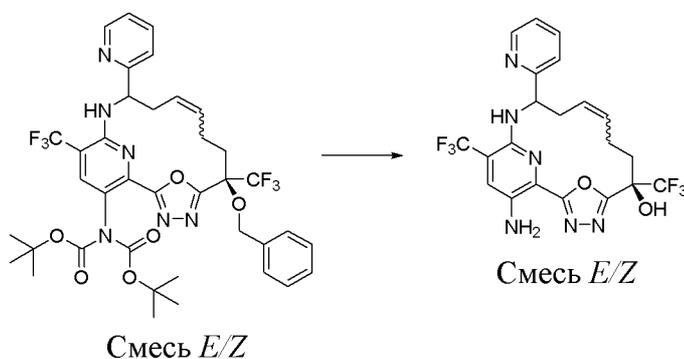
**Стадия 5. *tert*-Бутил-*N*-[(6*R*)-6-бензилокси-12-(2-пиридил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-17-ил]-*N*-*tert*-бутоксикарбонилкарбамат (смесь *E/Z*)**



[00939] В 3-горлой колбе объемом 100 мл растворяли непрерывно дегазируемый посредством азотопровода раствор катализатора Чжана 1В (23 мг, 0,03135 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (75 мл) и смесь нагревали до 50°C в атмосфере азота. Затем добавляли раствор

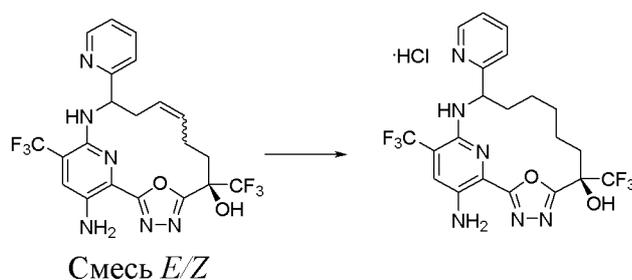
*трет*-бутил-*N*-[2-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-[1-(2-пиридил)бут-3-ениламино]-5-(трифторметил)-3-пиридил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбама (98 мг, 0,1197 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (5 мл) с помощью шприца. Полученную смесь нагревали при 85°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 12 г) с применением градиента от 100% гексанов до 40% этилацетата в гексанах, что обеспечивало получение *трет*-бутил-*N*-[(6*R*)-6-бензилокси-12-(2-пиридил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-17-ил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата (смеси *E/Z*) (23 мг, 24%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 790,2914, обнаруженное 791,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,82 минуты (способ J LC).

**Стадия 6. (6*R*)-17-Амино-12-(2-пиридил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-6-ол (смесь *E/Z*)**



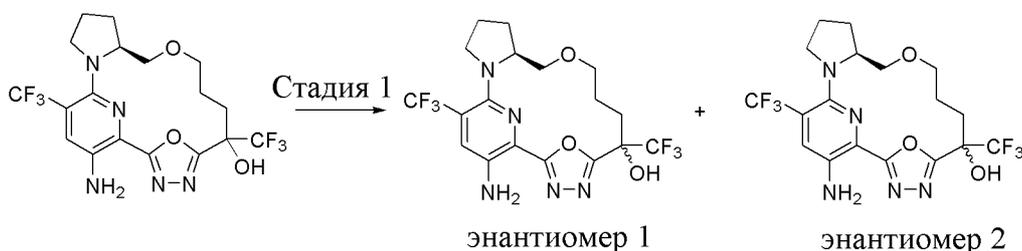
[00940] К *трет*-бутил-*N*-[(6*R*)-6-бензилокси-12-(2-пиридил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-17-ил]-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамату (смеси *E/Z*) (23 мг, 0,02909 ммоль) добавляли TFA (3,0 мл, 38,94 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. с последующим нагреванием при 60°C в течение 2 ч. Растворители выпаривали, затем разбавляли остаток с помощью DCM и повторно концентрировали и затем высушивали остаток в вакууме в течение 1 ч. с получением (6*R*)-17-амино-12-(2-пиридил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-6-ола (смесь *E/Z*) (10 мг, 69%) в виде неочищенного желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 500,13956, обнаруженное 501,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,14 минуты (способ J LC). Данный материал переносили непосредственно на следующую стадию.

**Стадия 7. (6*R*)-17-Амино-12-(2-пиридил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (гидрохлоридная соль) (соединение 166)**

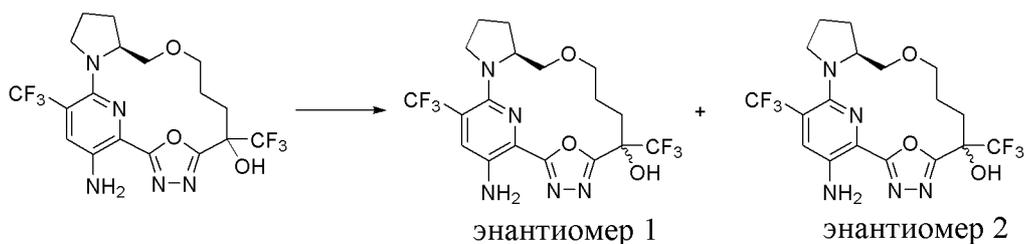


[00941] В круглодонной колбе объемом 50 мл продували раствор (6*R*)-17-амино-12-(2-пиридил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-6-ола (смеси *E/Z*) (10 мг, 0,01998 ммоль) в этилацетате (500 мкл) азотом. Затем добавляли Pd/C (8 мг, 10% вес/вес, 0,007517 ммоль). Смесь дегазировали азотом, затем продували газообразным водородом из баллона. Смесь перемешивали при 1 атм. водорода в течение 1 ч. Затем реакцию смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 4 г) с применением градиента от 100% гексанов до 70% этилацетата в гексанах с последующей HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 1% до 99% ацетонитрила в воде (+5 mM HCl) на протяжении 15 минут с получением (6*R*)-17-амино-12-(2-пиридил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (гидрохлоридной соли) (3,16 мг, 29%) в виде желтого твердого вещества и смеси диастереомеров. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 8,66 (d, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,40 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 1,62 (s, 1H), 1,46 (d, *J*=9,9 Гц, 4H), 1,25 (d, *J*=16,5 Гц, 4H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 502,15518, обнаруженное 503,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,76 минуты (способ A LC).

**Пример 92. Получение (12*S*)-20-амино-6,18-бис(трифторметил)-10,22-диокса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 167) и (12*S*)-20-амино-6,18-бис(трифторметил)-10,22-диокса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 168)**



**Стадия 1. (12*S*)-20-Амино-6,18-бис(трифторметил)-10,22-диокса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 167) и (12*S*)-20-амино-6,18-бис(трифторметил)-10,22-диокса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 168)**

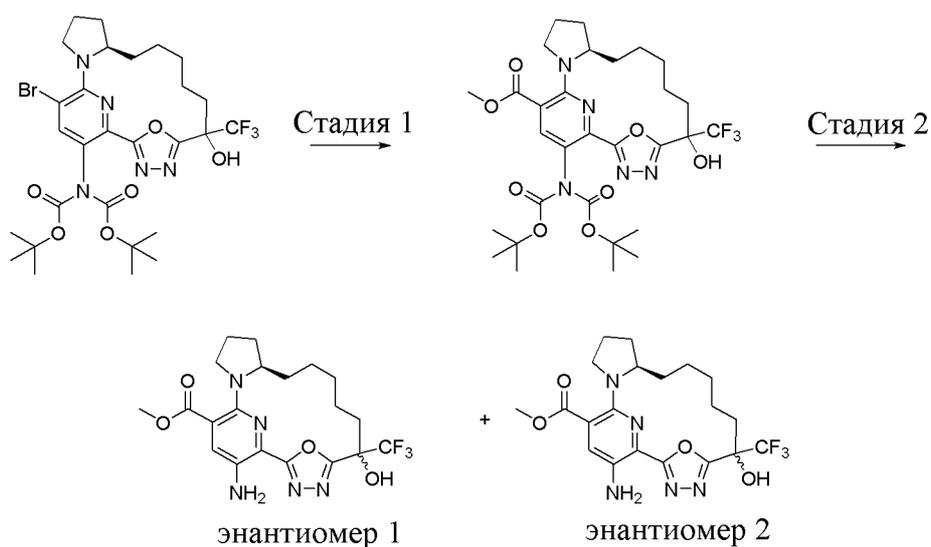


[00942] Очищали (12*S*)-20-амино-6,18-бис(трифторметил)-10,22-диокса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ол (250 мг, 0,5349 ммоль) с помощью хиральной SFC с применением колонки LUX-4 (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм) при элюировании смесью 12% MeOH (+20 mM NH<sub>3</sub>)/88% CO<sub>2</sub> с получением двух отдельных энантиомерных продуктов.

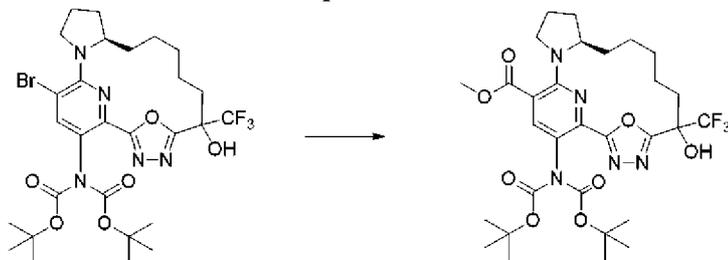
[00943] Первый элюируемый энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, (12*S*)-20-амино-6,18-бис(трифторметил)-10,22-диокса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (65,5 мг, 52%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,50 (s, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 4,14 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 4,00-3,24 (m, 5H), 3,02-2,73 (m, 2H), 2,37-1,75 (m, 4H), 1,61 (s, 2H), 1,26 (s, 2H), 1,01-0,71 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 467,13922, обнаруженное 468,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,84 минуты (способ A LC).

Второй элюируемый энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, (12*S*)-20-амино-6,18-бис(трифторметил)-10,22-диокса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (105,5 мг, 84%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,56 (s, 1H), 4,35 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 3,79 (t, *J*=11,3 Гц, 1H), 3,70-3,38 (m, 3H), 2,99 (s, 1H), 2,77 (t, *J*=12,7 Гц, 1H), 2,38-1,78 (m, 6H), 1,58 (s, 1H), 1,25 (s, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 467,13922, обнаруженное 468,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,78 минуты (способ A LC).

**Пример 93. Получение метил-(12*R*)-20-амино-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-18-карбоксилата (энантиомера 1) (соединения 169) и метил-(12*R*)-20-амино-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-18-карбоксилата (энантиомера 2) (соединения 170)**



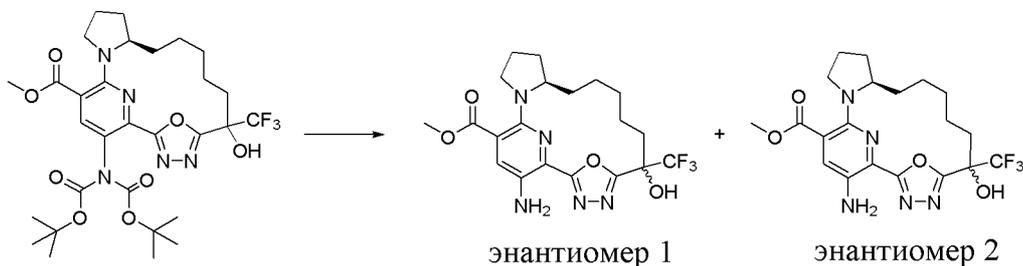
**Стадия 1. Метил-(12*R*)-20-{бис[(*трет*-бутокси)карбонил]амино}-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-18-карбоксилат**



[00944] В автоклав добавляли *трет*-бутил-*N*-[(12*R*)-18-бром-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-20-ил]-*N*-[(*трет*-бутокси)карбонил]карбамат (200 мг, 0,2956 ммоль), метанол (5 мл), триэтиламин (72,6 мг, 0,1 мл, 0,7175 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (6 мг, 0,0082 ммоль). Автоклав продували азотом, затем монооксидом углерода. Смесь нагревали при 130°C и давление монооксида углерода доводили до 120 фунтов/кв. дюйм. Смесь перемешивали в течение 3 ч. при 130°C, затем охлаждали до 25°C. Смесь продували азотом и концентрировали под вакуумом. Полученное твердое вещество разбавляли этилацетатом (50 мл), затем добавляли воду (20 мл) и карбонат натрия (1,5 г) и смесь тщательно перемешивали в течение 20 минут. Слои разделяли и органический слой промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-(12*R*)-20-{бис[(*трет*-бутокси)карбонил]амино}-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-18-карбоксилата (189 мг) в виде неочищенного коричневого твердого вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 655,2829, обнаруженное 556,4 (M+H-Вос)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,15 минуты (способ Z LC).

**Стадия 2. Метил-(12*R*)-20-амино-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-**

**3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-18-карбоксилат (энантиомер 1) (соединение 169) и метил-(12*R*)-20-амино-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-18-карбоксилат (энантиомер 2) (соединение 170)**

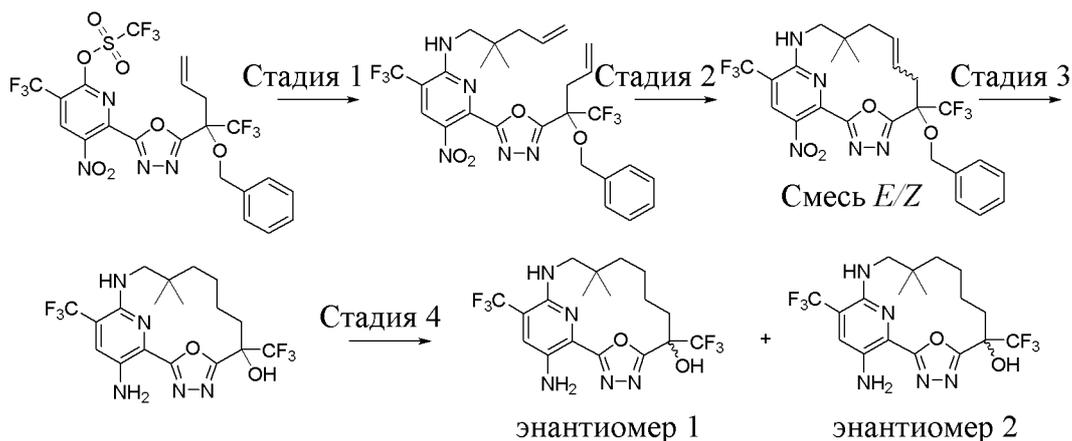


[00945] В раствор метил-(12*R*)-20- $\{$ бис[*трет*-бутоксикарбонил]амино $\}$ -6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-18-карбоксилата (189 мг, 0,2883 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли TFA (4,44 г, 3 мл, 38,94 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 50% до 60% ацетонитрила в воде (+0,1% муравьиной кислоты) на протяжении 16 мин., что обеспечивало разделение двух диастереомерных продуктов.

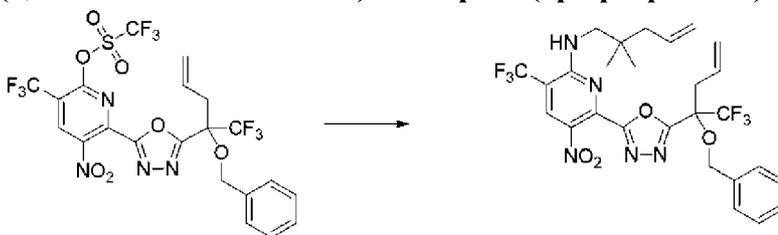
[00946] Первый элюируемый диастереомер выделяли в виде желтого твердого вещества, метил-(12*R*)-20-амино-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-18-карбоксилата (энантиомера 1) (11 мг, 8%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,49 (s, 1H), 4,92 (br. s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,61-3,45 (m, 2H), 2,93-2,77 (m, 2H), 2,38-2,17 (m, 3H), 2,16-2,01 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,76-1,47 (m, 8H), 1,15-1,02 (m, 1H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  -77,36 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 455,178, обнаруженное 456,2 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 4,4 минуты (способ AA LC).

[00947] Второй элюируемый диастереомер выделяли в виде желтого твердого вещества, метил-(12*R*)-20-амино-6-гидрокси-6-(трифторметил)-22-окса-3,4,16,21-тетраазатетрацикло[15.3.1.12,5.012,16]докоза-1(21),2,4,17,19-пентаен-18-карбоксилата (энантиомера 2) (11 мг, 8%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,37 (s, 1H), 4,84 (br s, 2H), 4,11 (br s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,55-3,41 (m, 1H), 2,92 (br t,  $J=8,1$  Гц, 1H), 2,72 (br t,  $J=11,2$  Гц, 1H), 2,44 (br t,  $J=12,8$  Гц, 1H), 2,29-2,18 (m, 1H), 2,17-2,05 (m, 1H), 2,02-1,90 (m, 1H), 1,85-1,41 (m, 9H), 1,07-0,91 (m, 1H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  -80,68 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 455,17804, обнаруженное 456,2 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 4,55 минуты (способ AA LC).

**Пример 94. Получение 17-амино-11,11-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 171) и 17-амино-11,11-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола**

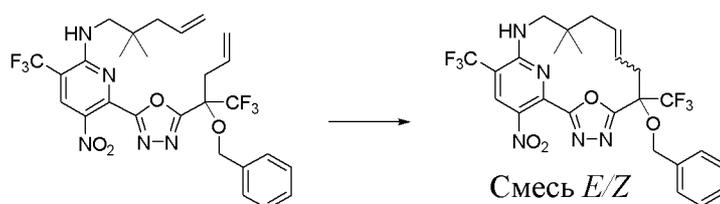
**(энантиомера 2) (соединения 172)**

**Стадия 1. 6-[5-[1-Бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-(2,2-диметилпент-4-енил)-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин**



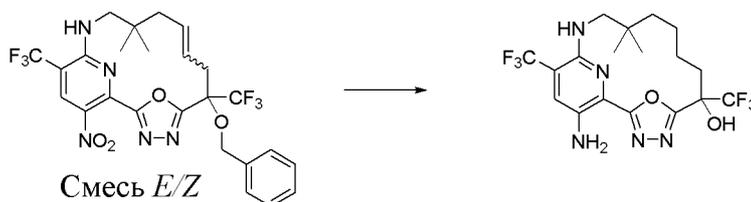
[00948] В герметизированном флаконе объемом 150 мл растворяли [6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]трифторметансульфонат (900 мг, 1,414 ммоль) в ацетонитриле (35 мл) при комнатной температуре и добавляли 2,2-диметилпент-4-ен-1-амин (гидрохлоридную соль) (675 мг, 4,51 ммоль) с последующим добавлением DIEA (1,75 мл, 10,05 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч., затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 70% этилацетата в гексанах с получением 6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-(2,2-диметилпент-4-енил)-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (570 мг, 67%) в виде темно-оранжевой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,55 (s, 1H), 8,02 (t, *J*=6,3 Гц, 1H), 7,37-7,30 (m, 5H), 5,97-5,72 (m, 2H), 5,38 (dd, *J*=17,0, 1,8 Гц, 1H), 5,25 (dd, *J*=10,3, 1,8 Гц, 1H), 4,99-4,89 (m, 2H), 4,80 (d, *J*=10,7 Гц, 1H), 4,55 (d, *J*=10,6 Гц, 1H), 3,47 (d, *J*=6,1 Гц, 2H), 2,63-2,49 (m, 2H), 1,92 (d, *J*=7,4 Гц, 2H), 0,81 (s, 6H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 599,1967, обнаруженное 600,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,72 минуты (способ MLC).

**Стадия 2. 6-Бензилокси-11,11-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаен (смесь E/Z)**



[00949] В 3-горлой колбе объемом 1 л нагревали непрерывно дегазируемый посредством азотопровода раствор катализатора Чжана 1В (180 мг, 0,2453 ммоль) в DCE (400 мл) до 50°C в атмосфере азота. Затем добавляли раствор 6-[5-[1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-(2,2-диметилпент-4-енил)-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (570 мг, 0,9508 ммоль) в DCE (75 мл) с помощью шприца. Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Затем нагревающую баню удаляли и реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли раствор этилбута-2,3-диеноата (450 мкл, 3,877 ммоль) в DCM (28 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа. Растворитель выпаривали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 40% этилацетата в гексанах с получением 6-бензилокси-11,11-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаена (смеси *E/Z*) (112 мг, 14%) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 571,1654, обнаруженное 572,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,46 минуты (способ М LC).

**Стадия 3. 17-Амино-11,11-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол**



[00950] В сосуде для работы под давлением из нержавеющей стали продували раствор 6-бензилокси-11,11-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаена (смеси *E/Z*) (112 мг, 0,1372 ммоль) в AcOH (3 мл) азотом. Затем добавляли Pd/C (150 мг 10% вес/вес, 0,141 ммоль). Смесь дегазировали азотом, затем подвергали действию вакуума (3×), затем продували газообразным водородом и перемешивали при давлении водорода 240 фунтов/кв. дюйм в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 1% до 99% ацетонитрила в воде (+5 мМ HCl) на протяжении 15 мин. с получением 17-амино-11,11-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (21 мг, 34%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS

*масса/заряд*: расч. 453,15994, обнаруженное 454,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,02 минуты (способ А LC).

**Стадия 4. 17-Амино-11,11-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 171) и 17-амино-11,11-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 172)**

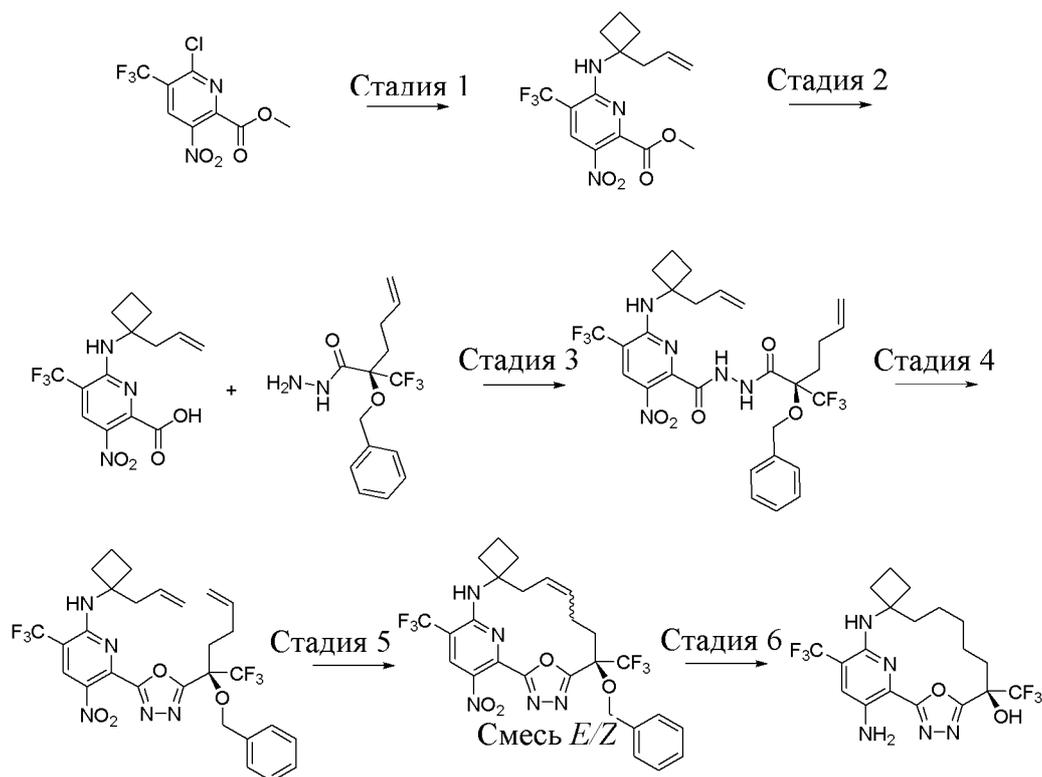


[00951] Очищали 17-амино-11,11-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (21 мг, 0,04632 ммоль) с помощью SFC с применением колонки OJ (250 × 4,6 мм, размер частиц 5 мкм) при элюировании с помощью 8% MeOH (+20 mM NH<sub>3</sub>) в CO<sub>2</sub>, что обеспечивало получение двух отдельных энантиомерных продуктов.

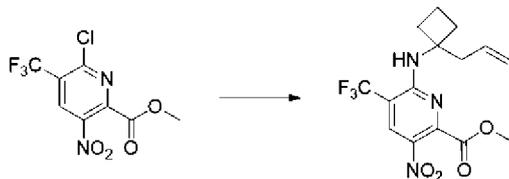
[00952] Первый элюируемый энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 17-амино-11,11-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (4,6 мг, 43%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,27 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,72 (t, J=6,7 Гц, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,20 (dt, J=15,0, 5,0 Гц, 1H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,50-1,38 (m, 1H), 1,26-1,17 (m, 2H), 0,91 (s, 6H) ppm. Один способный к обмену протон не наблюдали в ЯМР. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 453,15994, обнаруженное 454,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,02 минуты (способ А LC).

[00953] Элюируемый позднее энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 17-амино-11,11-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (4,5 мг, 42%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,29 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,80-4,65 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,01 (d, J=14,3 Гц, 1H), 2,38 (dt, J=14,7, 8,3 Гц, 1H), 2,21 (dt, J=14,9, 5,0 Гц, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,77 (d, J=15,4 Гц, 1H), 1,50-1,39 (m, 1H), 1,26-1,17 (m, 2H), 0,91 (s, 6H) ppm. Один способный к обмену протон не наблюдали в ЯМР. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 453,15994, обнаруженное 454,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,02 минуты (способ А LC).

**Пример 95. Получение (6R)-17-амино-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12,1'-циклобутан]-6-ола (соединения 173)**

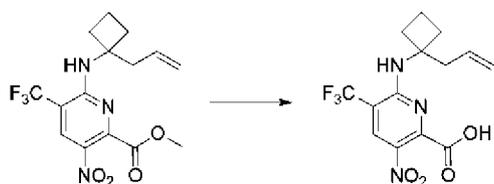


**Стадия 1. Метил-6-[(1-аллилциклобутил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат**



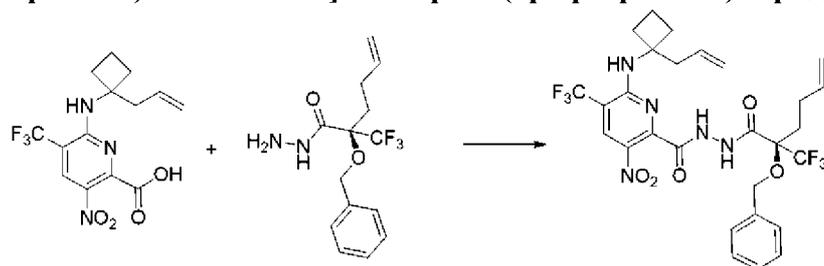
[00954] В герметизированном сосуде объемом 125 мл объединяли 1-аллилциклобутанамин (гидрохлоридную соль) (673 мг, 3,655 ммоль), DIEA (3,0 мл, 17,22 ммоль) и метил-6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (1,1 г, 3,479 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) и смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали солевым раствором (2 × 25 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 30% этилацетата в гексанах с получением метил-6-[(1-аллилциклобутил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (1,15 г, 92%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,42 (d, *J*=0,8 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 5,78 (ddt, *J*=17,3, 10,2, 7,1 Гц, 1H), 5,08-4,94 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,69 (dt, *J*=7,2, 1,3 Гц, 2H), 2,30 (qd, *J*=9,7, 2,7 Гц, 2H), 2,20-2,09 (m, 2H), 1,77 (dtd, *J*=9,7, 7,5, 6,9, 4,5 Гц, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 359,10928, обнаруженное 360,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,98 минуты (способ А LC).

**Стадия 2. 6-[(1-Аллилциклобутил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота**



[00955] В раствор метил-6-[(1-аллилциклобутил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (1,15 г, 3,201 ммоль) в THF (20 мл), метаноле (20 мл) и воде (10 мл) добавляли гидроксид лития (1,17 г, 48,86 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. THF и метанол удаляли при пониженном давлении. Добавляли 3 М водный раствор HCl, пока смесь не становилась кислой, затем ее экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Органические фазы объединяли, промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток помещали в условия вакуума на 16 ч. с получением 6-[(1-аллилциклобутил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (1,04 г, 94%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14,06 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 5,79 (ddt, *J*=17,3, 10,2, 7,1 Гц, 1H), 5,16-4,86 (m, 2H), 2,71 (d, *J*=7,1 Гц, 2H), 2,31 (qd, *J*=9,7, 2,7 Гц, 2H), 2,21-2,10 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 345,09363, обнаруженное 346,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,61 минуты (способ А LC).

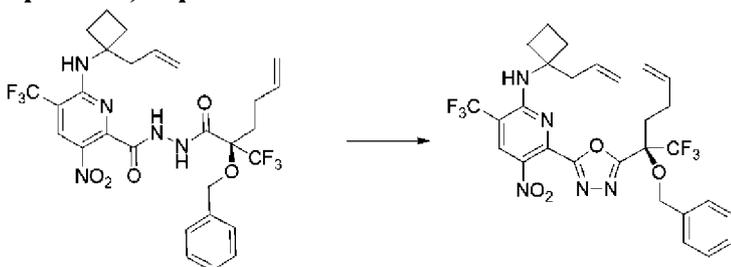
**Стадия 3. 6-[(1-Аллилциклобутил)амино]-*N*'-[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразид**



[00956] В раствор 6-[(1-аллилциклобутил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (875 мг, 2,534 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли DIEA (2 мл, 11,48 ммоль) и HATU (955 мг, 2,512 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин., затем добавляли по каплям (2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразид (845 мг, 2,795 ммоль), растворенный в DMF (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали соевым раствором. Органический слой дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием соевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 80 грамм) с применением градиента от 100% дихлорметана до 15% метанола в дихлорметане с получением 6-[(1-аллилциклобутил)амино]-*N*'-[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (1,2 г, 75%) в виде желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400

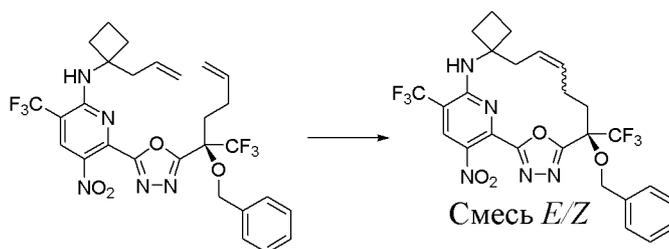
МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  10,51 (d,  $J=1,3$  Гц, 1H), 10,39 (d,  $J=1,3$  Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,54-7,45 (m, 2H), 7,41-7,30 (m, 3H), 5,92-5,73 (m, 2H), 5,10-5,04 (m, 2H), 5,03-4,98 (m, 2H), 4,84 (q,  $J=11,4$  Гц, 2H), 2,74 (d,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,36-2,17 (m, 8H), 1,82-1,70 (m, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 629,2073, обнаруженное 630,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,74 минуты (способ J LC).

**Стадия 4. *N*-(1-Аллилциклобутил)-6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин**



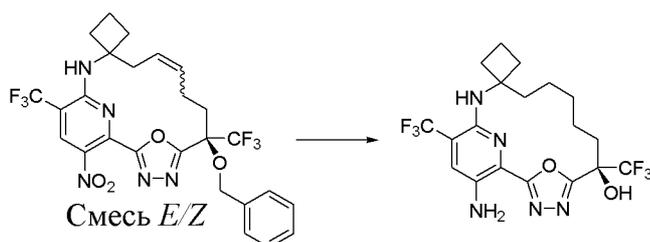
[00957] Нагревали раствор 6-[(1-аллилциклобутил)амино]-*N*'-[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (1,2 г, 1,906 ммоль) и DIEA (1,1 мл, 6,315 ммоль) в ацетонитриле (23 мл) до 60°C, затем добавляли *n*-толуолсульфонилхлорид (440 мг, 2,308 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 90 мин. Реакционную смесь охлаждали и гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 30% этилацетата в гексанах с получением *N*-(1-аллилциклобутил)-6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (1,02 г, 87%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  8,52 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,39-7,29 (m, 5H), 5,81 (dddt,  $J=30,8, 17,3, 10,2, 6,8$  Гц, 2H), 5,10 (dq,  $J=17,2, 1,6$  Гц, 1H), 5,04-4,90 (m, 3H), 4,76 (d,  $J=10,8$  Гц, 1H), 4,59 (d,  $J=10,8$  Гц, 1H), 2,65 (d,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,62-2,51 (m, 2H), 2,28 (pd,  $J=11,0, 10,0, 3,9$  Гц, 4H), 2,10 (ddt,  $J=12,2, 7,6, 3,8$  Гц, 2H), 1,76-1,65 (m, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 611,1967, обнаруженное 612,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,66 минуты (способ M LC).

**Стадия 5. (6*R*)-6-Бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-12,1'-циклобутан] (смесь *E/Z*)**



[00958] В 3-горлой колбе объемом 1 л растворяли непрерывно дегазируемый посредством азотопровода раствор катализатора Чжана 1В (350 мг, 0,477 ммоль) в DCE (450 мл) и смесь нагревали до 50°C в атмосфере азота. Затем добавляли раствор *N*-(1-аллилциклобутил)-6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (1 г, 1,635 ммоль) в DCE (50 мл) с помощью шприца. Полученную смесь нагревали при 85°C в течение 5 часов, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 120 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 40% этилацетата в гексанах с получением (6*R*)-6-бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-12,1'-циклобутан] (смеси *E/Z*) (650 мг, 68%) в виде бледно-желтого остатка. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,54 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,35 (d, *J*=4,6 Гц, 4H), 7,33-7,28 (m, 1H), 5,89-5,79 (m, 1H), 5,79-5,68 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 2,73 (t, *J*=10,8 Гц, 1H), 2,57-2,53 (m, 1H), 2,37-2,27 (m, 4H), 2,27-2,10 (m, 4H), 1,74 (td, *J*=9,9, 9,3, 4,3 Гц, 1H), 1,61 (q, *J*=9,4 Гц, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 583,1654, обнаруженное 584,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,35 минуты (способ М LC).

**Стадия 6. (6*R*)-17-Амино-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12,1'-циклобутан]-6-ол (соединение 173)**



[00959] В круглодонной колбе объемом 250 мл продували раствор (6*R*)-6-бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-12,1'-циклобутан] (смеси *E/Z*) (630 мг, 1,08 ммоль) в AcOH (14 мл) и этилацетате (5 мл) азотом. Затем добавляли Pd/C (1,15 г 10% вес/вес, 1,081 ммоль). Смесь дегазировали азотом, затем подвергали действию вакуума (3×), затем продували газообразным водородом посредством иглы для непрерывного введения через раствор и смесь перемешивали при 1 атм. водорода в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 80 г) с применением градиента от 100% гексанов до 70% этилацетата в гексанах, что обеспечивало получение желтого твердого вещества. Данный материал дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 30% до 99% ацетонитрила в воде (+5 mM HCl) на протяжении 15 мин. с получением

(6*R*)-17-амино-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12,1'-циклобутан]-6-ола (381,6 мг, 75%) в виде желтого твердого вещества, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,58 (d, *J*=6,6 Гц, 2H), 5,95 (s, 2H), 5,48 (s, 1H), 2,44-2,33 (m, 2H), 2,32-2,21 (m, 2H), 2,15-2,04 (m,

2H), 2,02-1,82 (m, 2H), 1,82-1,60 (m, 5H), 1,57-1,41 (m, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 465,15994, обнаруженное 466,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,13 минуты (способ А LC).

**Стадия 7. Получение характеристик аморфного соединения 173 (чистой формы) и кристаллической формы А соединения 173 (чистой)**

**А. Порошковая рентгеновская дифракция**

[00960] XRPD-дифрактограмму аморфного соединения 173 (чистой формы), полученного на стадии 6, получали с применением общего способа порошковой рентгеновской дифракции (XRPD). XRPD-дифрактограмма для аморфного соединения 173 (чистой формы) представлена на **ФИГ. 18**.

**В. Термогравиметрический анализ (TGA)**

[00961] Кривая TGA для аморфного соединения 173 (чистой формы), полученного на стадии 6, представлена на **ФИГ. 19**. Кривая TGA демонстрирует потерю веса, составляющую 3,98%, от 39°C до 224,6°C при изменении, составляющем 10,00°C/мин., до 350,00°C.

**С. Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии**

[00962] Анализ DSC проводили с применением следующего модулированного способа DSC:

1. Уравновешивание при -20,00°C,
2. Модулирование на +/- 1,00°C каждые 60 секунд,
3. Изотермический режим в течение 5,00 мин., затем
4. Изменение, составляющее 2,00°C/мин., до 250,00°C.

[00963] Термограмма DSC для аморфного соединения 173 (чистой формы), полученного на стадии 6, представлена на **ФИГ. 20**. Термограмма демонстрирует перекристаллизацию при 96,3°C и плавление при 161,53°C, 59,89 Дж/г. Tg не наблюдали.

**Д. Рентгеновская дифракция монокристаллов**

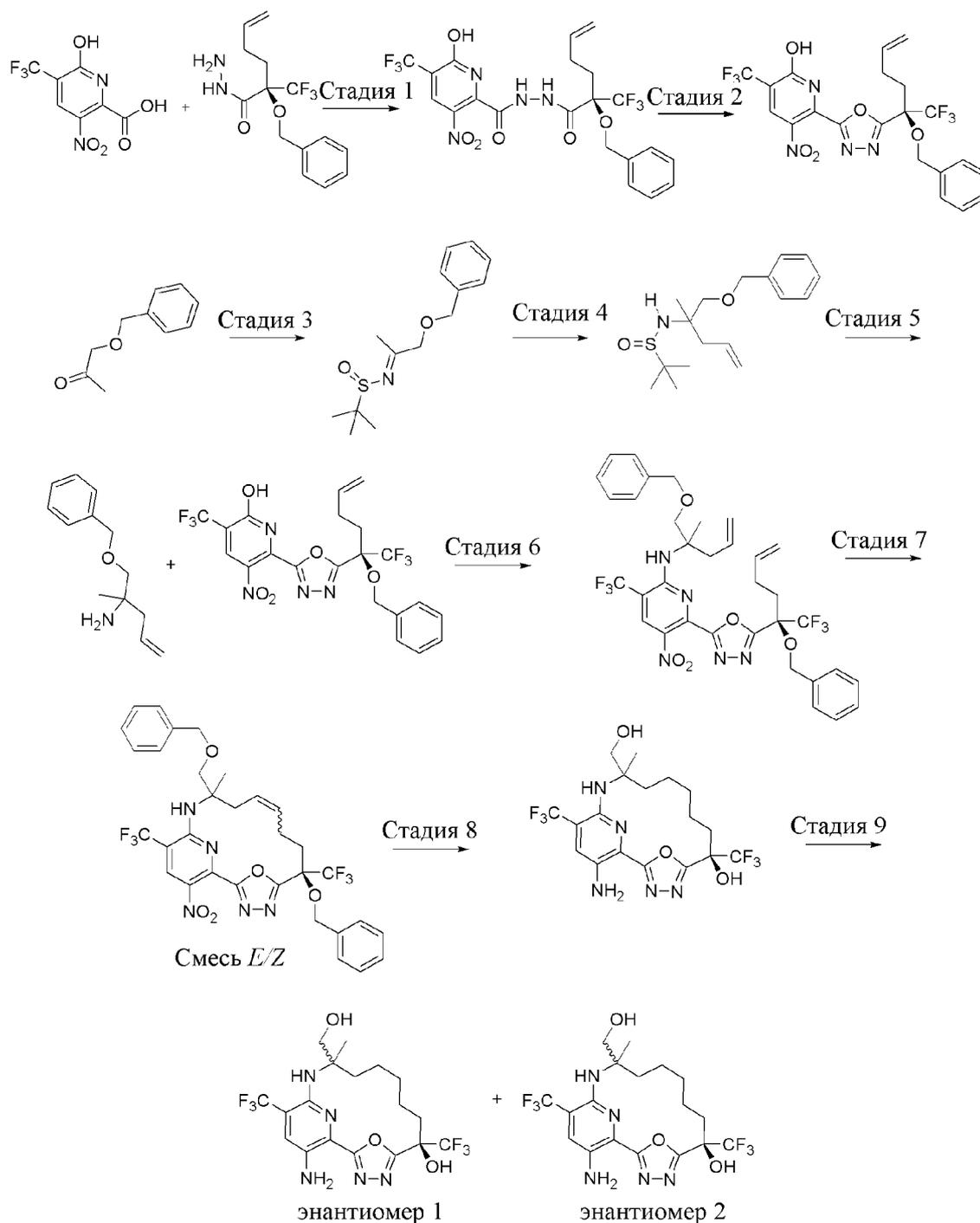
[00964] Монокристаллы кристаллической формы А соединения 173 (чистой) выращивали из дихлорметана и гексанов. Данные рентгеновской дифракции получали при 150 К на дифрактометре Bruker, оснащенном источником излучения Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ) и детектором SPAD. Структуру расшифровывали и уточняли с применением пакета программ SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122), и результаты кратко изложены в **таблице 7** ниже.

**Таблица 7. Подтверждение структуры монокристалла кристаллической формы А соединения 173 (чистой)**

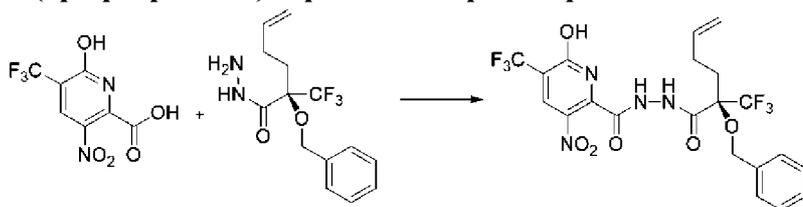
| Кристаллическая система | Триклинная  |
|-------------------------|-------------|
| Пространственная группа | <i>P1</i>   |
| a (Å)                   | 6,7418(4)   |
| b (Å)                   | 11,9477(7)  |
| c (Å)                   | 13,0827(7)  |
| $\alpha$ (°)            | 76,0210(10) |
| $\beta$ (°)             | 82,2150(10) |
| $\gamma$ (°)            | 85,4220(10) |

|             |             |
|-------------|-------------|
| V (Å)       | 1011,95(10) |
| Z/Z'        | 1/2         |
| Температура | 150 К       |

**Пример 96. Получение (6R)-17-амино-12-(гидроксиметил)-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 174) и (6R)-17-амино-12-(гидроксиметил)-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 175)**

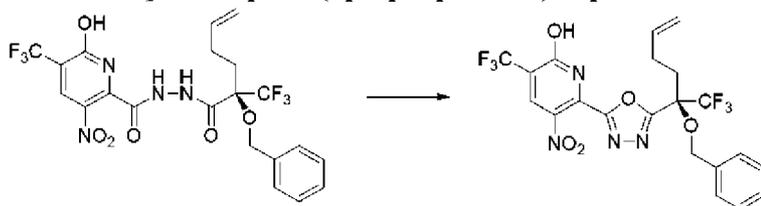


**Стадия 1. *N'*-[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразид**



[00965] Добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (1,35 г, 8,3257 ммоль) в бесцветный раствор 6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (2 г, 7,8856 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) и DMF (4 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч. при комнатной температуре, затем добавляли по каплям (2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразид (2,42 г, 7,7253 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, осторожно нагревали при 40°C в течение 20 ч., затем охлаждали обратно до комнатной температуры и гасили водой и 2-метилтетрагидрофураном. Смесь экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном (3 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали 0,5 н. водным раствором HCl (2 × 120 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении с получением в виде желтого масла *N'*-[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (4,8 г, 94%). Продукт применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

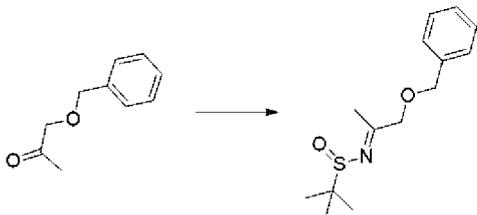
**Стадия 2. 6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-ол**



[00966] В раствор *N'*-[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (6,47 г, 8,4557 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (5,8618 г, 7,9 мл, 45,355 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) при 0°C добавляли порциями 4-метилбензолсульфонилхлорид (3,71 г, 19,46 ммоль). После добавления охлаждающую баню убирали и реакционную смесь перемешивали при 26°C в течение 44 ч. Летучие вещества удаляли путем выпаривания при пониженном давлении. Остаток поглощали в этилацетате (180 мл) и промывали 0,5 н. водным раствором хлористоводородной кислоты (3 × 25 мл) и солевым раствором (2 × 15 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении с получением 6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-

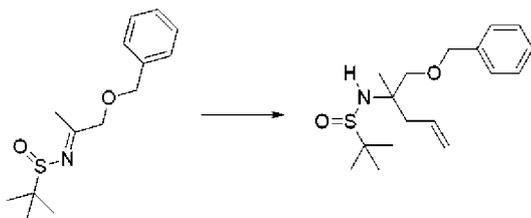
ола (6,67 г, 70%) в виде коричневого клейкого остатка. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 518,1025, обнаруженное 519,1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,1 минуты (способ ВВ LC).

**Стадия 3. (E)-N-(1-(Бензилокси)пропан-2-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид**



[00967] В раствор 1-бензилоксипропан-2-она (9,5 г, 52,07 ммоль) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (6,7 г, 55,28 ммоль) в THF (140 мл) добавляли  $Ti(OEt)_4$  (30,464 г, 28 мл, 133,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в солевой раствор (300 мл). Полученную суспензию фильтровали через целит и осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (300 мл). Органический слой разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (350 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 45% этилацетата в гексанах с получением (E)-N-(1-(бензилокси)пропан-2-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (6,85 г, 42%) в виде желтого масла. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 267,1293, обнаруженное 268,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,56 минуты (способ G LC).

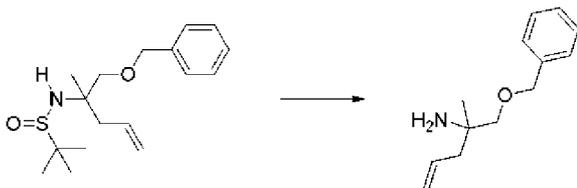
**Стадия 4. N-[1-(Бензилоксиметил)-1-метилбут-3-енил]-2-метилпропан-2-сульфинамид**



[00968] В раствор (E)-N-(1-(бензилокси)пропан-2-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (5,3 г, 18,236 ммоль) в толуоле (120 мл) при -78°C медленно добавляли аллил(бром)магний (26,8 мл, 1 M, 26,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при -78°C. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $NH_4Cl$  (200 мл) и нагревали до комнатной температуры. Органический слой разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 200 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 50% этилацетата в гексанах с получением N-[1-(бензилоксиметил)-1-метилбут-3-енил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (5,32 г, 80%) в виде светло-желтого масла. ESI-MS

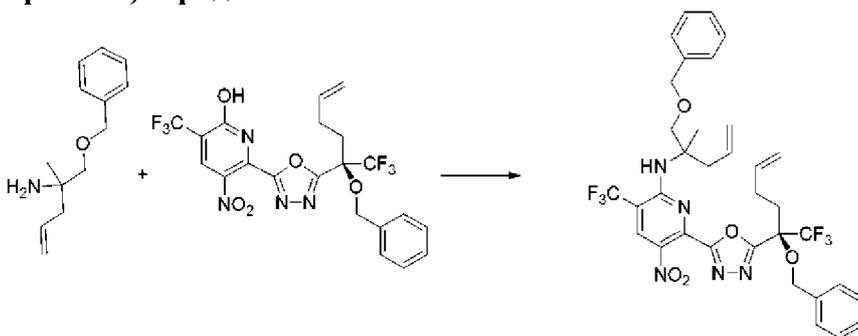
*масса/заряд*: расч. 309,1762, обнаруженное 310,5 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,31 минуты (способ G LC).

### Стадия 5. 1-Бензилокси-2-метилпент-4-ен-2-амин



[00969] В раствор *N*-[1-(бензилоксиметил)-1-метилбут-3-енил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (5,32 г, 14,612 ммоль) в 1,4-диоксане (85 мл) добавляли HCl в диэтиловом эфире (42 мл, 2 M, 84 ммоль) и затем перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель выпаривали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью EtOAc (150 мл) и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (150 мл). Органический слой разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 150 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 10% MeOH в DCM с получением 1-бензилокси-2-метилпент-4-ен-2-амина (1,9749 г, 63%) в виде светло-коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,38-7,29 (m, 4H), 7,30-7,23 (m, 1H), 5,86-5,76 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,99 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,08 (d, *J*=7,4 Гц, 2H), 1,61 (s, 2H), 0,94 (s, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 205,1467, обнаруженное 206,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,49 минуты (способ H LC).

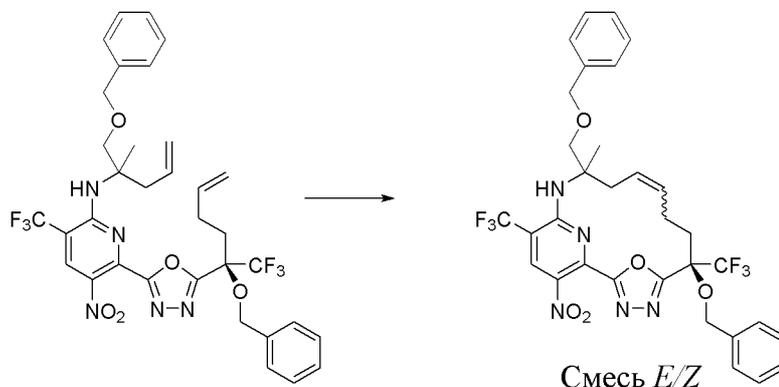
### Стадия 6. *N*-[1-(Бензилоксиметил)-1-метилбут-3-енил]-6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин



[00970] При 0°C в раствор 6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-ола (300 мг, 0,5084 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли DIPEA (200,34 мг, 0,27 мл, 1,5501 ммоль) с последующим добавлением трифторметилсульфонилтрифторметансульфоната (184,47 мг, 0,11 мл, 0,6538 ммоль). Ледяную баню удаляли через 20 мин. и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 минут. Смесь снова охлаждали до 0°C. В смесь добавляли 1-бензилокси-2-метилпент-4-ен-2-амин (125 мг, 0,6089 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) и DIPEA (200,34 мг, 0,27 мл, 1,5501 ммоль). Ледяную баню удаляли через 20 мин. и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 20% этилацетата в гептанах с получением *N*-[1-(бензилоксиметил)-1-метилбут-3-енил]-6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (78 мг, 20%) в виде оранжевого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,47 (s, 1H), 7,43-7,23 (m, 10H), 6,26 (br s, 1H), 5,86-5,69 (m, 2H), 5,13-4,96 (m, 4H), 4,84 (d, *J*=10,5 Гц, 1H), 4,66 (d, *J*=10,5 Гц, 1H), 4,57-4,45 (m, 2H), 3,66-3,53 (m, 2H), 2,74-2,17 (m, 6H), 1,48 (s, 3H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, хлороформ-*d*) δ -64,68 (s, 3F), -73,15 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 705,2386, обнаруженное 706,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 4,54 минуты (способ ВВ LC).

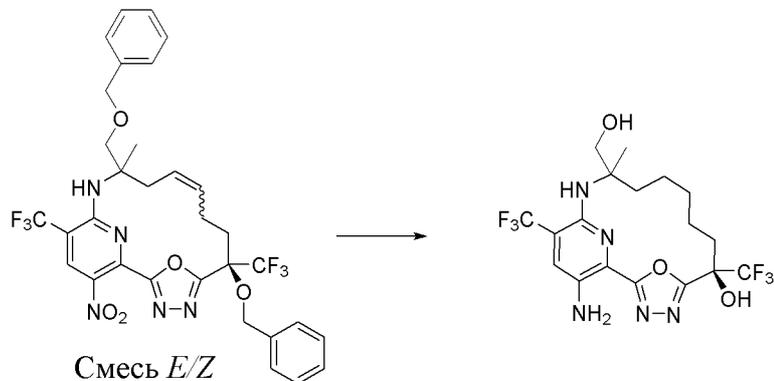
**Стадия 7. (6*R*)-6-Бензилокси-12-(бензилоксиметил)-12-метил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12.5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен (смесь *E/Z*)**



[00971] Дегазировали раствор *N*-[1-(бензилоксиметил)-1-метилбут-3-енил]-6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (248 мг, 0,3393 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (120 мл) газообразным азотом в течение 20 минут. В раствор при 60°C добавляли первую часть катализатора Чжана 1В (15 мг, 0,0204 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 40 минут. Затем добавляли эквивалентное количество катализатора Чжана 1В (15 мг, 0,0204 ммоль) и перемешивание продолжали при 60°C в течение 2,5 часа. После охлаждения до комнатной температуры катализатор гасили с помощью от ~5 до 6 капель DMSO и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 90% этилацетата в гептанах с получением (6*R*)-6-бензилокси-12-(бензилоксиметил)-12-метил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12.5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаена (смеси *E/Z*) (174 мг, 75%) в виде светло-желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,54-8,48 (m, 1H), 7,40-7,21 (m, 10H), 6,49-6,14 (m, 1H), 5,65-5,53 (m, 1H), 5,42-5,29 (m, 1H), 5,26-5,12 (m, 1H), 4,97 (d, *J*=11,2 Гц, 1H), 4,69-4,60 (m, 1H), 4,59-4,43 (m, 1H), 3,78-3,62 (m, 1H), 3,62-3,28 (m, 2H), 2,71-2,08 (m, 5H), 1,44-1,39 (m, 3H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, хлороформ-*d*) δ от -64,15 до

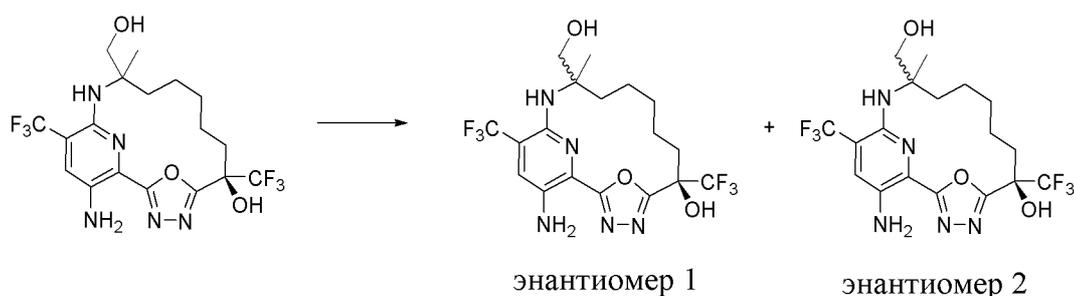
–64,22 (m, 3F), –73,15 до –73,40 (m, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 677,2073, обнаруженное 678,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 4,3 минуты (способ С LC).

**Стадия 8. (6R)-17-Амино-12-(гидроксиметил)-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол**



[00972] Растворяли (6R)-6-бензилокси-12-(бензилоксиметил)-12-метил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен (смесь *E/Z*) (174 мг, 0,2542 ммоль) в безводном метаноле (8,7 мл). Барботировали газообразный азот через смесь в течение 5 минут и затем добавляли палладий на угле (165 мг, 5% вес/вес, 0,0775 ммоль). Затем барботировали водород в смесь с применением баллона в течение 5 минут и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи. Баллон с водородом заменяли на азот и смесь продували азотом с применением игольчатого выходного устройства. Смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (15 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 40% этилацетата в гептанах с получением (6R)-17-амино-12-(гидроксиметил)-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (68 мг, 56%) в виде светло-желтой пены. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 469,1549, обнаруженное 470,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,04 минуты (способ С LC).

**Стадия 9. (6R)-17-Амино-12-(гидроксиметил)-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 174) и (6R)-17-амино-12-(гидроксиметил)-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 175)**



[00973] Диастереомерную смесь (6*R*)-17-амино-12-(гидроксиметил)-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (59,3 мг, 0,1249 ммоль) разделяли с помощью SFC на колонке Cellulose 1 (21,2 мм × 250 мм, размер частиц 5 мкм) при 40°C при элюировании с помощью 10% метанола в CO<sub>2</sub> при потоке 75 мл/мин. с получением двух отдельных энантиомеров.

[00974] Первый элюируемый энантиомер выделяли в виде желтого рыхлого твердого вещества, (6*R*)-17-амино-12-(гидроксиметил)-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (21 мг, 35%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,62-7,56 (m, 2H), 5,98 (s, 2H), 5,12 (s, 1H), 5,10 (t, *J*=5,0 Гц, 1H), 3,51 (dd, *J*=10,5, 5,6 Гц, 1H), 3,36 (dd, *J*=10,4, 4,8 Гц, 1H), 2,94-2,82 (m, 1H), 2,38-2,26 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,60-1,49 (m, 2H), 1,46-1,32 (m, 3H), 1,30 (s, 3H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -62,72 (s, 3F), -76,81 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 469,1549, обнаруженное 470,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,98 минуты (способ С LC).

[00975] Второй элюируемый энантиомер выделяли в виде желтого рыхлого твердого вещества, (6*R*)-17-амино-12-(гидроксиметил)-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (30 мг, 51%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,62 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,95 (s, 2H), 5,26 (s, 1H), 5,19 (t, *J*=5,0 Гц, 1H), 3,38 (d, *J*=5,1 Гц, 2H), 2,43-2,15 (m, 1H), 1,99-1,85 (m, 1H), 1,73-1,57 (m, 1H), 1,55-1,26 (m, 9H), 1,22-1,12 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -62,78 (s, 3F), -79,04 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 469,1549, обнаруженное 470,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,04 минуты (способ С LC).

**Стадия 10. Получение характеристик твердой формы кристаллической формы А соединения 175 (чистая)**

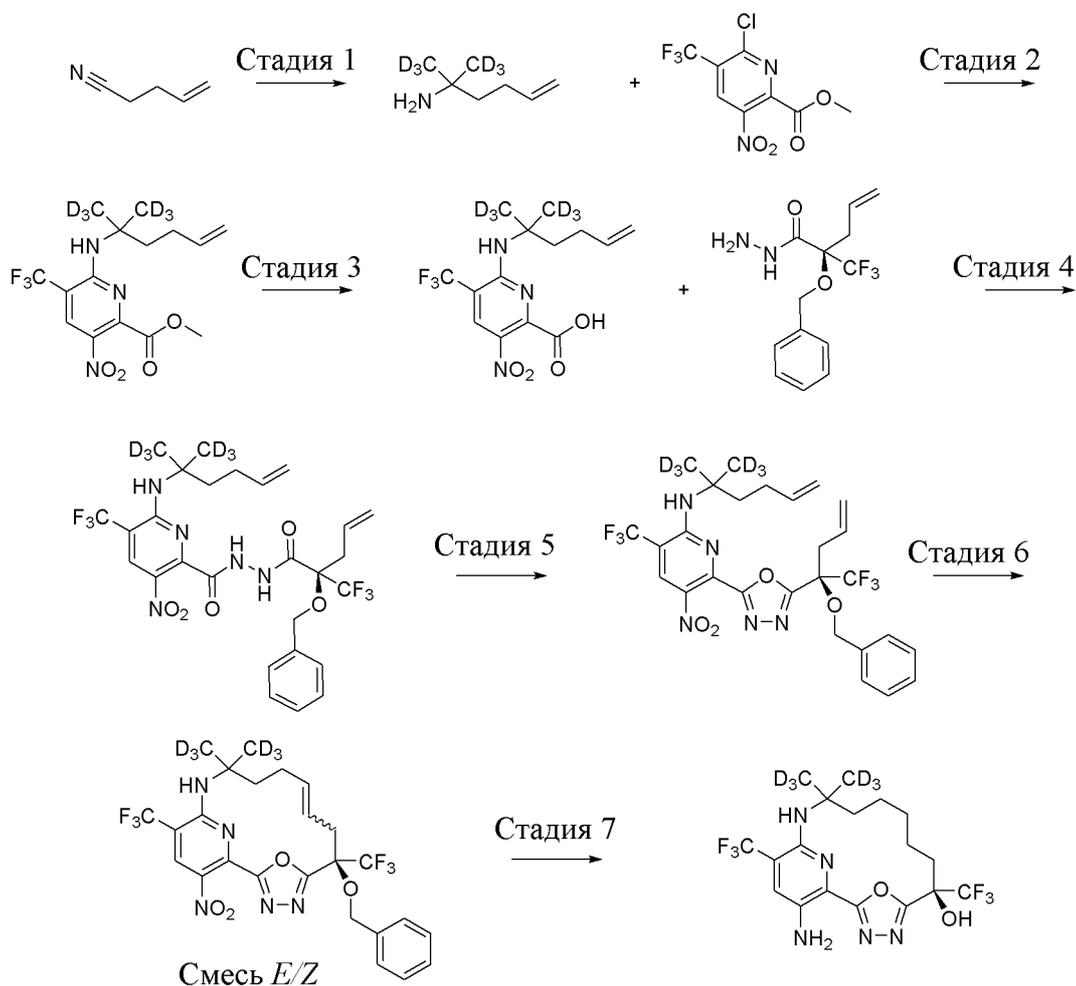
#### **А. Рентгеновская дифракция монокристаллов**

[00976] Монокристаллы кристаллической формы А соединения 175 (чистой) выращивали из дихлорметана и гексанов. Данные рентгеновской дифракции получали при 100 К на дифрактометре Bruker, оснащенный источником излучения Cu Kα (λ=1,54178 Å) и детектором SPAD. Структуру расшифровывали и уточняли с применением пакета программ SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122), и результаты кратко изложены в **таблице 8** ниже.

**Таблица 8. Подтверждение структуры монокристалла кристаллической формы А соединения 175 (чистой)**

| Кристаллическая система | Орторомбическая |
|-------------------------|-----------------|
| Пространственная группа | $P2_12_12_1$    |
| a (Å)                   | 9,7635(2)       |
| b (Å)                   | 10,0499(2)      |
| c (Å)                   | 20,5163(5)      |
| $\alpha$ (°)            | 90              |
| $\beta$ (°)             | 90              |
| $\gamma$ (°)            | 90              |
| V (Å <sup>3</sup> )     | 2013,10(8)      |
| Z/Z'                    | 4/1             |
| Температура             | 100 К           |

**Пример 97. Получение (6R)-17-амино-12,12-бис(тридейтериометил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (соединения 176)**



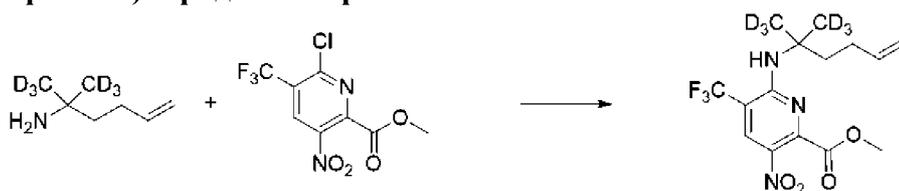
**Стадия 1. 1,1,1-Тридейтерио-2-(тридейтериометил)пент-4-ен-2-амин**



[00977] Перемешивали смесь безводного хлорида церия(III) (130 г, 527 ммоль) в тетрагидрофуране (1 л) при комнатной температуре в течение 3 часов, затем нагревали до

40°C в течение 18 часов. Смесь охлаждали до -78°C, добавляли тридейтериометиллитий в виде комплекса с раствором йодида лития в диэтиловом эфире (0,5 М, 1050 мл, 525 ммоль) в течение периода, составлявшего один час. Смесь становилась желтой, и ее выдерживали при -78°C в течение 45 минут. Добавляли раствор пент-4-еннитрила (21 мл, 210 ммоль) в тетрагидрофуране (125 мл) в течение периода, составлявшего 20 минут. Смесь становилась коричневой, и ее выдерживали при -78°C в течение дополнительно 3 часов. Реакционную смесь нагревали до 0°C на протяжении 1 часа, добавляли концентрированный гидроксид аммония (65 мл) и реакцию смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. В реакцию смесь добавляли сульфат натрия (500 г). После перемешивания в течение 15 минут смесь фильтровали через слой целита, который прополаскивали диэтиловым эфиром (1 л). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до минимального объема. Добавляли дихлорметан (200 мл), что приводило к немедленному образованию осадка белого твердого вещества. Твердое вещество фильтровали и фильтрат разбавляли дихлорметаном (700 мл). Раствор в дихлорметане промывали 2 н. раствором гидроксида натрия (500 мл) и соевым раствором (200 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 350 г) при элюировании с градиентом от 0% до 15% смеси 1 к 1 концентрированный гидроксид аммония/метанол в дихлорметане с получением 1,1,1-тридейтерио-2-(тридейтериометил)пент-4-ен-2-амин (5 г, выход 20%) в виде темного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,83 (tdd, J=6,5, 10,3, 17,0 Гц, 1H), 5,02 (qd, J=1,7, 17,1 Гц, 1H), 4,97-4,89 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 2H), 1,47-1,40 (m, 2H), 1,27 (br s, 2H) ppm. <sup>2</sup>H ЯМР (61,4 МГц, Хлороформ) δ 1,07 (s, 6D) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 119,24, обнаруженное 120,2 (M+H)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,1 минуты (способ С LCC).

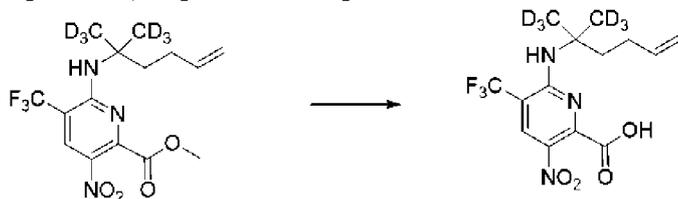
**Стадия 2. Метил-6-[1,1-бис(тридейтериометил)бут-3-ениламино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат**



[00978] В герметизированном сосуде объемом 500 мл объединяли 1,1,1-тридейтерио-2-(тридейтериометил)пент-4-ен-2-амин (8,8 г, 66,42 ммоль, DIEA (22,75 мл, 130,24 ммоль) и метил-6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (18,53 г, 65,12 ммоль) в ацетонитриле (148 мл) и смесь нагревали при 70°C в течение 110 минут. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли in vacuo. Остаток разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали соевым раствором (2 × 25 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 5% этилацетата в гексанах с получением метил-6-[1,1-бис(тридейтериометил)бут-3-ениламино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (18,77 г, 78%) в виде

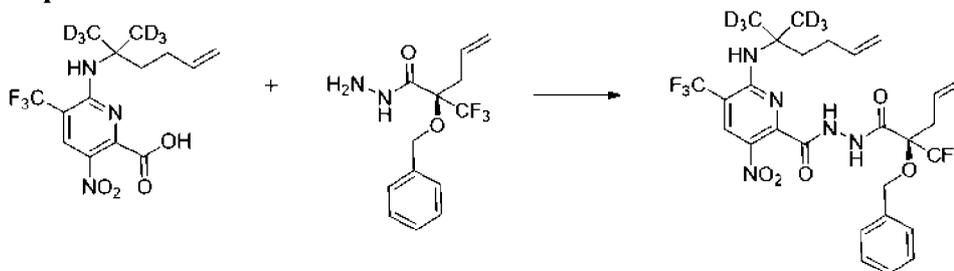
коричневого масла. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 367,16, обнаруженное 368,267 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,91 минуты (способ D LC).

**Стадия 3. 6-[1,1-Бис(тридейтериометил)бут-3-ениламино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота**



[00979] В раствор метил-6-[1,1-бис(тридейтериометил)бут-3-ениламино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (18,77 г, 51,1 ммоль) в метаноле (93,85 мл) добавляли водный раствор NaOH (120,87 мл, 2 М, 241,74 ммоль). После перемешивания в течение 8 ч. метанол удаляли при пониженном давлении. Смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли 6 М раствор HCl (50 мл), затем экстрагировали с помощью МТВЕ (120 мл). Органические фазы объединяли, промывали водой (3 × 50 мл), солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-[1,1-бис(тридейтериометил)бут-3-ениламино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (17,57 г, 97%) в виде бежевого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 353,15, обнаруженное 354,207 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,395 минуты (способ D LC).

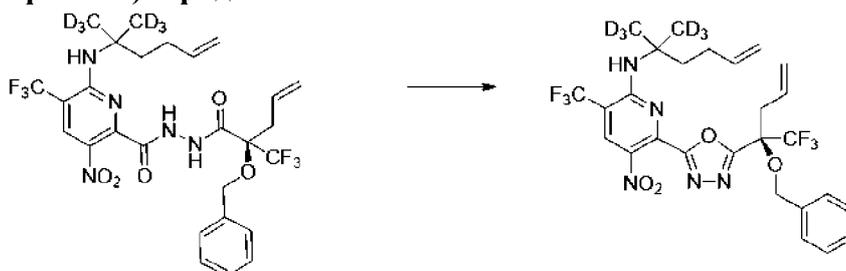
**Стадия 4. N'-[(2R)-2-Бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-6-[1,1-бис(тридейтериометил)бут-3-ениламино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразид**



[00980] В раствор 6-[1,1-бис(тридейтериометил)бут-3-ениламино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (17,57 г, 49,73 ммоль) и (2R)-2-(бензилокси)-2-(трифторметил)пент-4-енгидразида (15,05 г, 52,21 ммоль) в DMF (105,42 мл) добавляли NATU (19,85 г, 52,21 ммоль) при внутренней температуре, составлявшей 4,9°C, одной порцией. Затем добавляли по каплям DIEA (17,32 мл, 99,453 ммоль) с поддержанием внутренней температуры ниже 10°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь добавляли в перемешиваемый раствор холодной воды (527,1 мл) и МТВЕ (175,7 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин. и фазы разделяли. Органический слой промывали водой (2 × 175 мл), с помощью 0,2 М KHSO<sub>4</sub> (3 × 175 мл) и солевым раствором (44 мл). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, выпаривали и высушивали с получением N'-[(2R)-2-бензилокси-2-

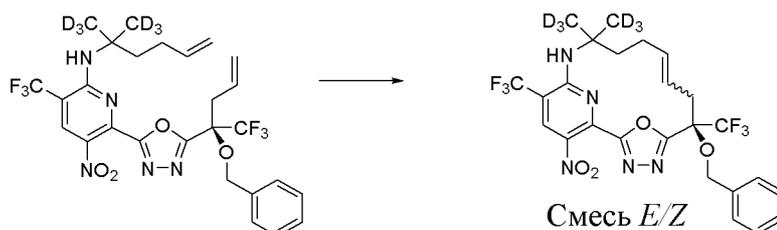
(трифторметил)гекс-5-еноил]-6-[1,1-бис(тридейтериометил)бут-3-ениламино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (32,7 г, 100%) в виде красного вязкого масла, которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 623,24, обнаруженное 624,422 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,158 минуты (способ D LC).

**Стадия 5. 6-[5-[(1R)-1-Бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-[1,1-бис(тридейтериометил)бут-3-енил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин**



[00981] В раствор *N*'-[(2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-6-[1,1-бис(тридейтериометил)бут-3-ениламино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (31,01 г, 49,73 ммоль) и DIEA (17,32 мл, 99,45 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (248,07 мл) добавляли порциями *n*-толуолсульфонилхлорид (10,43 г, 54,7 ммоль) при поддержании температуры ниже 50°C. Смесь нагревали при 60°C в течение 30 мин. и затем реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. Большую часть растворителей удаляли при пониженном давлении и разделяли оставшийся материал между МТВЕ (250 мл) и водой (250 мл). Фазы разделяли, органический слой промывали водой (250 мл), с помощью 0,2 М КНСО<sub>4</sub> (2 × 150 мл), соевым раствором (75 мл), затем высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 10% этилацетата в гексанах с получением 6-[5-[(1R)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-[1,1-бис(тридейтериометил)бут-3-енил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (24,65 г, 82%) в виде красного масла. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 605,23, обнаруженное 606,357 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,60 минуты (способ D LC).

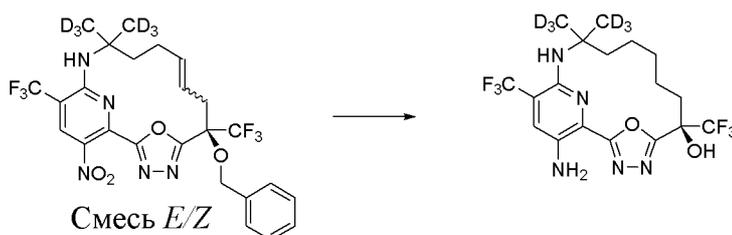
**Стадия 6. (6R)-6-Бензилокси-17-нитро-12,12-бис(тридейтериометил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен (смесь E/Z)**



[00982] В 3-горлой колбе объемом 5 л нагревали непрерывно дегазируемый азотом раствор 6-[5-[(1R)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-

[1,1-бис(тридейтериометил)бут-3-енил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (21,17 г, 34,96 ммоль) и катализатора Чжана 1В (6,41 г, 8,74 ммоль) в DCE (3,18 л) при 75°C в атмосфере азота в течение 3 ч. В реакционную смесь добавляли 2-сульфанилпиридин-3-карбоновую кислоту (5,56 г, 35,83 ммоль) и триэтиламин (5,1 мл, 36,252 ммоль) при продолжении перемешивания при 45°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем добавляли 45 г SiO<sub>2</sub> (230-400 меш) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 10% EtOAc в гексанах с получением (6*R*)-6-бензилокси-17-нитро-12,12-бис(тридейтериометил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаена (смеси *E/Z*) (7,64 г, 37,8%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 577,20, обнаруженное 578,335 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,36-3,38 минуты (способ D LC).

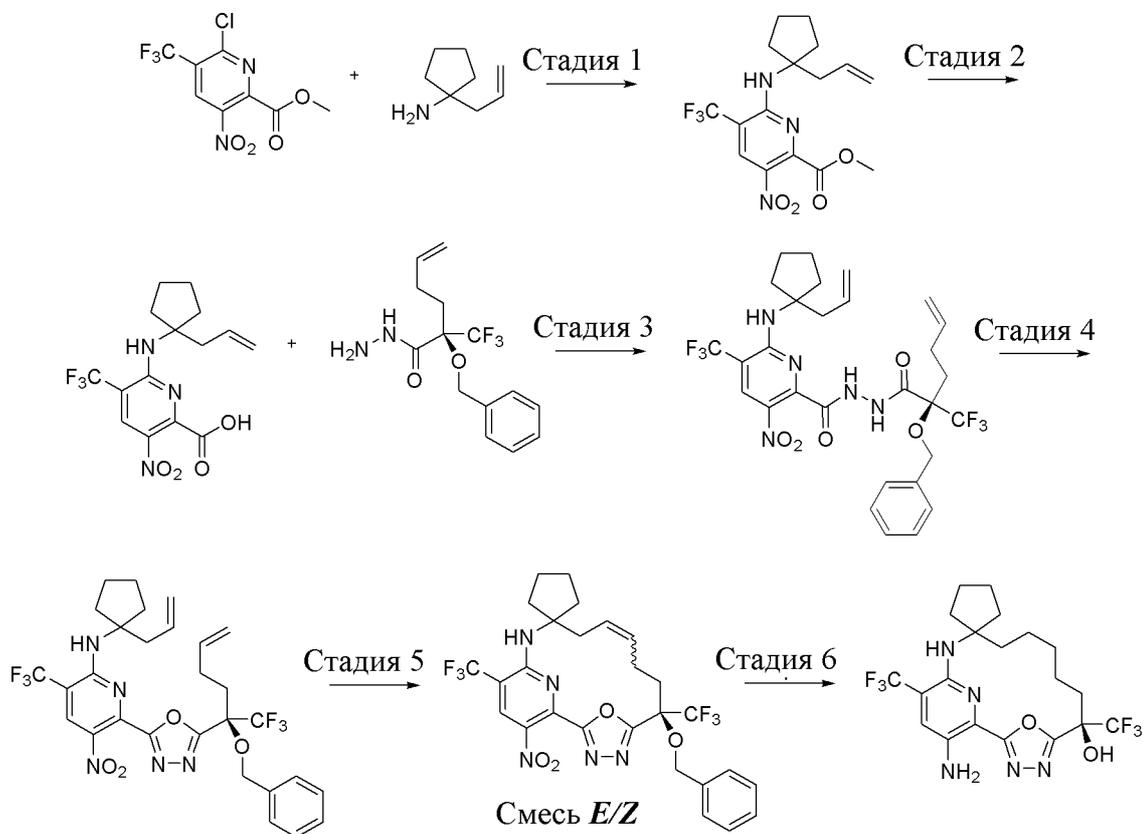
**Стадия 7. (6*R*)-17-Амино-12,12-бис(тридейтериометил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (соединение 176)**



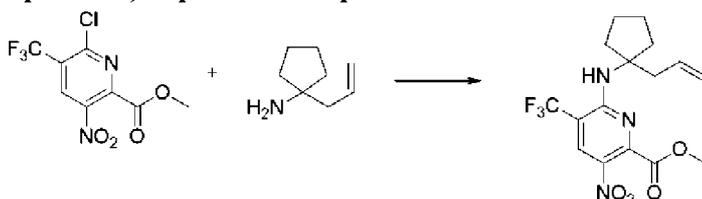
[00983] В раствор (6*R*)-6-бензилокси-17-нитро-12,12-бис(тридейтериометил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаена (смеси *E/Z*) (6,47 г, 11,2 ммоль) в EtOH (97,05 мл) и EtOAc (32,35 мл) добавляли палладий на угле (1,908 г, 5% вес/вес, 0,896 ммоль). Дегазировали перемешиваемый раствор с применением 5 раз вакуумирования/обратного заполнения газообразным азотом, затем 5 раз вакуумирования/водорода из баллона. Добавляли раствор аммиака в метаноле (1,6 мл, 7 М, 11,203 ммоль) в атмосфере водорода. Реакционную смесь перемешивали при условиях окружающей среды в атмосфере водорода в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток обрабатывали гептаном и концентрировали. К полученному твердому веществу добавляли смесь DCM/гептан (3 мл/18 мл). Образовавшееся твердое вещество собирали и высушивали в вакуумной печи при 40°C в течение ночи с потоком N<sub>2</sub> с получением (6*R*)-17-амино-12,12-бис(тридейтериометил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (5,26 г, 85%) в виде ярко-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,60 (d, *J*=8,3 Гц, 2H), 5,96 (s, 2H), 4,64 (s, 1H), 2,80 (dt, *J*=14,5, 7,5 Гц, 1H), 2,29-2,15 (m, 1H), 2,06 (t, *J*=12,4 Гц, 1H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,65 (dd, *J*=12,6, 8,0 Гц, 1H), 1,55-1,36 (m, 5H) ppm. ESI-

MS масса/заряд: расч. 459,20, обнаруженное 460,339 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,918 минуты (способ D LC).

**Пример 98. Получение (6R)-17-амино-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12,1'-циклопентан]-6-ола (соединения 177)**



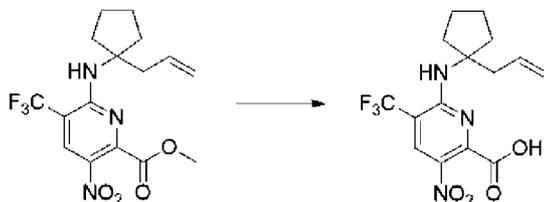
**Стадия 1. Метил-6-[(1-аллилциклопентил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат**



[00984] В герметизированном сосуде объемом 125 мл объединяли 1-аллилциклопентанамин (460 мг, 3,674 ммоль), DIEA (3 мл, 17,22 ммоль) и метил-6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (1,1 г, 3,479 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) и смесь нагревали при 75°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали солевым раствором (2 × 25 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (колонка на 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 30% этилацетата в гексанах с получением метил-6-[(1-аллилциклопентил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (1,19 г,

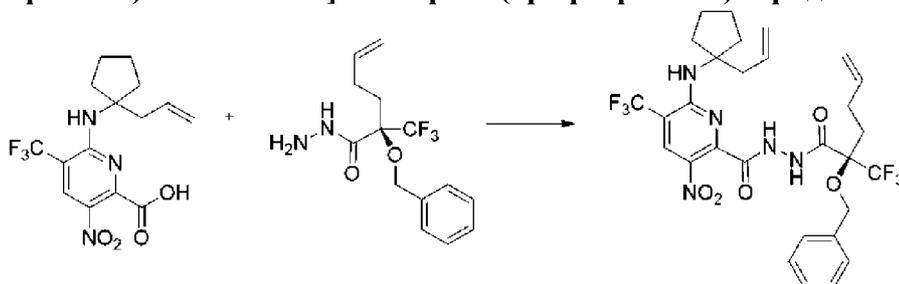
92%) в виде бледно-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,47 (d,  $J=0,8$  Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,84-5,69 (m, 1H), 5,06-4,99 (m, 1H), 4,95 (ddt,  $J=17,0, 2,5, 1,4$  Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,68 (dt,  $J=7,3, 1,2$  Гц, 2H), 2,17-2,06 (m, 2H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,72-1,58 (m, 4H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 373,12494, обнаруженное 374,2 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 1,55 минуты (способ J LC).

**Стадия 2. 6-[(1-Аллилциклопентил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота**



[00985] В раствор метил-6-[(1-аллилциклопентил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (1,19 г, 3.188 ммоль) в THF (12 мл) добавляли метанол (12 мл) и воду (5 мл). Добавляли безводный гидроксид лития (1,3 г, 54,28 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. THF и метанол удаляли при пониженном давлении, затем добавляли 3 М раствор HCl до достижения кислой среды. Водный слой экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 50$  мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, затем высушивали в вакууме в течение ночи с получением 6-[(1-аллилциклопентил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (1,02 г, 89%) в виде бледно-желтой смолы.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  14,22 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,84-5,69 (m, 1H), 5,02 (dd,  $J=10,2, 2,4$  Гц, 1H), 4,99-4,92 (m, 1H), 2,69 (dd,  $J=7,0, 1,3$  Гц, 2H), 2,19-2,07 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,73-1,58 (m, 4H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 359,10928, обнаруженное 360,2 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 1,78 минуты (способ A LC).

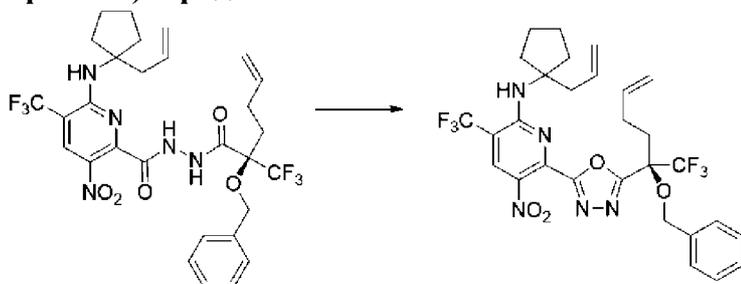
**Стадия 3. 6-[(1-Аллилциклопентил)амино]-N'-[(2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразид**



[00986] В раствор 6-[(1-аллилциклопентил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 0,6958 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли DIEA (550 мкл, 3,158 ммоль) и HATU (263 мг, 0,6917 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли по каплям (2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразид (212,0 мг, 0,7013 ммоль), растворенный в DMF (1,5 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной

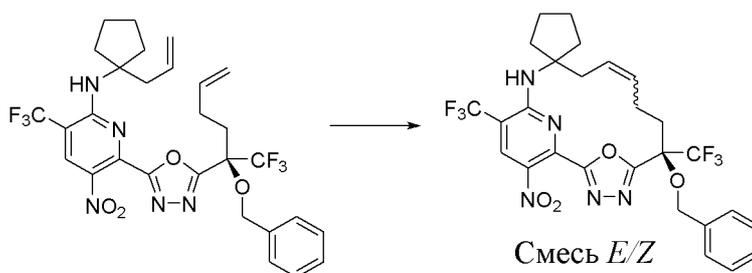
температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали соевым раствором. Органический слой дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием соевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Затем неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 40 грамм) с применением градиента от 100% дихлорметана до 15% метанола в дихлорметане (продукт элюируется при 5% метанола в дихлорметане) и концентрировали требуемый материал, который затем помещали в условия вакуума на 4 часа с получением 6-[(1-аллилциклопентил)амино]-*N*'-[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (399,7 мг, 89%) в виде бледно-желтой пены. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 643,22296, обнаруженное 644,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,88 минуты (способ J LC).

**Стадия 4. *N*-(1-Аллилциклопентил)-6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин**



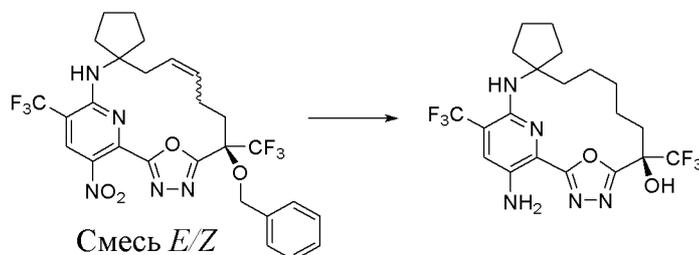
[00987] В раствор 6-[(1-аллилциклопентил)амино]-*N*'-[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (330,1 мг, 0,5129 ммоль) и DIEA (330,19 мг, 445 мкл, 2,5548 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли тозилхлорид (122,3 мг, 0,6415 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часа. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток непосредственно загружали в колонку с силикагелем и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 20% этилацетата в гексанах с получением *N*-(1-аллилциклопентил)-6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (318,5 мг, 99%) в виде желтого геля. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 625,2124, обнаруженное 626,4 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 4,55 минуты (способ G LC).

**Стадия 5. (6*R*)-6-Бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-12,1'-циклопентан] (смесь *E/Z*)**



[00988] В раствор *N*-(1-аллилциклопентил)-6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (315,1 мг, 0,5037 ммоль) в DCE (80 мл) при 50°C в атмосфере азота добавляли катализатор Чжана 1В (155,3 мг, 0,2114 ммоль) и затем барботировали азотом в течение 1 минуты. Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (колонка с силикагелем на 24 г) и элюировали с градиентом от 0% до 25% этилацетата в гексанах с получением (6*R*)-6-бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-12,1'-циклопентан] (смеси *E/Z*) (82,3 мг, 27%) в виде бледно-желтого масла. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 597,1811, обнаруженное 598,3 (*M*+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 4,4 минуты (способ G LC).

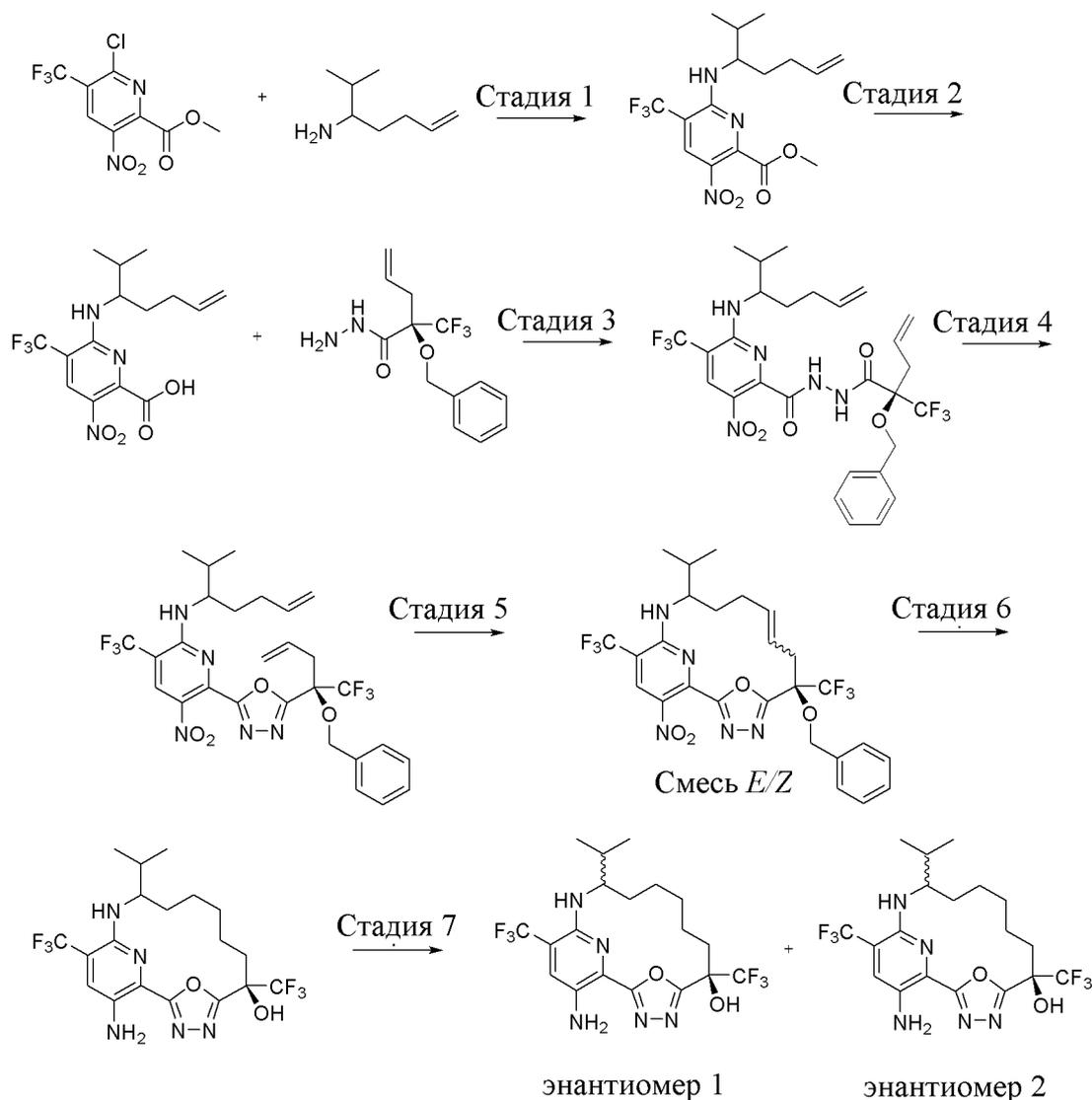
**Стадия 6. (6*R*)-17-Амино-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12,1'-циклопентан]-6-ол (соединение 177)**



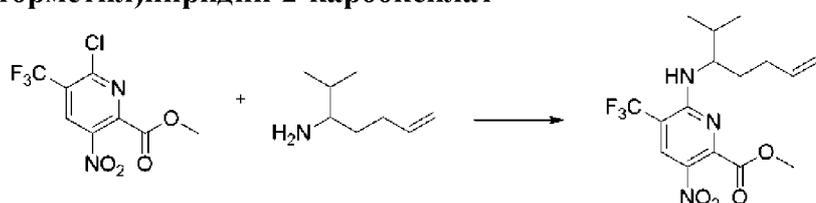
[00989] В раствор (6*R*)-6-бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-12,1'-циклопентан] (смеси *E/Z*) (82,3 мг, 0,1377 ммоль) в этилацетате (8 мл) добавляли Pd/C (120 мг, 10% вес/вес, 0,1128 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом и обратно заполняли водородом три раза. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 часов. Катализатор удаляли путем фильтрования через слой целита и промывали этилацетатом (30 мл), затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 50% этилацетата в гексане с получением (6*R*)-17-амино-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12,1'-циклопентан]-6-ола (51,5 мг, 75%) в виде светло-желтого порошка. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,

DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,58 (s, 2H), 5,97 (s, 2H), 4,68 (s, 1H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,19 (t,  $J=12,8$ , 12,8 Гц, 1H), 2,14-2,06 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,91-1,72 (m, 4H), 1,68-1,38 (m, 10H) ppm, ESI-MS *масса/заряд*: расч. 479,1756, обнаруженное 480,1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,86 минуты (способ H LC).

**Пример 99. Получение (6*R*)-17-амино-12-изопропил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 178) и (6*R*)-17-амино-12-изопропил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 179)**

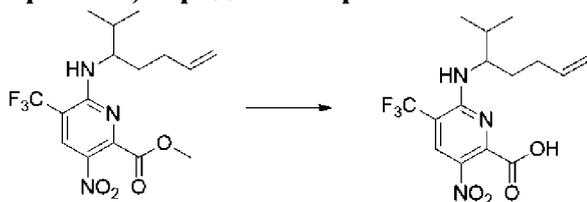


**Стадия 1. Метил-6-(1-изопропилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат**



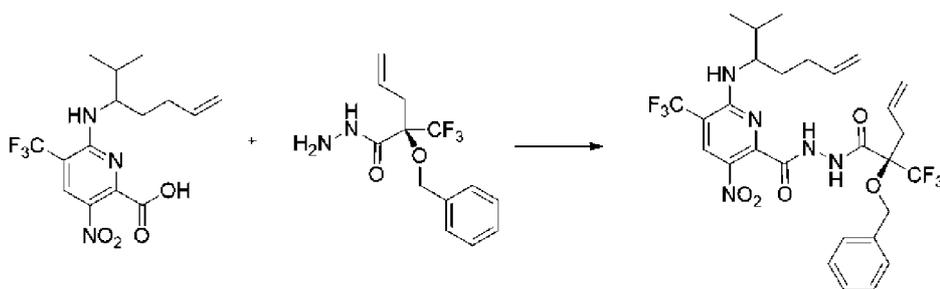
[00990] В герметизированном сосуде объемом 125 мл объединяли 2-метилгепт-6-ен-3-амин (гидрохлоридную соль) (1,0 г, 6,109 ммоль), DIEA (3,75 мл, 21,53 ммоль) и метил-6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (1,7 г, 5,376 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) и смесь нагревали до 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали солевым раствором (2 × 25 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (колонка на 120 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 30% этилацетата в гексанах с получением метил-6-(1-изопропилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (2,0 г, 99%) в виде бледно-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,44 (s, 1H), 7,55 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 5,81-5,73 (m, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,88 (q, *J*=1,5, 1,1 Гц, 1H), 4,29-4,17 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,72-1,63 (m, 1H), 0,89 (d, *J*=6,8 Гц, 3H), 0,82 (d, *J*=6,7 Гц, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 375,1406, обнаруженное 376,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,11 минуты (способ А LC).

**Стадия 2. 6-(1-Изопропилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота**



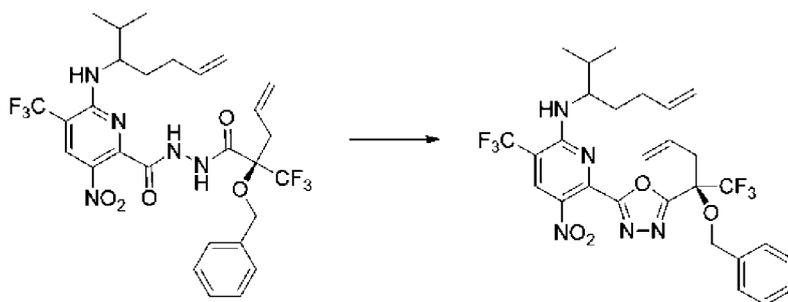
[00991] В раствор метил-6-(1-изопропилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (1,75 г, 4,662 ммоль) в THF (17 мл) добавляли метанол (17 мл) и воду (8,5 мл). Добавляли безводный гидроксид лития (1,7 г, 70,99 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. THF и метанол удаляли при пониженном давлении. Добавляли 3 М раствор HCl, пока смесь не становилась кислой, затем водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (100 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (колонка на 120 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 50% этилацетата в гексанах с получением 6-(1-изопропилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (1 г, 59%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14,12 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,43 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 5,78 (ddt, *J*=16,9, 10,2, 6,6 Гц, 1H), 4,97-4,85 (m, 2H), 4,30-4,18 (m, 1H), 2,06-1,85 (m, 3H), 1,85-1,63 (m, 2H), 0,89 (d, *J*=6,7 Гц, 3H), 0,83 (d, *J*=6,7 Гц, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 361,12494, обнаруженное 362,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,77 минуты (способ А LC).

**Стадия 3. N'-[(2R)-2-Бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]-6-(1-изопропилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразид**



[00992] В раствор 6-(1-изопропилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (300 мг, 0,828 ммоль), (2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-енгидразида (290 мг, 1,006 ммоль) и пиридина (342,3 мг, 0,35 мл, 4,3274 ммоль) в EtOAc (3 мл) добавляли раствор пропилфосфонового ангидрида в этилацетате (600 мг, 50% вес/вес, 0,9429 ммоль) и реакцию перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, ее разбавляли этилацетатом (25 мл), промывали 10% водным раствором хлорида аммония, соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное желтое масло очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 40 г, загружали с применением DCM, элюировали с помощью 20% этилацетата в гексанах). Требуемые фракции продукта объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением *N'*-[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]-6-(1-изопропилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (510 мг, 93%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 631,2229, обнаруженное 632,5 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 7,51 минуты (способ DD LC).

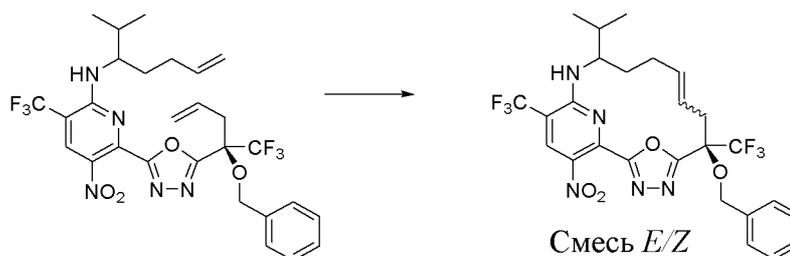
**Стадия 4. 6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N'*-(1-изопропилпент-4-енил)-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин**



[00993] В перемешиваемый раствор *N'*-[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]-6-(1-изопропилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (510 мг, 0,7424 ммоль) и DIEA (296,8 мг, 0,4 мл, 2,2964 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли тозилхлорид (200 мг, 1,0491 ммоль) при 50 С. Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (25 мл). Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное коричневое вязкое масло очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 40 г, загружали в DCM, элюировали с помощью 5% этилацетата в гексанах). Требуемые фракции

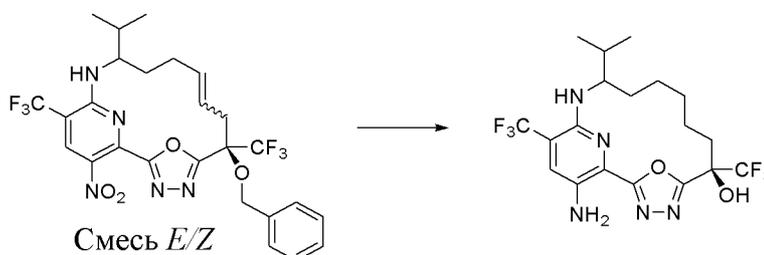
продукта объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением 6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-(1-изопропилпент-4-енил)-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (398 мг, 85%) в виде бледно-желтого масла. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 613,2124, обнаруженное 614,3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 8,38 минуты (способ DD LC).

**Стадия 5. (6*R*)-6-Бензилокси-12-изопропил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаен (смесь *E/Z*)**



[00994] Барботировали раствор 6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-(1-изопропилпент-4-енил)-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (398 мг, 0,6162 ммоль) в DCE (40 мл) азотом в течение пятнадцати минут с последующим добавлением катализатора Чжана 1В (120 мг, 0,1633 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 40 г, загружали в DCM, элюировали с помощью 5% этилацетата в гексанах). Требуемые фракции продукта объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением (6*R*)-6-бензилокси-12-изопропил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаена (смеси *E/Z*) (180 мг, 47%) в виде бледно-желтого клейкого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 585,1811, обнаруженное 586,7 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 8,17 минуты (способ DD LC).

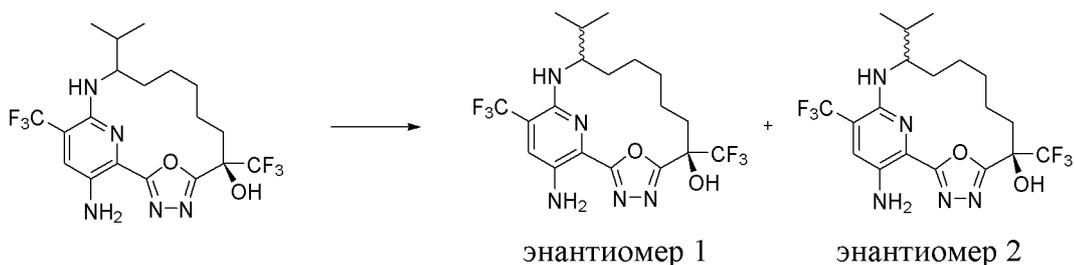
**Стадия 6. (6*R*)-17-Амино-12-изопропил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол**



[00995] Продували колбу со смесью (6*R*)-6-бензилокси-12-изопропил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаена (смесью *E/Z*) (180 мг, 0,3013 ммоль) и Pd/C (210 мг, 10% вес/вес, 0,1973 ммоль) в EtOH (10 мл) азотом и подвергали вакуумированию. Колбу оснащали

баллоном с водородом (0,6074 мг, 6,7489 мл, 0,3013 ммоль) и подвергали вакуумированию. Оснащали другим баллоном с водородом (0,6074 мг, 6,7489 мл, 0,3013 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Осадок промывали метанолом. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и полученное флуоресцентное зеленое масло очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 40 г, загружали с DCM, элюировали с помощью 20% этилацетата в гексанах). Требуемые фракции продукта объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением (6*R*)-17-амино-12-изопропил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (80 мг, 56%) в виде ярко-желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 467,1756, обнаруженное 468,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 7,66 минуты (способ DD LC).

**Стадия 7. (6*R*)-17-Амино-12-изопропил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 178) и (6*R*)-17-амино-12-изопропил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 179)**



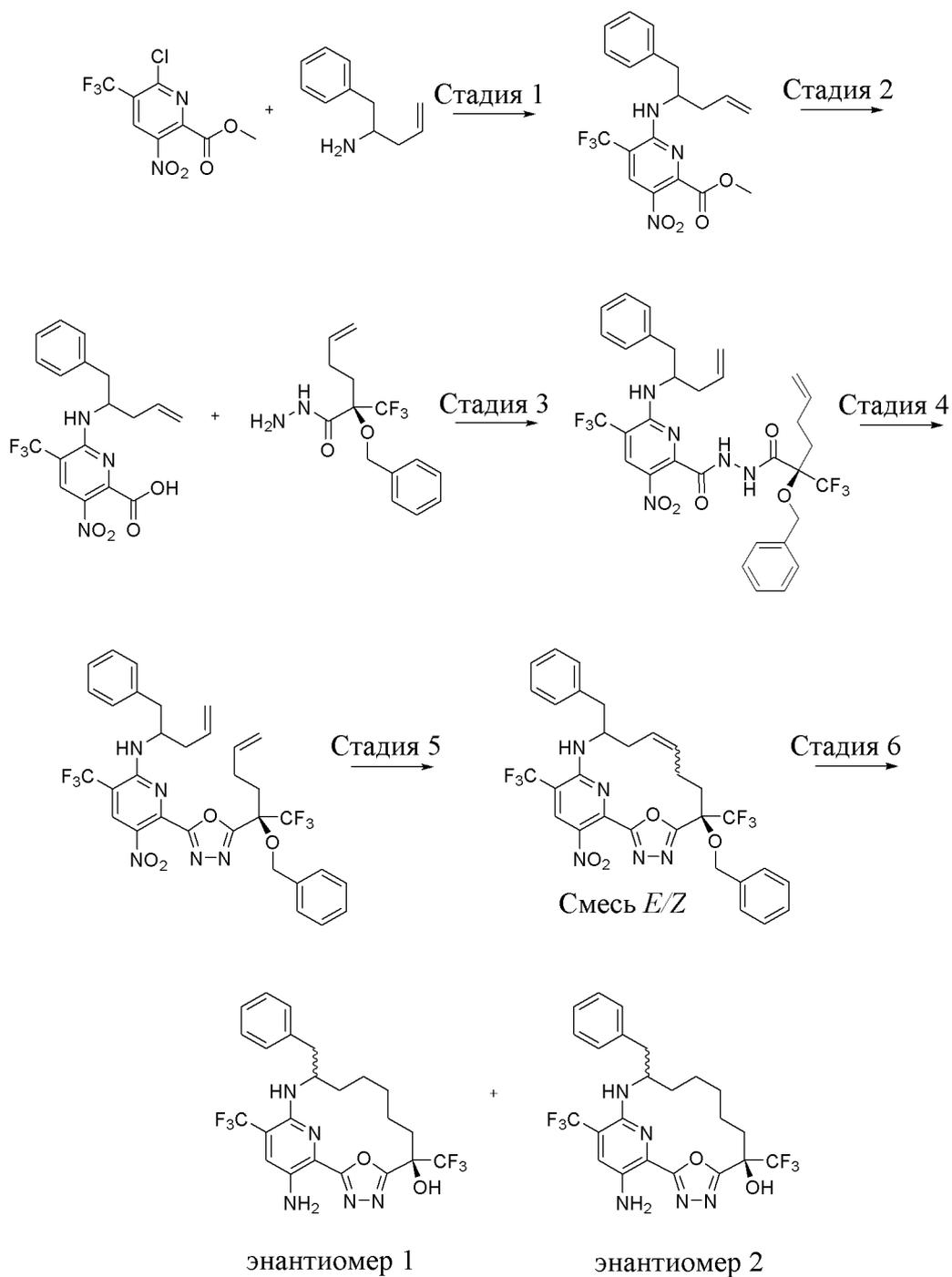
[00996] Два диастереомера (6*R*)-17-амино-12-изопропил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (78 мг, 0,1669 ммоль) разделяли с помощью хиральной сверхкритической флюидной хроматографии (колонка cellulose 4; 10% этанола (содержащего 0,1% диэтиламина) в CO<sub>2</sub>; поток=4 мл/мин.; 100 бар; 40°C). Затем фракции, содержащие каждый диастереомер, концентрировали при пониженном давлении с получением двух выделенных пиков.

[00997] Пик 1: Материал, полученный из пика 1, дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 24 г, элюирование с градиентом от 20% до 30% EtOAc/дихлорметан) и лиофилизировали с получением (6*R*)-17-амино-12-изопропил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (34 мг, 43%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,63 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,51 (d, *J*=4,9 Гц, 1H), 3,59-3,50 (m, 1H), 2,27-2,14 (m, 2H), 2,11-1,94 (m, 2H), 1,68-1,55 (m, 3H), 1,53-1,37 (m, 3H), 1,25-1,14 (m, 1H), 0,97 (d, *J*=6,8 Гц, 3H), 0,91 (d, *J*=6,8 Гц, 3H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -62,69 (s, 3F), -79,09 (s, 3F) ppm.

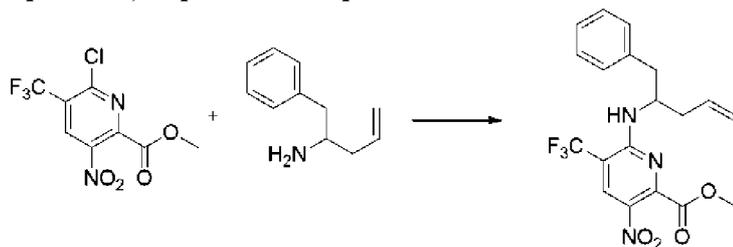
ESI-MS *масса/заряд*: расч. 467,1756, обнаруженное 468,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,64 минуты (способ С LC).

[00998] Пик 2: Материал, полученный из пика 2, дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 24 г, элюирование с градиентом от 20% до 30% EtOAc/дихлорметан) и лиофилизировали с получением (6*R*)-17-амино-12-изопропил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (26 мг, 33%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 7,63 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,03 (s, 2H), 4,55 (d, *J*=5,6 Гц, 1H), 3,69-3,61 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,14-1,95 (m, 3H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,62-1,34 (m, 5H), 1,31-1,21 (m, 1H), 0,97 (d, *J*=6,8 Гц, 3H), 0,91 (d, *J*=7,1 Гц, 3H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*6) δ -62,69 (s, 3F), -76,49 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 467,1756, обнаруженное 468,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,61 минуты (способ С LC).

**Пример 100. Получение (6*R*)-17-амино-12-бензил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 180) и (6*R*)-17-амино-12-бензил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 181)**



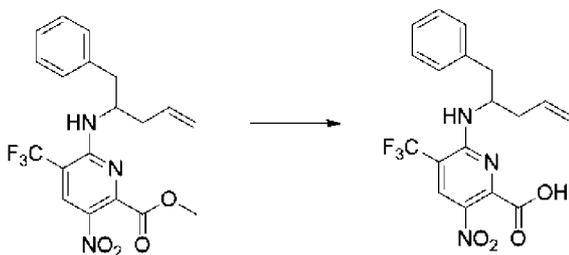
**Стадия 1. Метил-6-(1-бензилбут-3-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат**



[00999] В герметизированном сосуде объемом 125 мл объединяли 1-фенилпент-4-ен-2-амин (690 мг, 4,279 ммоль), DIEA (2 мл, 11,48 ммоль) и метил-6-хлор-3-нитро-5-

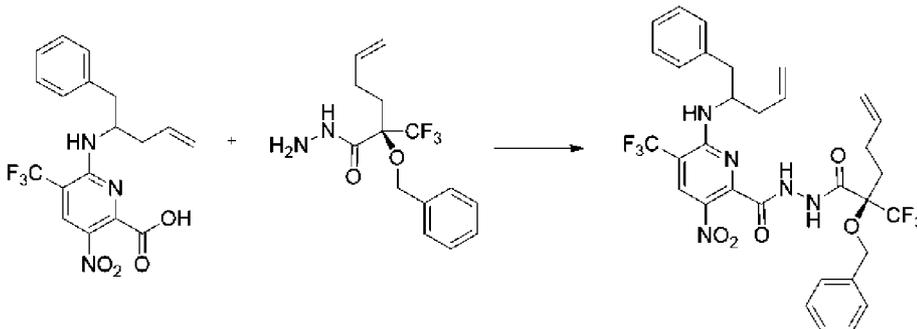
(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (1,1 г, 3,479 ммоль) в ацетонитриле (28 мл) и смесь нагревали при 80°C в течение 15 минут. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали солевым раствором (2 × 25 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (колонка на 40 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 30% этилацетата в гексанах с получением метил-6-(1-бензилбут-3-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (1,25 г, 88%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 409,12494, обнаруженное 410,53 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,78 минуты (способ S LC).

**Стадия 2. 6-(1-Бензилбут-3-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота**



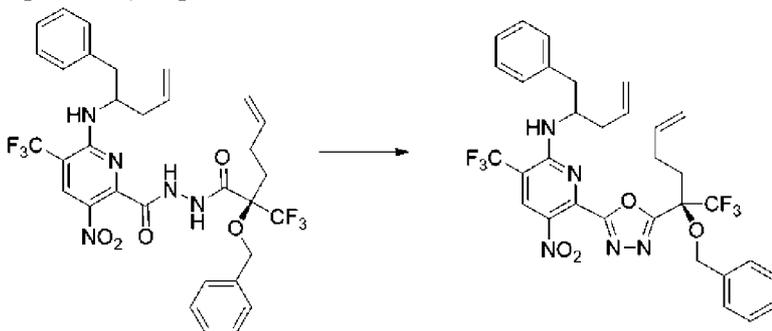
[001000] Объединяли метил-6-(1-бензилбут-3-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (1,25 г, 3,054 ммоль) с гидроксидом лития (718 мг, 29,98 ммоль) в метаноле (12,5 мл), THF (12,5 мл) и воде (6,2 мл) и тщательно перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Затем реакционную смесь охлаждали и добавляли 1 М HCl, пока водный слой не становился кислым. Разбавляли этилацетатом и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью дополнительного количества этилацетата (2 × 15 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали без дополнительной очистки с получением 6-(1-бензилбут-3-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (1,2 г, 99%) в виде клейкого бледно-желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 395,10928, обнаруженное 396,16 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,69 минуты. Данный материал применяли непосредственно на следующей стадии (способ S LC).

**Стадия 3. 6-(1-Бензилбут-3-ениламино)-N'-[(2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразид**



[001001] В раствор 6-(1-бензилбут-3-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (375 мг, 0,9486 ммоль) в DMF (14 мл) добавляли DIEA (660 мкл, 3,789 ммоль) и HATU (360 мг, 0,9468 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли по каплям (2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразид (320 мг, 1,059 ммоль) в DMF (3 мл). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь солевым раствором и водой и обеспечивали перемешивание в течение 5 минут. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Затем неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 12 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 70% этилацетата в гексанах с получением 6-(1-бензилбут-3-ениламино)-*N*'-[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (522 мг, 81%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 679,22296, обнаруженное 680,55 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,67 минуты (способ R LC).

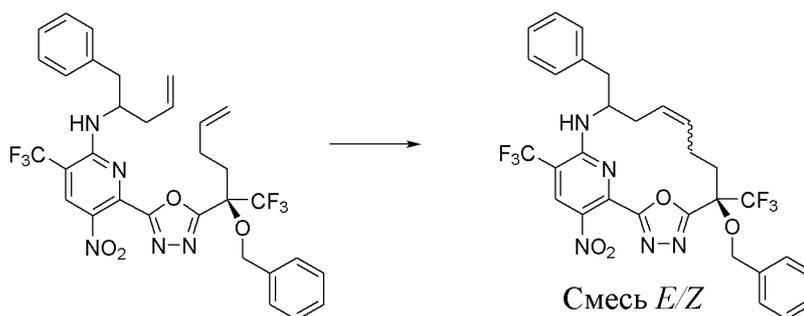
**Стадия 4. *N*-(1-Бензилбут-3-енил)-6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин**



[001002] Нагревали раствор 6-(1-бензилбут-3-ениламино)-*N*'-[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (520 мг, 0,7651 ммоль) и DIEA (460 мкл, 2,641 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) до 60°C, затем добавляли *n*-толуолсульфонилхлорид (166 мг, 0,8707 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 15 минут. Реакционную смесь охлаждали и гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл). Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Затем неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 24 г) с применением градиента от 100% гексанов до 40% этилацетата в гексанах с получением *N*-(1-бензилбут-3-енил)-6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (425 мг, 84%) в виде желтого полутвердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 661,2124, обнаруженное 662,6 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,82 минуты (способ R LC).

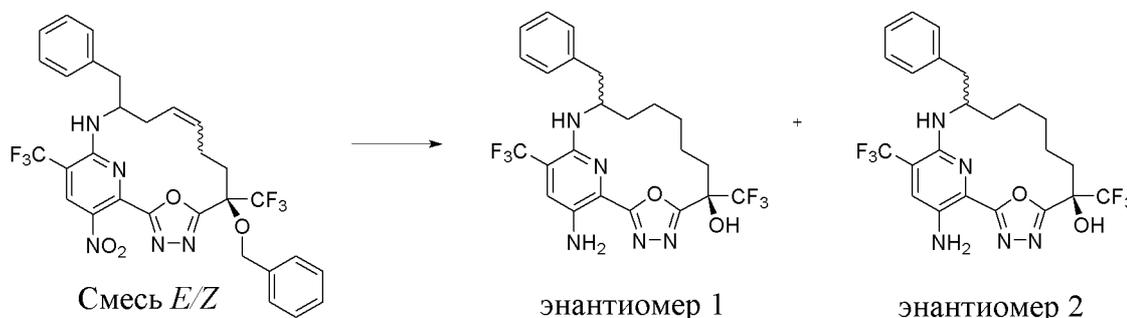
**Стадия 5. (6*R*)-12-Бензил-6-бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-**

**окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен (смесь E/Z)**



[001003] Барботировали азот через светло-желтый раствор *N*-(1-бензилбут-3-енил)-6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (425 мг, 0,6424 ммоль) в DCE (70 мл) в течение ночи. Затем добавляли тремя порциями катализатор Чжана 1В (95 мг, 0,1295 ммоль), первую при комнатной температуре, и барботировали азотом в течение 5 мин. Затем светло-зеленый раствор перемешивали при 75°C (предварительно нагретая масляная баня) в течение 2 ч., при этом каждую из двух остальных порций добавляли с промежутком 30 мин. Коричневый раствор охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли DMSO (10 капель) с гашением катализатора. Растворитель удаляли в вакууме и остаток загружали в сухом виде на силикагель с дихлорметаном. Очищали с помощью хроматографии на колонке с 24 г диоксида кремния (от 1% до 40% МТВЕ/гептаны) с получением (6*R*)-12-бензил-6-бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаена (смеси *E/Z*) (76 мг, 19%) в виде светло-желтого масла. Данный материал переносили непосредственно на следующую стадию.

**Стадия 6. (6*R*)-17-Амино-12-бензил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 180) и (6*R*)-17-амино-12-бензил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 181)**



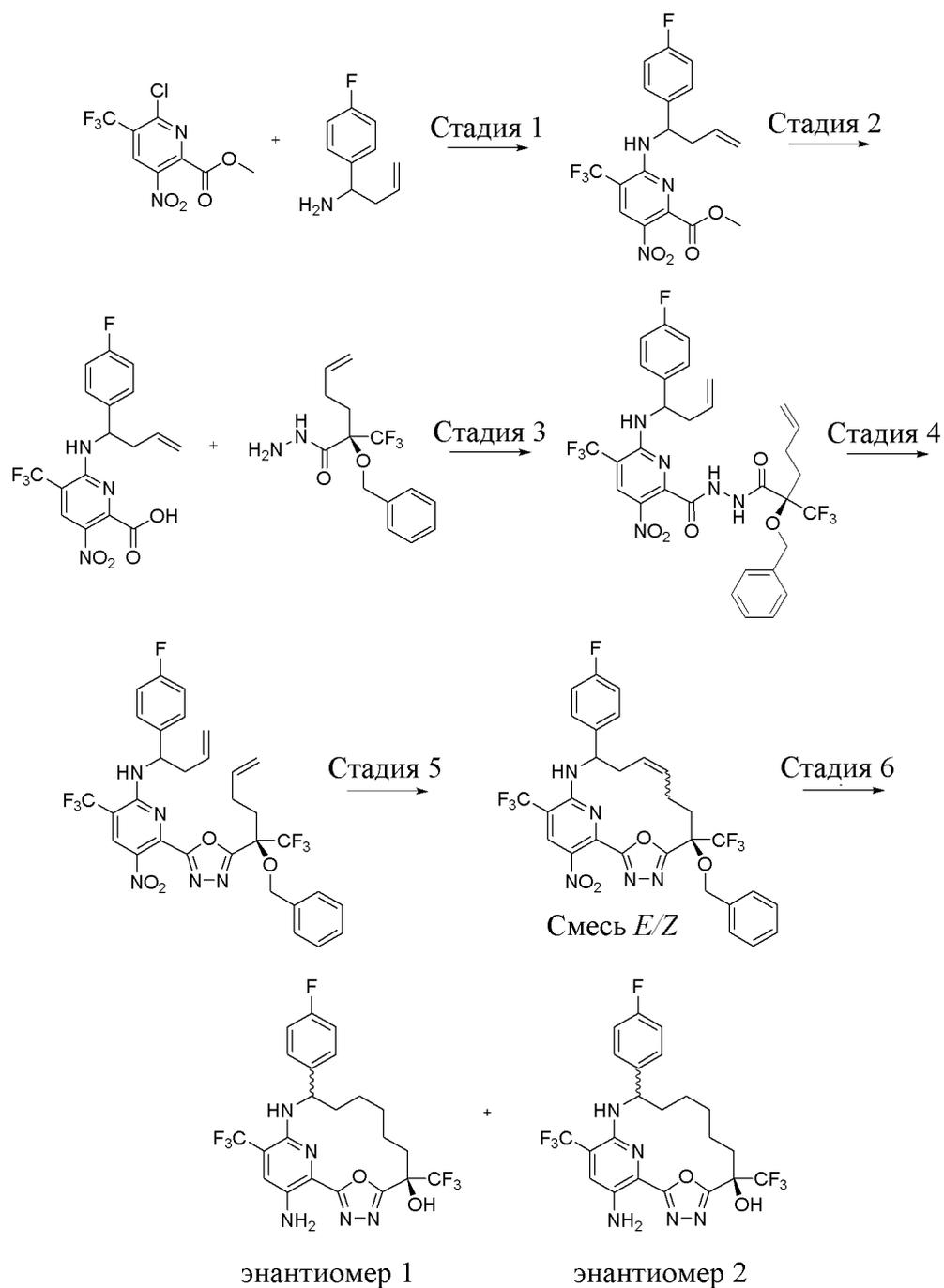
[001004] Добавляли палладий на угле (30 мг, 10% вес/вес, 0,0282 ммоль) в дегазированный раствор (6*R*)-12-бензил-6-бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-

19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаена (смеси *E/Z*) (75 мг, 0,0829 ммоль) в метаноле (8 мл) при комнатной температуре. Черную суспензию продували азотом в течение 5 мин., затем барботировали водород через суспензию в течение 5 мин. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода. Черную суспензию фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением флуоресцентного желтого масла (59 мг). При очистке данного масла с помощью хроматографии на колонке с 12 г диоксида кремния (от 1% до 40% смеси МТВЕ/гептаны) получали желтое твердое вещество (48 мг). Дополнительно очищали с помощью хроматографии на колонке C<sub>18</sub> на 15 г (от 5% до 95% смеси ацетонитрил/0,02% HCl в воде) с получением желтого твердого вещества (22 мг). При очистке данного твердого вещества с помощью SFC (колонка cellulose 3; 30% метанола в CO<sub>2</sub>; поток=4 мл/мин.; 100 бар; 40°C) получали разделение двух диастереоизомеров.

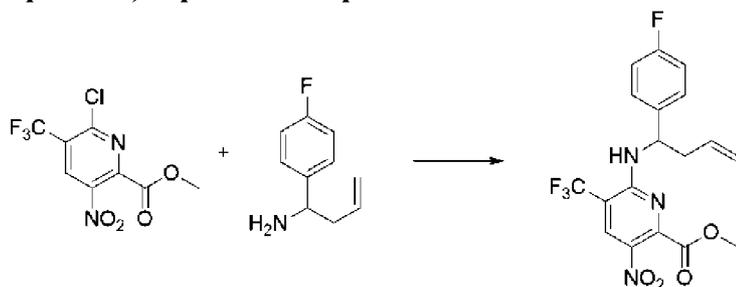
[001005] Первый элюируемый пик выделяли в виде желтого твердого вещества, (6*R*)-17-амино-12-бензил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (10,35 мг, 23%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 7,58 (s, 1H), 7,53 (br. s. 1H), 7,31-7,24 (m, 4H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,00 (s, 2H), 4,98 (d, *J*=4,2 Гц, 1H), 3,80-3,61 (m, 1H), 3,07 (dd, *J*=13,9, 2,9 Гц, 1H), 2,75 (dd, *J*=13,9, 10,8 Гц, 1H), 2,55-2,41 (m, 1H), 2,36-2,21 (m, 1H), 2,11-1,96 (m, 1H), 1,75-1,41 (m, 6H), 1,16-1,00 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*6) δ -62,70 (s, 3F), -79,11 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 515,1756, обнаруженное 516,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,57 минуты (способ С LC).

[001006] Второй элюируемый пик выделяли в виде желтого твердого вещества, (6*R*)-17-амино-12-бензил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (8,02 мг, 19%), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 7,55 (s, 1H), 7,54 (br. s. 1H), 7,28-7,26 (m, 4H), 7,21-7,13 (m, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,06 (d, *J*=4,8 Гц, 1H), 3,88-3,66 (m, 1H), 3,06 (dd, *J*=13,9, 3,1 Гц, 1H), 2,77 (dd, *J*=13,9, 10,8 Гц, 1H), 2,43-2,30 (m, 2H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,83-1,40 (m, 6H), 1,21-1,09 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*6) δ -62,67 (s, 3F), -76,35 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 515,1756, обнаруженное 516,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,59 минуты (способ С LC).

**Пример 101. Получение (6*R*)-17-амино-12-(4-фторфенил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 182) и (6*R*)-17-амино-12-(4-фторфенил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 183)**



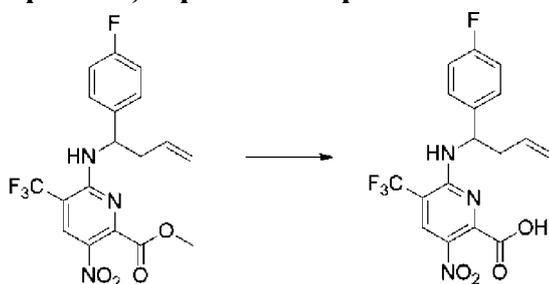
**Стадия 1. Метил-6-[1-(4-фторфенил)бут-3-ениламино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат**



[001007] В колбе объединяли 1-(4-фторфенил)бут-3-ен-1-амин (515 мг, 3,117 ммоль), DIEA (1,5 мл, 8,612 ммоль) и метил-6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-

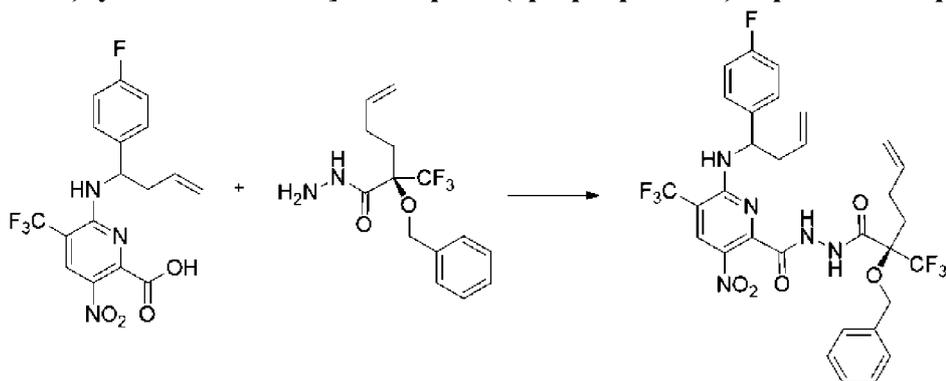
карбоксилат (800 мг, 2,53 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) и смесь нагревали при 80°C в течение 15 минут. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали соевым раствором (2 × 25 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (колонка на 40 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 30% этилацетата в гексанах с получением метил-6-[1-(4-фторфенил)бут-3-ениламино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (980 мг, 94%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 413,09988, обнаруженное 414,09 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,76 минуты (способ S LC).

**Стадия 2. 6-[1-(4-Фторфенил)бут-3-ениламино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота**



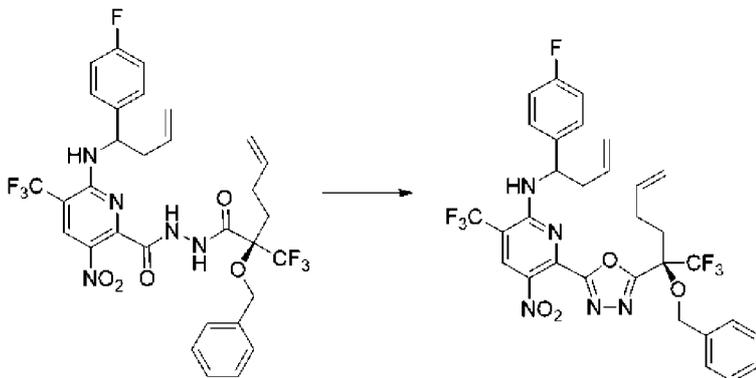
[001008] Объединяли метил-6-[1-(4-фторфенил)бут-3-ениламино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (980 мг, 2,371 ммоль) с гидроксидом лития (555 мг, 23,18 ммоль) в метаноле (10 мл), THF (10 мл) и воде (5 мл) и энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Затем реакционную смесь охлаждали и добавляли 1 М HCl, пока водный слой не становился кислым. Разбавляли этилацетатом и полученные слои разделяли и водный слой дополнительно два раза экстрагировали этилацетатом (15 мл). Объединенные органические вещества промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали без дополнительной очистки с получением 6-[1-(4-фторфенил)бут-3-ениламино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (940 мг, 99%) в виде оранжевого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 399,08423, обнаруженное 400,8 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,67 минуты (способ S LC).

**Стадия 3. N'-[(2R)-2-Бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-6-[1-(4-фторфенил)бут-3-ениламино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразид**



[001009] В раствор 6-[1-(4-фторфенил)бут-3-ениламино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (412 мг, 1,032 ммоль) в DMF (16 мл) добавляли DIEA (720 мкл, 4,134 ммоль) и HATU (392 мг, 1,031 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли по каплям (2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразид (350 мг, 1,158 ммоль) в DMF (4 мл). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре в течение 30 минут. Разбавляли реакционную смесь солевым раствором и водой и обеспечивали перемешивание в течение 5 минут. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Затем неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 24 грамма) с применением градиента от 100% гексанов до 70% этилацетата в гексанах с получением *N*'-[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-6-[1-(4-фторфенил)бут-3-ениламино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (624 мг, 88%) в виде грязно-белого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 683,1979, обнаруженное 684,59 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,83 минуты (способ S LC).

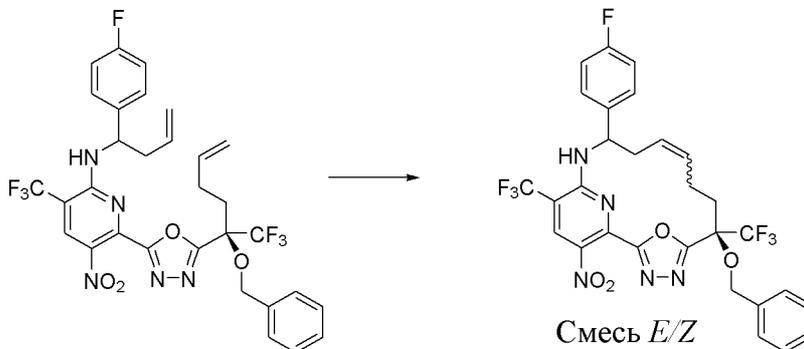
**Стадия 4. 6-[5-[(1*R*)-1-Бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*'-[1-(4-фторфенил)бут-3-енил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин**



[001010] Нагревали раствор *N*'-[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-6-[1-(4-фторфенил)бут-3-ениламино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (624 мг, 0,9129 ммоль) и DIEA (550 мкл, 3,158 ммоль) в ацетонитриле (13 мл) до 60°C, затем добавляли *n*-толуолсульфонилхлорид (198 мг, 1,039 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 15 минут. Реакционную смесь охлаждали и гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл). Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Затем неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка Gold на 24 г) с применением градиента от 100% гексанов до 40% этилацетата в гексанах с получением 6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*'-[1-(4-фторфенил)бут-3-енил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (526 мг, 87%) в виде желтого полутвердого

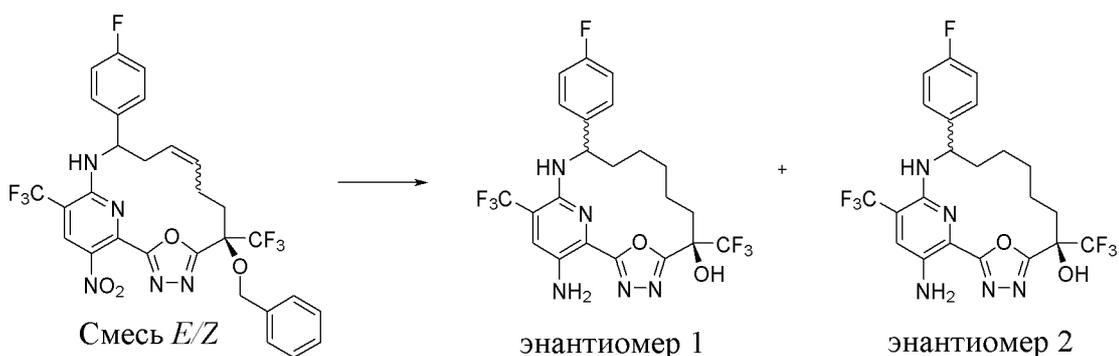
вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 665,1873, обнаруженное 666,5 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,82 минуты (способ R LC).

**Стадия 5. (6R)-6-Бензилокси-12-(4-фторфенил)-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен (смесь E/Z)**



[001011] Дегазировали перемешиваемый раствор 6-[5-[(1R)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-[1-(4-фторфенил)бут-3-енил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амина (500 мг, 0,7512 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (224 мл) путем барботирования газообразным азотом в течение 20 часов. В раствору при 65°C добавляли катализатор Чжана 1В (25 мг, 0,0341 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли эквивалентное количество катализатора Чжана 1В (25 мг, 0,0341 ммоль) и продолжали перемешивание при 65°C в течение 30 минут. Затем добавляли эквивалентное количество катализатора Чжана 1В (25 мг, 0,0341 ммоль) и продолжали перемешивание при 65°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры катализатор гасили с помощью нескольких капель DMSO (приблизительно 5-6 капель) и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле на колонке на 40 г с элюированием от 0% до 90% этилацетата в гептанах с получением (6R)-6-бензилокси-12-(4-фторфенил)-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаена (смеси E/Z) (235 мг, 41%) в виде грязно-белой пены. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 637,156, обнаруженное 638,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,59 минуты (способ E LC). Продукт было сложно отделить от исходного материала, и его применяли непосредственно на следующей стадии при чистоте ~83%.

**Стадия 6. (6R)-17-амино-12-(4-фторфенил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 182) и (6R)-17-амино-12-(4-фторфенил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 183)**

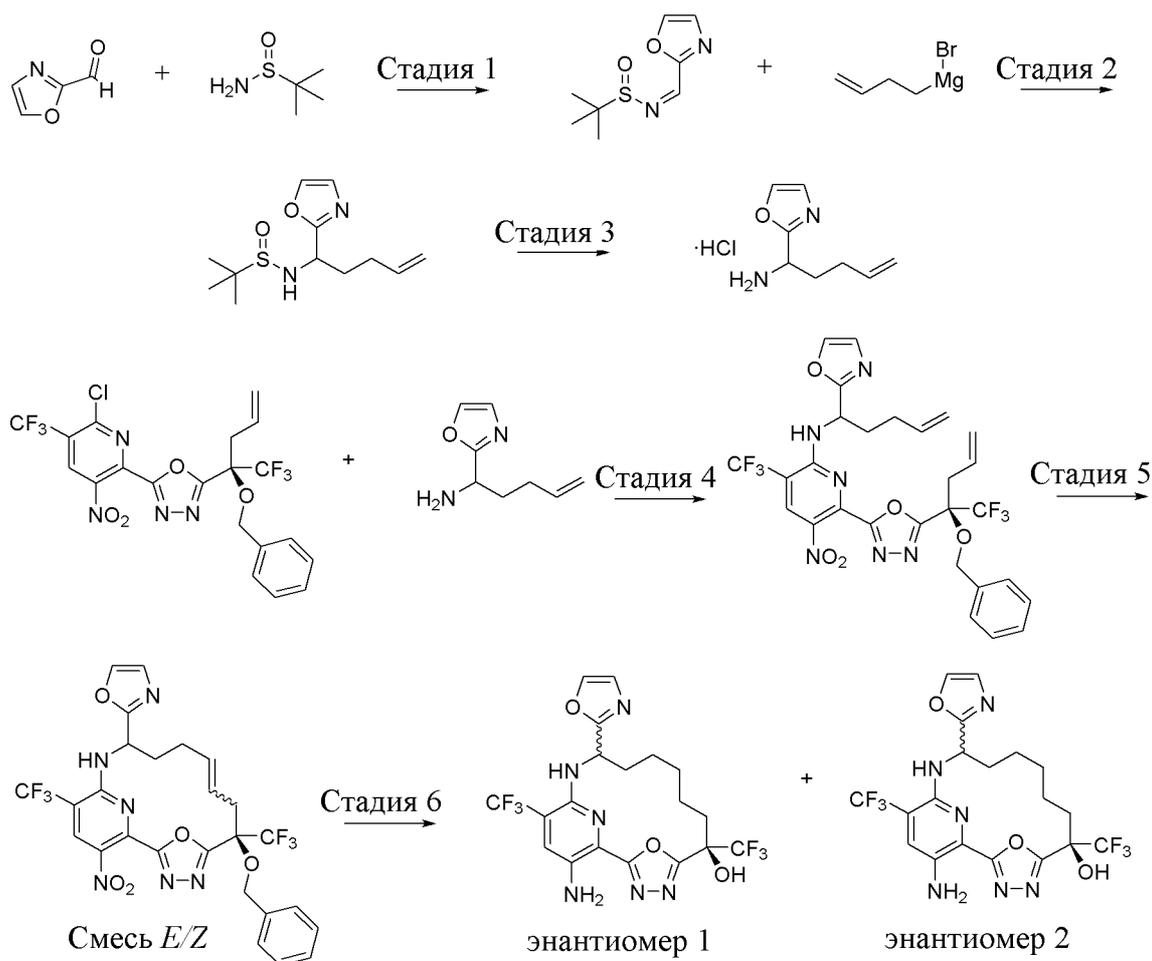


[001012] Растворили (6*R*)-6-бензилокси-12-(4-фторфенил)-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен (смесь *E/Z*) (240 мг, 0,3765 ммоль) в безводном метаноле (12 мл). Барботировали азот через смесь в течение 5 минут и затем добавляли палладий на угле (245 мг, 5% вес/вес, 0,1151 ммоль). Затем барботировали водород из баллона в течение 5 минут и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи. Баллон с водородом заменяли на таковой с азотом и затем систему открывали для воздействия воздуха и реакцию смесь фильтровали через слой целита с промыванием осадка на фильтре этилацетатом (3 × 5 мл) и фильтрат концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении. Остаток загружали в сухом виде на 10 г силикагеля и очищали с помощью хроматографии на колонке с 24 г силикагеля с элюированием этилацетатом (от 0 до 30%) в гептанах с получением твердого вещества, представляющего собой желтую пену (135 мг, чистота 97,5% согласно LCMS, выход 67,3%). Данный продукт очищали с помощью хиральной SFC (колонка cellulose 4; 10% метанола в CO<sub>2</sub>; поток=3 мл/мин.; 100 бар; 40°C) с разделением двух диастереоизомеров. Первый выделенный пик представлял собой (6*R*)-17-амино-12-(4-фторфенил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (54 мг, 27%) в виде твердого вещества, представляющего собой желтую пену. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,66 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,27-7,14 (m, 2H), 6,14 (s, 2H), 4,84 (d, *J*=3,9 Гц, 1H), 4,76-4,61 (m, 1H), 2,92-2,80 (m, 1H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 1H), 1,65-1,20 (m, 5H), 1,19-1,06 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -62,26 (s, 3F), -79,09 (s, 3F), от -114,87 до -114,98 (m, 1F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 519,1505, обнаруженное 520,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,73 минуты (способ C LC).

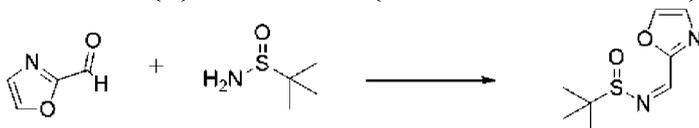
[001013] Второй выделенный диастереоизомер представлял собой (6*R*)-17-амино-12-(4-фторфенил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (44 мг, 22%) в виде твердого вещества, представляющего собой желтую пену. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,66 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,29-7,15 (m, 2H), 6,13 (s, 2H), 4,91 (d, *J*=4,2 Гц, 1H), 4,82-4,69 (m, 1H), 2,79-2,65 (m, 1H), 2,40-2,25 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,87-1,75 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,54-1,32 (m, 3H), 1,31-1,18 (m, 1H), 1,18-1,05 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -62,23 (s, 3F), -76,30 (s, 3F), от -114,88 до -115,03 (m, 1F) ppm. ESI-

MS масса/заряд: расч. 519,1505, обнаруженное 520,1 (M+)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,76 минуты (способ С LC).

**Пример 102. Получение (6R)-17-амино-12-оксазол-2-ил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 184) и (6R)-17-амино-12-оксазол-2-ил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 185)**



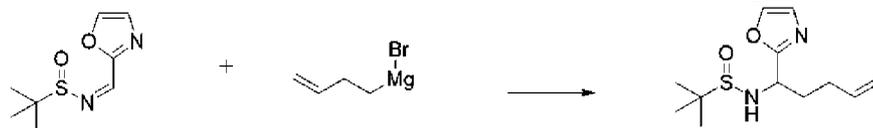
**Стадия 1. (Z)-2-Метил-N-(оксазол-2-илметил)пропан-2-сульфинамид**



[001014] В раствор оксазол-2-карбальдегида (10 г, 103,02 ммоль) в дихлорметане (250 мл) добавляли сульфат магния (74 г, 614,78 ммоль), *n*-толуолсульфонат пиридиния (1,3 г, 5,1731 ммоль) и 2-метилпропан-2-сульфинамид (16,5 г, 136,14 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю и промывали дихлорметаном (150 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной

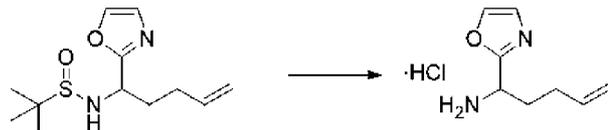
хроматографии на силикагеле (колонка на 300 г, этилацетат в дихлорметане от 0% до 30%) с получением (*Z*)-2-метил-*N*-(оксазол-2-илметил)пропан-2-сульфинамида (13,2 г, 64%) в виде масла, которое кристаллизовалось после отстаивания с получением светло-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,51 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 1,28 (s, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 200,0619, обнаруженное 201,4 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,46 минуты (способ Z LC).

**Стадия 2. 2-Метил-*N*-(1-оксазол-2-илпент-4-енил)пропан-2-сульфинамид**



[001015] В охлажденный раствор (*Z*)-2-метил-*N*-(оксазол-2-илметил)пропан-2-сульфинамида (500 мг, 2,4968 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли по каплям триметилалюминий (2,5 мл, 2 М, 5 ммоль) в гептанах. Смесь перемешивали в течение 30 минут при  $-78^\circ\text{C}$  и затем добавляли по каплям бром(бут-3-енил)магний (7,5 мл, 0,5 М, 3,75 ммоль) в диэтиловом эфире. Реакционную смесь выдерживали при  $-78^\circ\text{C}$ , пока не наблюдали полное поглощение исходного материала посредством анализа с помощью HPLC. Реакционную смесь медленно гасили насыщенным раствором хлорида аммония (25 мл), экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 25$  мл), промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением сульфинамид-2-метил-*N*-(1-оксазол-2-илпент-4-енил)пропан-2-сульфинамида (450 мг, 70%) в виде неочищенного коричневатого масла. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 256,1245, обнаруженное 257,4 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,57 минуты (способ Z LC).

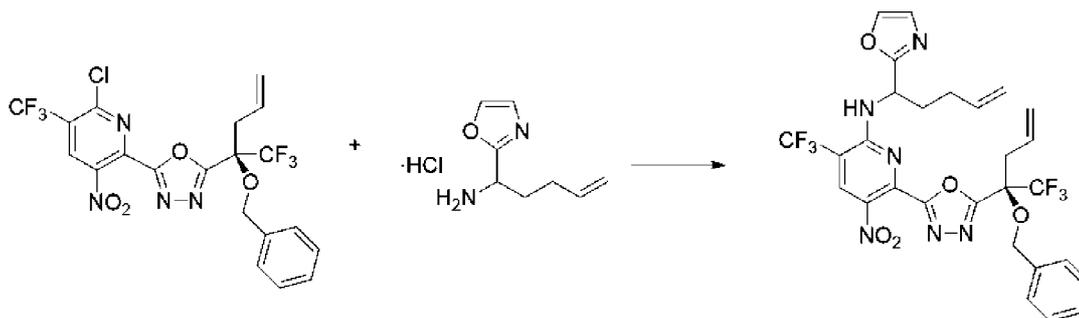
**Стадия 3. 1-Оксазол-2-илпент-4-ен-1-амин (гидрохлоридная соль)**



[001016] В раствор 2-метил-*N*-(1-оксазол-2-илпент-4-енил)пропан-2-сульфинамида (1,01 г, 3,9397 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли по каплям хлористоводородную кислоту (10 мл, 2 М, 20 ммоль) в диэтиловом эфире при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме и затем полученное серое твердое вещество суспендировали в смеси диэтиловый эфир/метанол 9/1 (50 мл), затем перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. Серую суспензию фильтровали, промывали диэтиловым эфиром (25 мл) и высушивали в вакууме с получением 1-оксазол-2-илпент-4-ен-1-амин (гидрохлоридной соли) (700 мг, 94%) в виде светло-желтого порошка.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,95 (br s, 3H), 8,24 (d,  $J=0,7$  Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,83-5,65 (m, 1H), 5,09-4,91 (m, 2H), 4,52 (br s, 1H), 2,12-1,97 (m, 4H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 152,095, обнаруженное 153,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,11 минуты (способ BB LC).

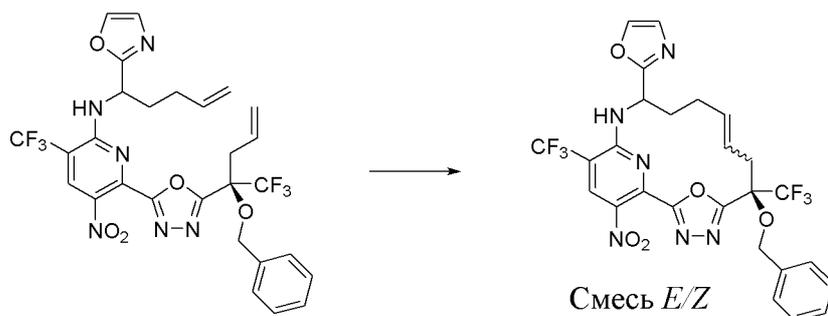
**Стадия 4. 6-[5-[(1*R*)-1-Бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-*N*-(1-оксазол-2-илпент-4-енил)-3-(трифторметил)пиридин-**

## 2-амин



[001017] В раствор 2-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-5-[6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазола (420 мг, 0,8034 ммоль) и 1-оксазол-2-илпент-4-ен-1-амина (гидрохлоридной соли) (170 мг, 0,9011 ммоль) в ацетонитриле (8,4 мл) добавляли диизопропиламин (404,32 мг, 560 мкл, 3,9957 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали солевым раствором (2 × 50 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (колонка на 40 г, градиент гептана в дихлорметане, от 0% до 20%). Требуемые фракции собирали и растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением 6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-*N*-(1-оксазол-2-илпент-4-енил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амина (370 мг, 72%) в виде коричневатого масла и смеси двух диастереоизомеров. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,63 (s, 1H), 8,58 (dd, *J*=7,5, 6,2 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,49-7,22 (m, 5H), 7,13 (s, 1H), 5,96-5,69 (m, 2H), 5,63-5,49 (m, 1H), 5,36 (dd, *J*=17,0, 0,9 Гц, 1H), 5,23 (dd, *J*=10,3, 1,5 Гц, 1H), 4,95-4,85 (m, 2H), 4,78 (d, *J*=10,8 Гц, 1H), 4,53 (dd, *J*=10,6, 8,4 Гц, 1H), 3,32-3,25 (m, 2H), 2,31-2,16 (m, 2H), 2,16-1,97 (m, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 638,1712, обнаруженное 639,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,43 минуты (способ E LC).

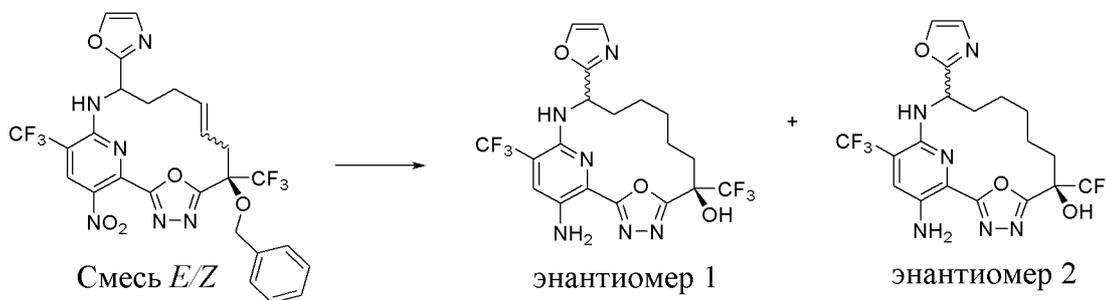
**Стадия 5. (6*R*)-6-Бензилокси-17-нитро-12-оксазол-2-ил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,8,14(18),15-гексаен (смесь *E/Z*)**



[001018] В высушенной в печи круглодонной колбе объемом 500 мл нагревали дегазированный раствор 6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-

оксадиазол-2-ил]-5-нитро-*N*-(1-оксазол-2-илпент-4-енил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (370 мг, 0,5795 ммоль) в дихлорэтане (200 мл) до 70°C в атмосфере азота. Затем добавляли двумя порциями катализатор Чжана 1В (52 мг, 0,0709 ммоль) на протяжении 15 минут. Полученную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 4 часов. Смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (колонка на 12 г, изократический прогон 2% этилацетата в дихлорметане). Требуемые фракции собирали и растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением (6*R*)-6-бензилокси-17-нитро-12-оксазол-2-ил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,8,14(18),15-гексаена (смеси *E/Z*) (162 мг, 46%) в виде светло-желтой пены и смеси двух диастереоизомеров. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,70-8,56 (m, 2H), 8,22-8,16 (m, 1H), 7,39-7,22 (m, 6H), 6,03-5,78 (m, 1H), 5,75-5,47 (m, 2H), 4,87-4,45 (m, 2H), 3,31-3,11 (m, 1H), 2,94-2,75 (m, 1H), 2,41-2,04 (m, 3H), 1,98-1,74 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -62,83 (s, 3F), -62,92 (s, 3F), -73,60 (s, 3F), -73,70 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 610,1399, обнаруженное 611,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,52 минуты (способ E LC).

**Стадия 6. (6*R*)-17-амино-12-оксазол-2-ил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 184) и (6*R*)-17-амино-12-оксазол-2-ил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 185)**



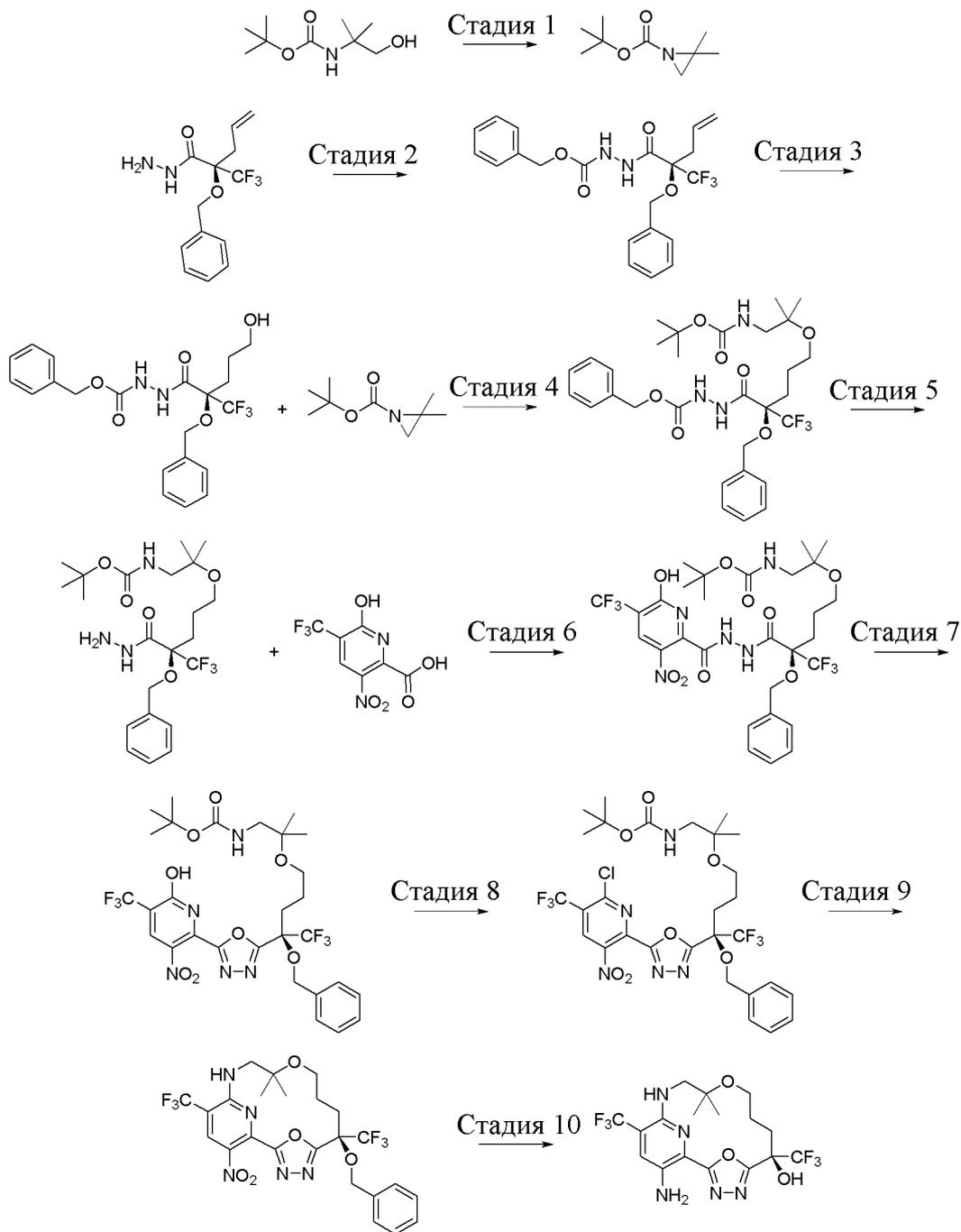
[001019] Растворили (6*R*)-6-бензилокси-17-нитро-12-оксазол-2-ил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,8,14(18),15-гексаен (смесь *E/Z*) (160 мг, 0,2621 ммоль) в метаноле (10 мл). Смесь барботировали азотом в течение 5 мин. и затем добавляли палладий на угле (170 мг, 5% вес/вес, 0,0799 ммоль). Полученную смесь барботировали в атмосфере водорода из баллона в течение 5 мин. и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (25 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь очищали с помощью хроматографии C<sub>18</sub> с обращенной фазой (колонка на 15,5 г, градиент от 5% до 95% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты) в воде (0,1% муравьиной кислоты)) с получением смеси двух диастереоизомеров. Такие диастереомеры разделяли с помощью хиральной SFC на колонке Cellulose 1 (21,2 мм × 250 мм, размер частиц 5 мкм) при 40°C

при элюировании с помощью 10% метанола в CO<sub>2</sub> при потоке 4 мл/мин., что обеспечивало получение двух отдельных энантиомеров.

[001020] Первый элюируемый энантиомер выделяли в виде желтого масла, (6*R*)-17-амино-12-оксазол-2-ил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (17 мг, 13%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 8,13 (d, *J*=0,7 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,25 (d, *J*=1,0 Гц, 1H), 6,16 (s, 2H), 5,99 (d, *J*=4,9 Гц, 1H), 5,08-4,97 (m, 1H), 2,38-2,26 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 1H), 1,87-1,68 (m, 2H), 1,68-1,34 (m, 6H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*6) δ -62,35 (s, 3F), -76,50 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 492,1345, обнаруженное 492,9 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,1 минуты (способ С LC).

[001021] Второй элюируемый энантиомер выделяли в виде желтого масла, (6*R*)-17-амино-12-оксазол-2-ил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (18 мг, 14%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 8,14 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,17 (s, 2H), 5,98 (d, *J*=4,2 Гц, 1H), 4,99-4,88 (m, 1H), 2,72-2,59 (m, 1H), 2,34-2,19 (m, 1H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,66-1,45 (m, 6H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*6) δ -62,39 (s, 3F), -79,05 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 492,1345, обнаруженное 492,9 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,08 минуты (способ С LC).

**Пример 103. Получение (6*R*)-17-амино-11,11-диметил-6,15-бис(трифторметил)-10,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-6-ола (соединения 186)**



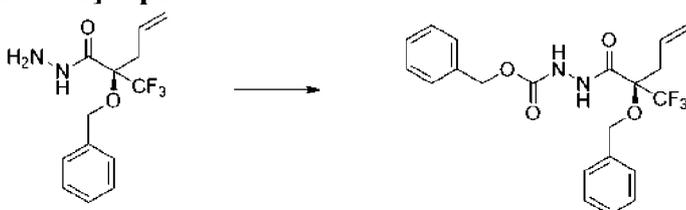
### Стадия 1. *tert*-Бутил-2,2-диметилазирин-1-карбоксилат



[001022] В раствор *tert*-бутил-*N*-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)карбамата (5,010 г, 25,943 ммоль) в диэтиловом эфире (100 мл) добавляли *n*-TsCl (5,959 г, 31,257 ммоль). Раствор охлаждали на ледяной бане. В реакционную смесь добавляли несколькими партиями гидроксид калия (17,302 г, 262,13 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение 1 часа. Образовывалось большое количество белого осадка. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и

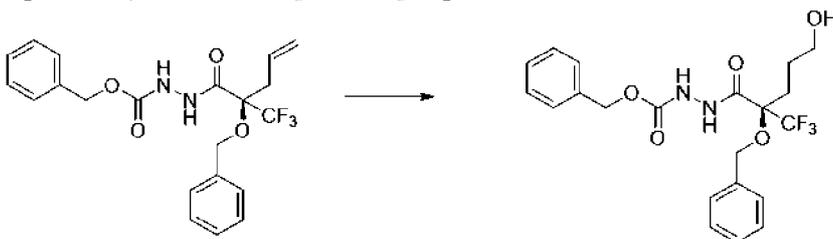
разбавляли диэтиловым эфиром (100 мл). Смесь выливали в ледяную воду (100 мл). Два слоя разделяли и органический слой промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали (температура бани 35°C, вакуум 110 торр) с получением *трет*-бутил-2,2-диметилазиридин-1-карбоксилата (4,49 г, 94%) в виде прозрачной жидкости. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 2,03 (s, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,27 (s, 6H) ppm.

**Стадия 2. Бензил-*N*-[[*(2R)*-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]амино]карбамат**



[001023] В раствор (*(2R)*-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-енгидразида (4,914 г, 17,047 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (4,31 г, 51,305 ммоль) в диоксане (50 мл) и воде (50 мл) добавляли бензилхлорформиат (8,7235 г, 7,3 мл, 51,136 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали на ледяной бане в течение 1 часа и при комнатной температуре в течение ночи. Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 60% простого эфира в гексане с получением бензил-*N*-[[*(2R)*-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]амино]карбамата (9,2 г, 100%) в виде прозрачного геля. ESI-MS масса/заряд: расч. 422,1453, обнаруженное 423,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,43 минуты (способ G LC).

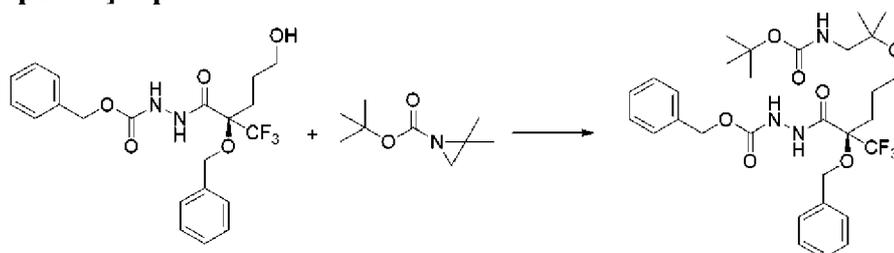
**Стадия 3. Бензил-*N*-[[*(2R)*-2-бензилокси-5-гидрокси-2-(трифторметил)пентаноил]амино]карбамат**



[001024] В раствор бензил-*N*-[[*(2R)*-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]амино]карбамата (9,2 г, 16,989 ммоль) в безводном THF (100 мл) добавляли по каплям 9-борабицикло[3.3.1]нонан (170 мл, 0,5 М в THF, 85 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до 0°C. В реакционную смесь добавляли 1 н. водный раствор NaOH (85 мл, 85 ммоль) и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (6,66 г, 20 мл, 30% вес/вес, 58,739 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (50 мл) и солевым раствором (50 мл). Органический раствор высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме.

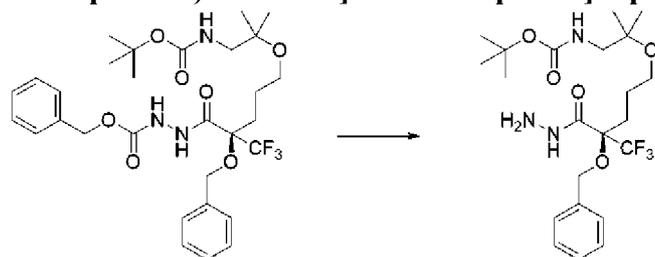
Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 60% этилацетата в гексане с получением бензил-*N*-[[*(2R)*-2-бензилокси-5-гидрокси-2-(трифторметил)пентаноил]амино]карбамата (6,405 г, 86%) в виде белой пены. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 440,1559, обнаруженное 441,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,95 минуты (способ G LC).

**Стадия 4. *трет*-Бутил-*N*-[2-[(*4R*)-4-бензилокси-4-(бензилоксикарбониламинокарбамоил)-5,5,5-трифтор-пентокси]-2-метилпропил]карбамат**



[001025] В реакционный флакон загружали бензил-*N*-[[*(2R)*-2-бензилокси-5-гидрокси-2-(трифторметил)пентаноил]амино]карбамат (6,405 г, 14,543 ммоль) и *трет*-бутил-2,2-диметилазиридин-1-карбоксилат (21,2 г, 123,81 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 14 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и непосредственно очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением от 0% до 40% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-[2-[(*4R*)-4-бензилокси-4-(бензилоксикарбониламинокарбамоил)-5,5,5-трифторпентокси]-2-метилпропил]карбамата (2,868 г, 32%) в виде прозрачной жидкости. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 611,2818, обнаруженное 612,4 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,72 минуты (способ G LC).

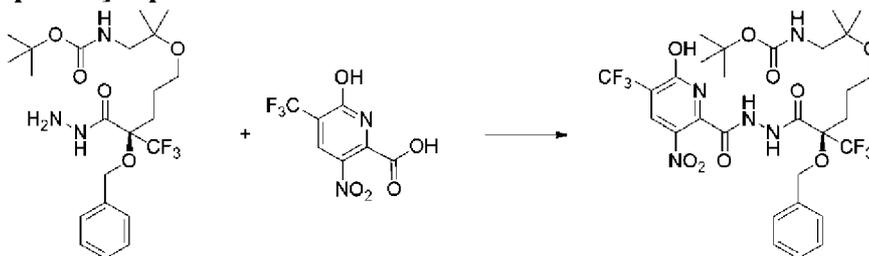
**Стадия 5. *трет*-Бутил-*N*-[2-[(*4R*)-4-бензилокси-5,5,5-трифтор-4-(гидразинкарбонил)пентокси]-2-метилпропил]карбамат**



[001026] В раствор *трет*-бутил-*N*-[2-[(*4R*)-4-бензилокси-4-(бензилоксикарбониламинокарбамоил)-5,5,5-трифторпентокси]-2-метилпропил]карбамата (1,912 г, 3,126 ммоль) в этилацетате (100 мл) добавляли 10% Pd/C (630 мг, 10% вес/вес, 0,592 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 1 атмосфере водорода (баллон с водородом) в течение 3 часов. Катализатор удаляли путем фильтрования. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 60% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-[2-[(*4R*)-4-бензилокси-5,5,5-трифтор-4-(гидразинкарбонил)пентокси]-2-

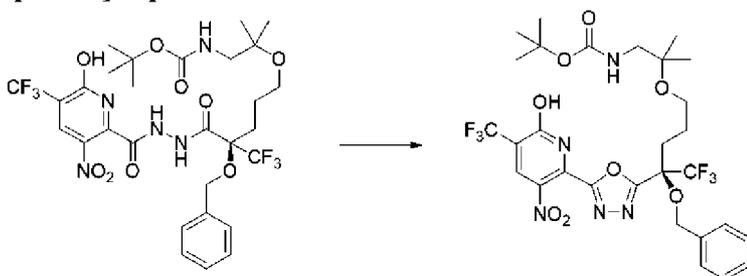
метилпропил]карбамата (1,083 г, 73%) в виде прозрачного геля.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,95 (s, 1H), 7,51-7,31 (m, 5H), 4,81 (s, 1H), 4,75 (d,  $J=10,3$  Гц, 1H), 4,66 (d,  $J=10,4$  Гц, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,37-3,27 (m, 1H), 3,13 (d,  $J=5,9$  Гц, 2H), 2,43-2,15 (m, 2H), 1,65-1,36 (m, 11H), 1,15 (s, 6H) ppm. ESI-MS масса/заряд: расч. 477,2451, обнаруженное 478,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,07 минуты (способ G LC).

**Стадия 6. *трет*-Бутил-*N*-[2-[(4*R*)-4-бензилокси-5,5,5-трифтор-4-[[[6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]амино]карбамоил]пентокси]-2-метилпропил]карбамат**



[001027] В раствор *трет*-бутил-*N*-[2-[(4*R*)-4-бензилокси-5,5,5-трифтор-4-(гидразинкарбонил)пентокси]-2-метилпропил]карбамата (147,5 мг, 0,3089 ммоль) и 6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (92 мг, 0,3649 ммоль) в безводном DMF (4,5 мл) добавляли TEA (312,18 мг, 0,43 мл, 3,0851 ммоль) с последующим добавлением раствора пропилфосфонового ангидрида (197,76 мг, 0,37 мл 50% вес/вес, 0,3108 ммоль) в этилацетате. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали с помощью 1 н. HCl (10 мл), соевым раствором (3 × 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 50% ацетона в гексане с получением *трет*-бутил-*N*-[2-[(4*R*)-4-бензилокси-5,5,5-трифтор-4-[[[6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]амино]карбамоил]пентокси]-2-метилпропил]карбамата (201 мг, 91%) в виде желтого геля. ESI-MS масса/заряд: расч. 711,2339, обнаруженное 712,6 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,56 минуты (способ G LC).

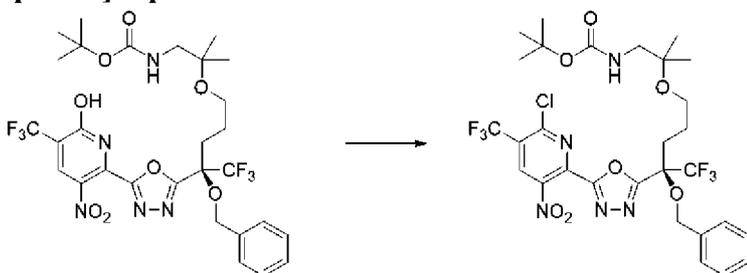
**Стадия 7. *трет*-Бутил-*N*-[2-[(4*R*)-4-бензилокси-5,5,5-трифтор-4-[5-[6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пентокси]-2-метилпропил]карбамат**



[001028] В раствор *трет*-бутил-*N*-[2-[(4*R*)-4-бензилокси-5,5,5-трифтор-4-[[[6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]амино]карбамоил]пентокси]-2-метилпропил]карбамата (201 мг, 0,2825 ммоль) и DIEA (363,58 мг, 0,49 мл, 2,8132 ммоль) в

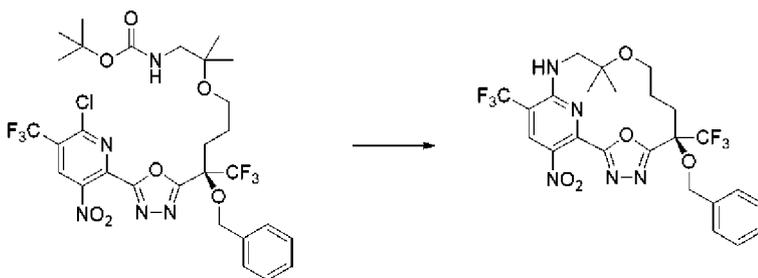
ацетонитриле (4 мл) добавляли *n*-TsCl (59 мг, 0,3095 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (2 × 10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органический раствор высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 100% этилацетата в гексане с получением *трет*-бутил-*N*-[2-[(4*R*)-4-бензилокси-5,5,5-трифтор-4-[5-[6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пентокси]-2-метилпропил]карбамата (86,6 мг, 41%) в виде коричневого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: расч. 693,2233, обнаруженное 694,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,84 минуты (способ G LC).

**Стадия 8. *трет*-Бутил-*N*-[2-[(4*R*)-4-бензилокси-4-[5-[6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5,5,5-трифторпентокси]-2-метилпропил]карбамат**



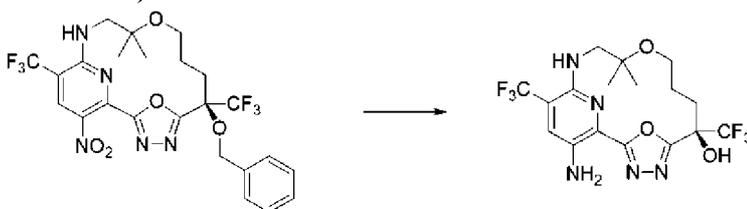
[001029] В раствор *трет*-бутил-*N*-[2-[(4*R*)-4-бензилокси-5,5,5-трифтор-4-[5-[6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пентокси]-2-метилпропил]карбамата (86,6 мг, 0,1149 ммоль) в безводном THF (1 мл) добавляли трифенилфосфин (122 мг, 0,4651 ммоль) с последующим добавлением по каплям 2,2,2-трихлорацетонитрила (33,120 мг, 0,023 мл, 0,2294 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали соевым раствором (15 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гексане с получением *трет*-бутил-*N*-[2-[(4*R*)-4-бензилокси-4-[5-[6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5,5,5-трифторпентокси]-2-метилпропил]карбамата (21,3 мг, 26%) в виде желтого геля. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,70 (s, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 4,82 (d, *J*=10,7 Гц, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,63 (d, *J*=10,6 Гц, 1H), 3,42-3,30 (m, 2H), 3,11 (d, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,55-2,38 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,13 (s, 6H) ppm. ESI-MS масса/заряд: расч. 711,1894, обнаруженное 712,6 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 4,12 минуты (способ G LC).

**Стадия 9. (6*R*)-6-Бензилокси-11,11-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-10,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен**



[001030] В раствор *трет*-бутил-*N*-[2-[(4*R*)-4-бензилокси-4-[5-[6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5,5,5-трифторпентокси]-2-метилпропил]карбамата (21,3 мг, 0,0299 ммоль) в безводном DCM (1 мл) добавляли TFA (740 мг, 0,5 мл, 6,4899 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (30 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия. Высушивающий реагент отфильтровывали. Добавляли DIEA (14,840 мг, 0,02 мл, 0,1148 ммоль) в раствор DCM и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Все летучие вещества удаляли в вакууме с получением (6*R*)-6-бензилокси-11,11-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-10,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаена (18 мг, 99%) в виде желтого геля. ESI-MS масса/заряд: расч. 575,1603, обнаруженное 576,4 (M+)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,8 минуты Неочищенный продукт применяли в реакции на следующей стадии без очистки (способ G LC).

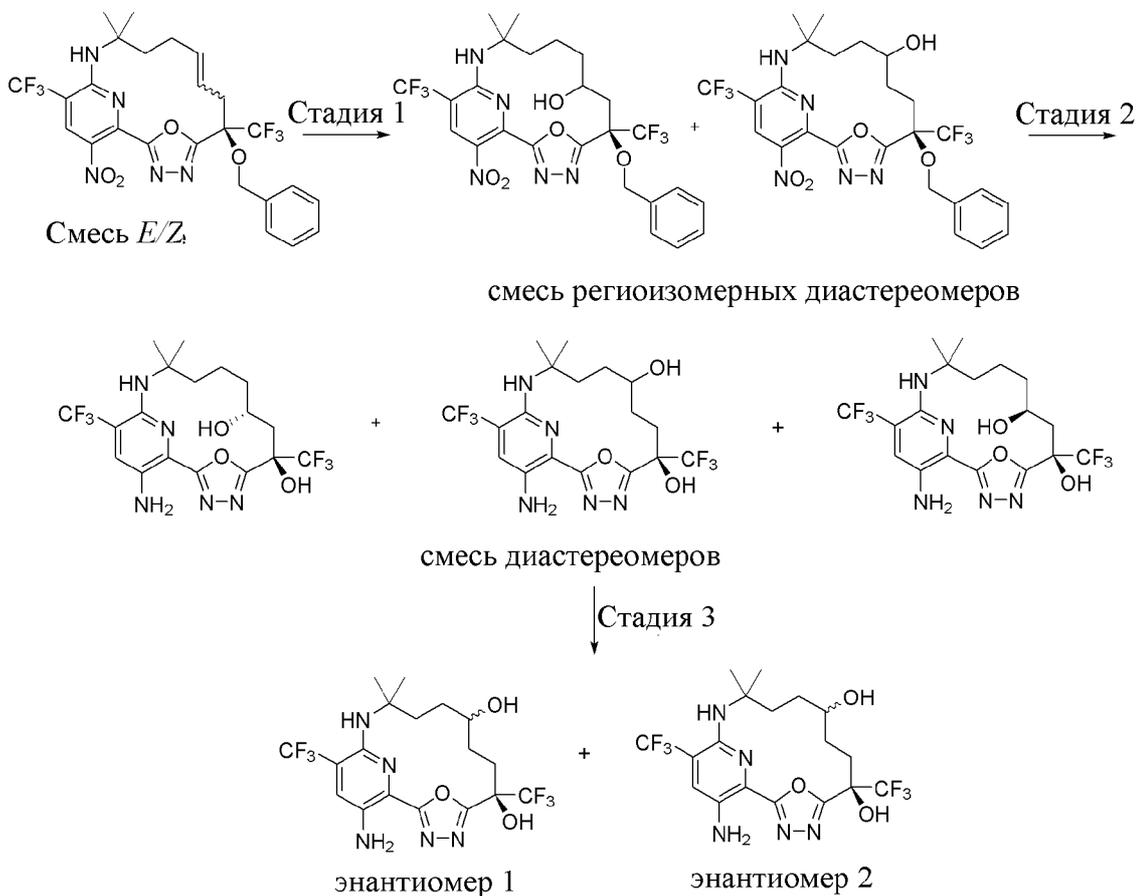
**Стадия 10. (6*R*)-17-Амино-11,11-диметил-6,15-бис(трифторметил)-10,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-6-ол (соединение 186)**



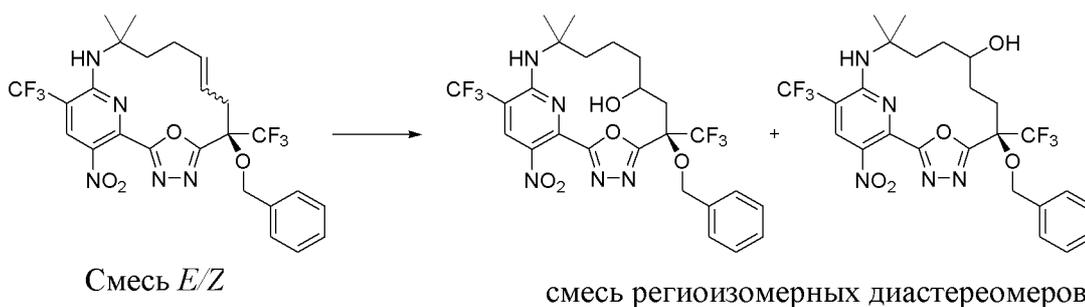
[001031] В раствор (6*R*)-6-бензилокси-11,11-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-10,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаена (18 мг, 0,0297 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли 10% Pd/C (20 мг, 10% вес/вес, 0,0188 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 1 атмосфере газообразного водорода в течение 3 дней. Катализатор удаляли путем фильтрования через слой целита и фильтрат выпаривали. Остаток непосредственно очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 100% этилацетата в гексане с получением (6*R*)-17-амино-11,11-диметил-6,15-бис(трифторметил)-10,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-6-ола (7,3 мг, 53%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,29 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,75 (q, *J*=7,6, 7,6, 7,5 Гц, 1H), 3,69-3,55 (m, 2H), 3,18 (s, 1H), 2,53-

2,36 (m, 1H), 2,36-2,17 (m, 1H), 1,96-1,77 (m, 1H), 1,45-1,35 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,18 (s, 3H) ppm. Два способных к обмену протона не наблюдали в ЯМР. ESI-MS масса/заряд: расч. 455,1392, обнаруженное 456,4 (M+)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,79 минуты (способ H LC).

**Пример 104. Получение (6*R*,8*R*)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,8-диола (соединения 187), (6*R*,8*S*)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,8-диола (соединения 188), (6*R*)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,9-диола (энантиомера 1) (соединения 189) и (6*R*)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,9-диола (энантиомера 2) (соединения 190)**

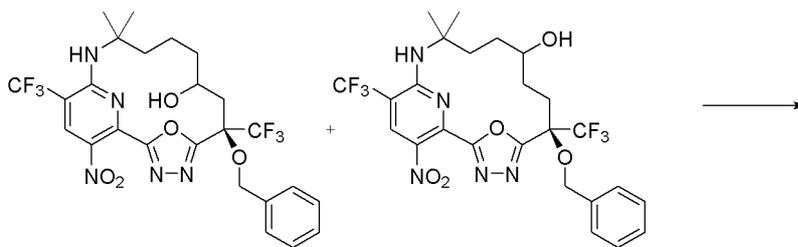


**Стадия 1. (6*R*)-6-Бензилокси-12,12-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-8-ол и (6*R*)-6-бензилокси-12,12-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-9-ол (смесь региоизомерных диастереомеров)**

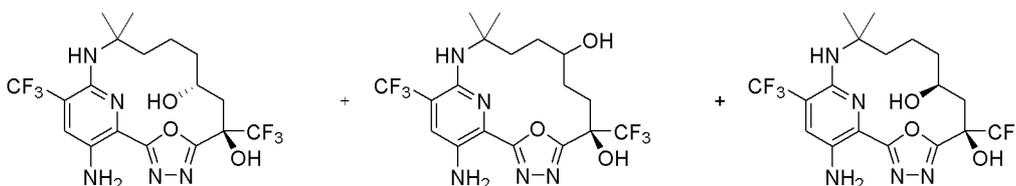


[001032] Раствор (6*R*)-6-бензилокси-12,12-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаена (смеси *E/Z*) (200 мг, 0,35 ммоль) в комплексе борана с тетрагидрофураном (2,5 мл, 1 М раствор в THF, 2,5 ммоль) перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли по каплям воду (1,3 мл) при 0°C (экзотермический эффект). Добавляли водный раствор гидроксида натрия (0,4 мл, 2 М, 0,8 ммоль) и пероксида водорода в воде (524,48 мг, 1,35 мл, 5,3967 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 15 мин. при комнатной температуре, затем экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (6*R*)-6-бензилокси-12,12-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-8-ола и (6*R*)-6-бензилокси-12,12-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-9-ола (смеси региоизомерных диастереомеров) (305 мг, 67%) в виде желтого твердого вещества и региоизомерной смеси диастереомеров. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 589,176, обнаруженное 589,9 (*M*+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,26 минуты (способ С LC).

**Стадия 2. (6*R*,8*R*)-17-Амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,8-диол (соединение 187), (6*R*)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,9-диол (смесь диастереомеров) и (6*R*,8*S*)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,8-диол (соединение 188)**



смесь региоизомерных диастереомеров



смесь диастереомеров

[001033] В дегазированный раствор смеси (6*R*)-6-бензилокси-12,12-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-8-ола и (6*R*)-6-бензилокси-12,12-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-9-ола (смеси региоизомерных диастереомеров) (200 мг, 0,2701 ммоль) в метаноле (6 мл) при комнатной температуре добавляли 10% палладия на угле (60 мг, 0,5638 ммоль). Черную суспензию продували азотом в течение 5 мин., затем барботировали водород через суспензию в течение 5 мин. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода. Черную суспензию продували азотом, затем фильтровали через целит, который промывали с помощью DCM (3 × 10 мл) и фильтрат концентрировали в вакууме. При очистке с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка 1) (колонка C<sub>18</sub> на 50 г) с применением градиента от 1% до 85% ацетонитрила в воде (+0,02% HCl) получали три продукта.

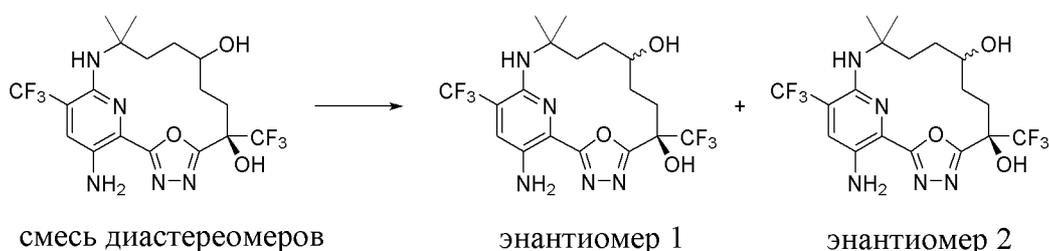
[001034] Первый элюируемый региоизомер/энантиомер из колонки 1 был все еще загрязнен примесями, и его дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка 2) (колонка C<sub>18</sub> на 50 г) с применением градиента от 1% до 85% ацетонитрила в воде (+0,02% HCl), что обеспечивало получение (6*R*,8*R*)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,8-диола (4,4 мг, 34%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 469,15485, обнаруженное 470,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,85 минуты (способ С LC).

[001035] Второй элюируемый пик продукта из колонки 1 дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка 3) (колонка C<sub>18</sub> на 15 г) с применением градиента от 5% до 80% ацетонитрила в воде (+0,02% HCl), что обеспечивало получение 14,5 мг желтого твердого вещества и неразделяемой смеси (6*R*)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-

1(18),2,4,14,16-пентаен-6,9-диола (смеси диастереомеров). Данный материал переносили непосредственно на следующую стадию.

[001036] Третий элюируемый региоизомер/энантиомер из колонки 1 выделяли в виде желтого твердого вещества, (6*R*,8*S*)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,8-диола (66 мг, 52%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,50 (s, 1H), 4,40 (td, *J*=9,2, 4,9 Гц, 1H), 3,54 (td, *J*=12,5, 4,5 Гц, 1H), 2,66 (d, *J*=14,5 Гц, 1H), 2,11 (dd, *J*=14,8, 10,0 Гц, 1H), 1,77-1,46 (m, 4H), 1,43 (s, 3H), 1,41-1,35 (m, 1H), 1,31 (s, 3H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, хлороформ-d) δ -63,87 (s, 3F), -81,07 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 469,1549, обнаруженное 470,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,21 минуты (способ С LC).

**Стадия 3. (6*R*)-17-Амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,9-диол (энантиомер 1) (соединение 189) и (6*R*)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,9-диол (энантиомер 2) (соединение 190)**



[001037] Очищали диастереомерную смесь (6*R*)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,9-диола (смеси диастереомеров) (38 мг, 0,0672 ммоль) с помощью SFC с применением колонки Lux Cellulose 1 (150 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм) при элюировании с помощью 7% MeOH в CO<sub>2</sub>, что обеспечивало получение двух диастереомерных продуктов.

[001038] Первый элюируемый энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, (6*R*)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,9-диола (энантиомера 1) (18,9 мг, 60%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,43 (s, 1H), 4,96-4,77 (m, 1H), 3,40 (t, *J*=12,0 Гц, 1H), 2,56 (dd, *J*=13,4, 5,1 Гц, 1H), 2,28-2,13 (m, 1H), 2,21 (dd, *J*=13,4, 9,8 Гц, 1H), 1,97-1,83 (m, 1H), 1,66-1,47 (m, 5H), 1,46-1,35 (m, 1H), 1,26 (s, 3H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ -65,52 (s, 3F), -79,65 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 469,1549, обнаруженное 470,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,11 минуты (способ С LC).

[001039] Второй элюируемый энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, (6*R*)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,9-диола (энантиомера 2) (10,3 мг, 32%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,43 (s, 1H), 4,78-4,65 (m, 1H), 3,40 (t, *J*=12,5 Гц, 1H), 3,02 (dd, *J*=14,1, 6,2 Гц, 1H), 2,21-2,08 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,96-1,80 (m, 1H),

1,66-1,36 (m, 6H), 1,26 (s, 3H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  -65,54 (s, 3F), -82,01 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 469,1549, обнаруженное 470,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,14 минуты (способ С LC).

**Стадия 4. Получение характеристик кристаллического сольвата формы А соединения 188 с дихлорметаном**

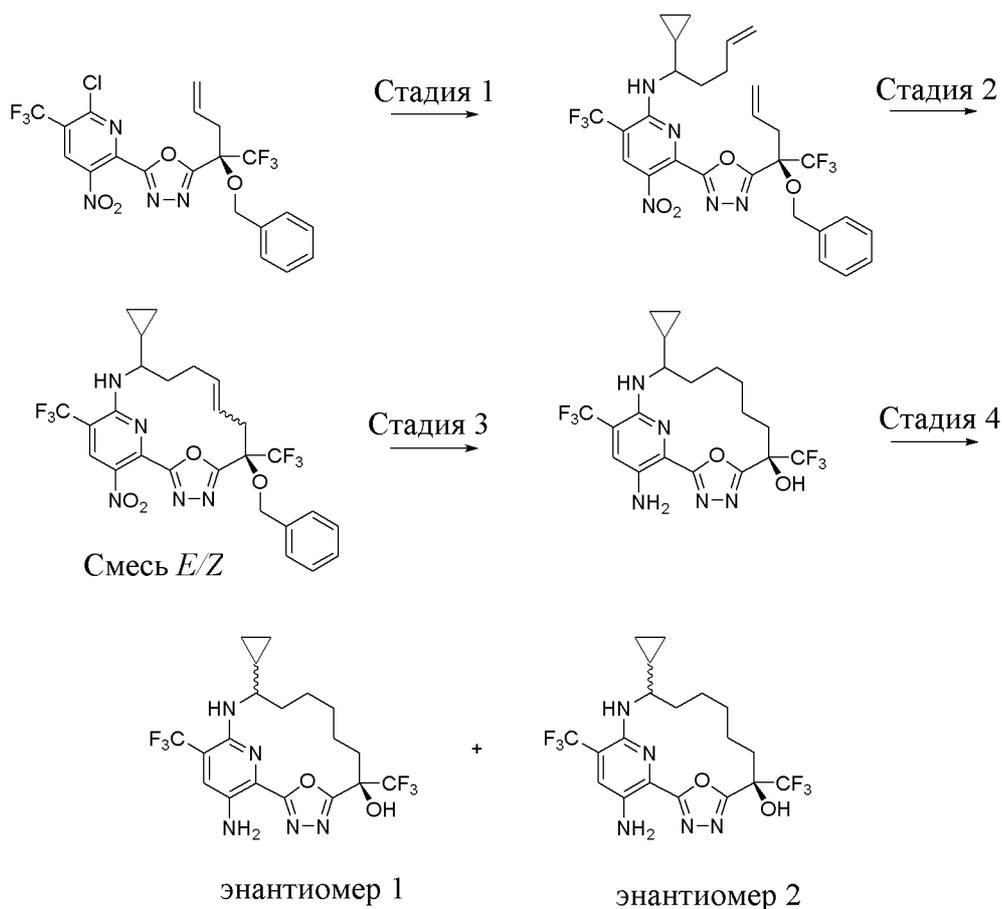
**А. Рентгеновская дифракция монокристаллов**

[001040] Монокристаллы сольватированной дихлорметаном формы А кристаллического соединения 188 выращивали из дихлорметана. Данные рентгеновской дифракции получали при 100 К на дифрактометре Bruker, оснащенный источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ) и детектором SPAD. Структуру расшифровывали и уточняли с применением пакета программ SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122), и результаты кратко изложены в **таблице 9** ниже.

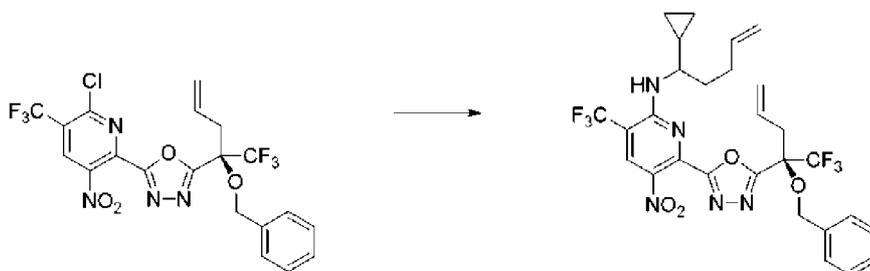
**Таблица 9. Подтверждение структуры монокристалла формы А кристаллического соединения 188, представляющей собой сольват с дихлорметаном**

| Кристаллическая система | Моноклинный |
|-------------------------|-------------|
| Пространственная группа | $P2_1$      |
| a (Å)                   | 16,1454(10) |
| b (Å)                   | 13,2069(7)  |
| c (Å)                   | 23,1642(15) |
| $\alpha$ (°)            | 90          |
| $\beta$ (°)             | 99,687(2)   |
| $\gamma$ (°)            | 90          |
| V (Å <sup>3</sup> )     | 4868,9(5)   |
| Z/Z'                    | 2/4         |
| Температура             | 100 К       |

**Пример 105. Получение (6R)-17-амино-12-циклопропил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 191) и (6R)-17-амино-12-циклопропил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 192)**



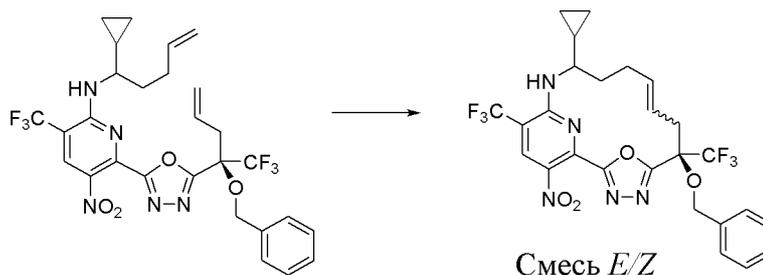
**Стадия 1. 6-[5-[(1*R*)-1-Бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-(1-циклопропилпент-4-енил)-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин**



[001041] В раствор 2-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-5-[6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазола (158 мг, 0,3022 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (150 мг, 0,2022 мл, 1,1606 ммоль) с последующим добавлением раствора 1-циклопропилпент-4-ен-1-амина (50 мг, 0,3993 ммоль) в ацетонитриле (1 мл). Смесь перемешивали при 30°C в течение 2 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Смесь в сухом виде загружали на силикагель (приблизительно 1 г) и очищали с помощью флэш-хроматографии (24 г силикагеля, при элюировании от 10% до 30% этилацетата в гептанах) с получением 6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-(1-циклопропилпент-4-енил)-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амина (183 мг, 99%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,57 (s, 1H), 7,42-7,30 (m, 5H), 6,05-5,91 (m, 1H), 5,84-5,70 (m, 2H), 5,35-

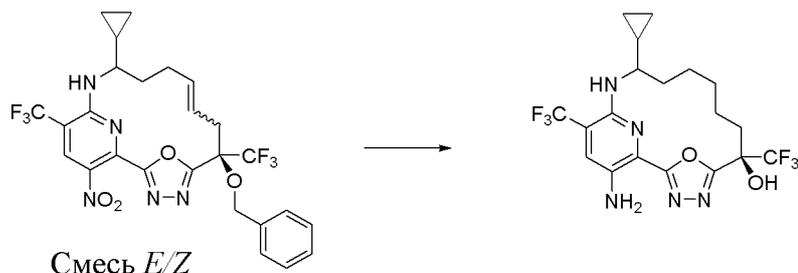
5,21 (m, 2H), 5,05-4,92 (m, 2H), 4,82 (d,  $J=10,3$  Гц, 1H), 4,65 (dd,  $J=10,4, 3,3$  Гц, 1H), 3,84-3,73 (m, 1H), 3,31-3,17 (m, 2H), 2,23-2,12 (m, 2H), 1,93-1,76 (m, 2H), 1,02-0,89 (m, 1H), 0,68-0,59 (m, 1H), 0,57-0,48 (m, 1H), 0,45-0,28 (m, 2H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -64,59 (s, 3F), от -73,44 до -73,58 (m, 3F) ppm. ЯМР демонстрирует смесь 1:1 диастереомеров. Продукт не демонстрировал ионизацию при LCMS. Время удерживания: 2,41 минуты (способ E LC).

**Стадия 2. (6R)-6-Бензилокси-12-циклопропил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,8,14(18),15-гексаен**



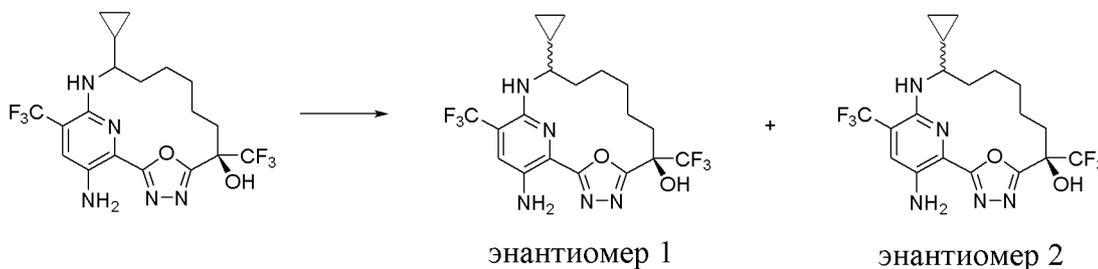
[001042] В высушенную колбу объемом 250 мл загружали 1,2-дихлорэтан (100 мл). Растворитель барботировали азотом в течение 30 мин. Добавляли катализатор Чжана 1В (27 мг, 0,0368 ммоль) под плавным потоком азота. Смесь барботировали азотом в течение 10 мин. и нагревали до 66°C. Барботируемый азотом раствор 6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-(1-циклопропилпент-4-енил)-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амина (183 мг, 0,2992 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (20 мл) добавляли по каплям на протяжении 1 ч. После завершения добавления смесь барботировали азотом в течение 6 мин. Смесь продолжали перемешивать при 66°C в течение 0,5 ч., охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли 5 капель DMSO с гашением катализатора. Смесь концентрировали на силикагеле (3 г) и очищали с помощью флэш-хроматографии (40 г силикагеля, с элюированием от 5% до 25% этилацетата в гептанах) с получением (6*R*)-6-бензилокси-12-циклопропил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,8,14(18),15-гексаена (132 мг, 76%) в виде бледно-желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,52-8,43 (m, 1H), 7,45-7,28 (m, 5H), 5,95-5,69 (m, 2H), 5,63-5,38 (m, 1H), 5,02-4,85 (m, 1H), 4,72-4,51 (m, 1H), 3,45-3,27 (m, 1H), 3,19-2,63 (m, 2H), 2,49-2,15 (m, 2H), 2,13-1,89 (m, 1H), 1,80-1,65 (m, 1H), 1,19-0,92 (m, 2H), 0,69-0,44 (m, 2H), 0,34-0,17 (m, 1H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  от -63,83 до -64,98 (m, 3F), от -72,69 до -74,13 (m, 3F) ppm.

**Стадия 3. (6R)-17-Амино-12-циклопропил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол**



[001043] Перемешивали смесь (6*R*)-6-бензилокси-12-циклопропил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,8,14(18),15-гексаена (132 мг, 0,2262 ммоль), 10% палладия на угле (влажность 50%) (41 мг, 0,0193 ммоль) и метанола (6 мл) в атмосфере водорода (баллон) при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через диатомовую землю и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали и остаток снова гидрогенизировали с помощью 10% палладия на угле (51 мг, 0,024 ммоль) и метанола (6 мл) в атмосфере водорода (баллон) при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через диатомовую землю и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка на 40 г, с элюированием от 10% до 30% этилацетата в гептанах) с получением (6*R*)-17-амино-12-циклопропил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (100 мг, 95%) в виде бледно-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33-7,29 (m, 1H), 4,81 (d, *J*=15,2 Гц, 1H), 3,93 (br. s, 1H), 2,85-2,60 (m, 2H), 2,48-1,98 (m, 3H), 1,87-1,46 (m, 7H), 1,39-1,31 (m, 1H), 1,04-0,92 (m, 1H), 0,78-0,68 (m, 1H), 0,56-0,40 (m, 2H), 0,24-0,10 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -64,12 (s, 3F), -76,49 до -81,49 (m, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 465,1599, обнаруженное 466,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,49 минуты (способ С LC).

**Стадия 4. (6*R*)-17-Амино-12-циклопропил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 191) и (6*R*)-17-амино-12-циклопропил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 192)**



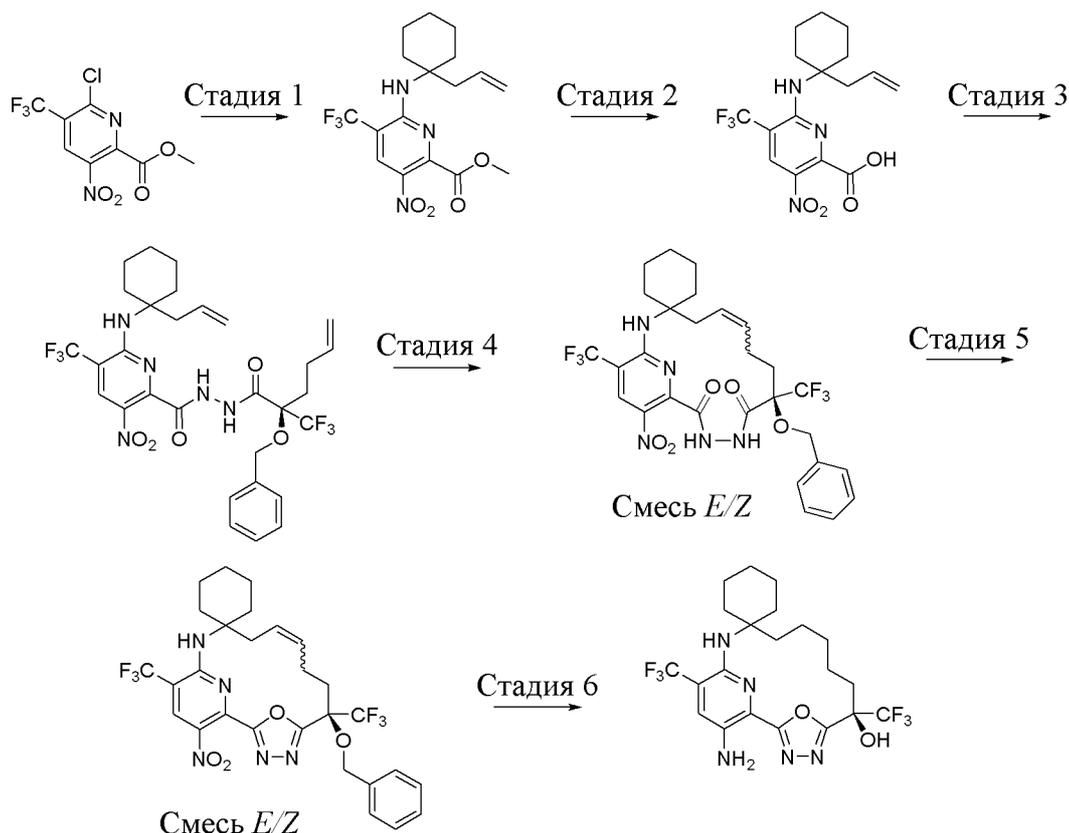
[001044] Разделяли два диастереомера (6*R*)-17-амино-12-циклопропил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (130 мг, 0,2793 ммоль) с помощью способа хиральной SFC с применением колонки Amylose 1 с 8% метанола в подвижной фазе из CO<sub>2</sub> (скорость

потока=4 мл/мин., температура колонки=40°C). Затем фракции, содержащие каждый диастереомер, концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали (смесь ацетонитрил/вода) с получением двух диастереомеров.

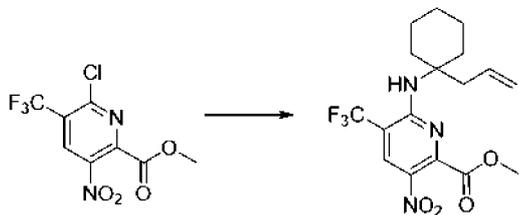
[001045] Первый элюируемый диастереомер выделяли в виде бледно-желтого твердого вещества, (6*R*)-17-амино-12-циклопропил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (31 мг, 24%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 7,62 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,07 (d, *J*=3,4 Гц, 1H), 2,89-2,80 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 1H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,79-1,58 (m, 3H), 1,56-1,36 (m, 3H), 1,34-1,21 (m, 1H), 1,09-0,97 (m, 1H), 0,73-0,63 (m, 1H), 0,48-0,33 (m, 2H), 0,14-0,04 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*6) δ -62,73 (s, 3F), -76,29 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 465,1599, обнаруженное 466,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,49 минуты (способ С LC).

[001046] Второй элюируемый диастереомер выделяли в виде бледно-желтого твердого вещества, (6*R*)-17-амино-12-циклопропил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (28 мг, 21%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 7,62 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,03 (s, 2H), 4,99 (d, *J*=2,9 Гц, 1H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,27-2,15 (m, 1H), 2,07-1,94 (m, 1H), 1,71-1,39 (m, 6H), 1,23-1,13 (m, 1H), 1,08-0,96 (m, 1H), 0,71-0,60 (m, 1H), 0,48-0,36 (m, 2H), 0,15-0,05 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*6) δ -62,73 (s, 3F), -79,14 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 465,1599, обнаруженное 466,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,5 минуты (способ С LC).

**Пример 106. Получение (6*R*)-17-амино-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12,1'-циклогексан]-6-ола (соединения 193)**

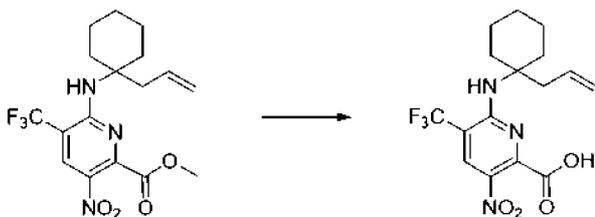


**Стадия 1. Метил-6-[(1-аллилциклогексил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат**



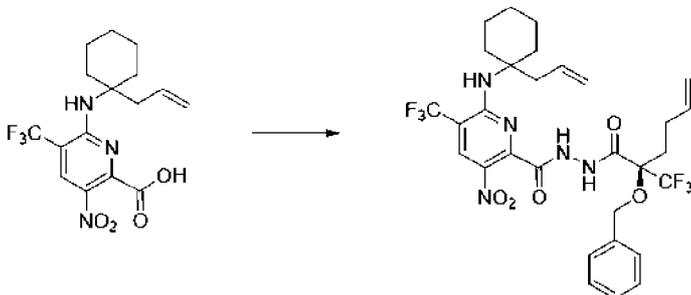
[001047] В колбе объединяли 1-аллилциклогексанамин (515 мг, 3,699 ммоль), DIEA (1,7 мл, 9,76 ммоль) и метил-6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (950 мг, 3,004 ммоль) в ацетонитриле (23 мл) и смесь нагревали до 80°C в течение 15 минут. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали солевым раствором (2 × 25 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (колонка на 40 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 30% этилацетата в гексанах с получением метил-6-[(1-аллилциклогексил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (899 мг, 77%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 387,1406, обнаруженное 388,53 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,83 минуты (способ S LC).

**Стадия 2. 6-[(1-Аллилциклогексил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота**



[001048] Объединяли метил-6-[(1-аллилциклогексил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (899 мг, 2,321 ммоль) с LiOH (500 мг, 20,88 ммоль) в MeOH (9 мл), THF (9 мл) и воде (4,5 мл) и тщательно перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Затем реакционную смесь охлаждали и добавляли 1 М HCl, пока водный слой не становился кислым. Разбавляли этилацетатом и слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью дополнительного количества этилацетата (2 × 15 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали без дополнительной очистки с получением 6-[(1-аллилциклогексил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (860 мг, 99%) в виде грязно-белого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 373,12494, обнаруженное 374,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,74 минуты (способ S LC).

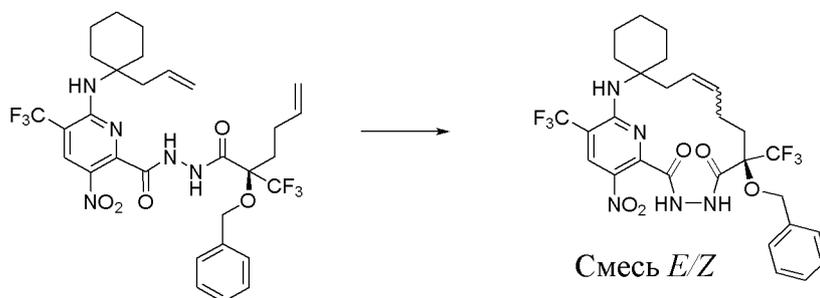
**Стадия 3. 6-[(1-Аллилциклогексил)амино]-N'-[(2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразид**



[001049] В раствор 6-[(1-аллилциклогексил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (390 мг, 1,045 ммоль) в DMF (14,5 мл) добавляли DIEA (720 мкл, 4,134 ммоль) и HATU (397 мг, 1,044 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли по каплям (2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразид (352 мг, 1,164 ммоль) в DMF (3 мл). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре в течение 10 минут. Разбавляли реакционную смесь солевым раствором и водой и обеспечивали перемешивание в течение 5 минут. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Затем неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 12 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 70% этилацетата в гексанах с получением 6-[(1-аллилциклогексил)амино]-N'-[(2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (575 мг, 84%) в виде клейкого светло-

оранжевого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 657,2386, обнаруженное 658,3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 0,76 минуты (способ R LC).

**Стадия 4. (9*R*)-9-Бензилокси-15-нитро-9,17-бис(трифторметил)спиро[2,11,12,18-тетраазабицикло[12.3.1]октадека-1(18),5,14,16-тетраен-3,1'-циклогексан]-10,13-дион (смесь *E/Z*)**



[001050] Азот барботировали через светло-желтый раствор 6-[(1-аллилциклогексил)амино]-*N*'-[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (575 мг, 0,899 ммоль) в DCE (180 мл) в течение ночи. Затем добавляли тремя порциями катализатор Чжана 1В (130 мг, 0,1772 ммоль), первую при комнатной температуре и барботировали азотом в течение 3 мин. Затем светло-зеленый раствор перемешивали при 60°C (предварительно нагретая масляная баня), при этом каждую из двух остальных частей добавляли с промежутком 30 минут. Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. после последнего добавления катализатора. Коричневый раствор охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли DMSO (10 капель) с гашением катализатора. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой через колонку с 24 г диоксида кремния (от 1% до 40% МТВЕ в гептанах) с получением (9*R*)-9-бензилокси-15-нитро-9,17-бис(трифторметил)спиро[2,11,12,18-тетраазабицикло[12.3.1]октадека-1(18),5,14,16-тетраен-3,1'-циклогексан]-10,13-диона (смеси *E/Z*) (446 мг, 70%) в виде светло-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,57 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,49-7,29 (m, 4H), 7,09-6,98 (m, 2H), 5,70-5,41 (m, 2H), 5,18 (br. s., 1H), 4,63 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 4,37 (d, *J*=10,4 Гц, 1H), 3,27 (dd, *J*=14,2, 10,9 Гц, 1H), 2,88 (d, *J*=13,9 Гц, 1H), 2,32-2,15 (m, 1H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,91 (dd, *J*=14,2, 5,1 Гц, 1H), 1,79-1,47 (m, 4H), 1,45-1,12 (m, 7H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 629,2073, обнаруженное 629,9 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,64 минуты (способ С LC).

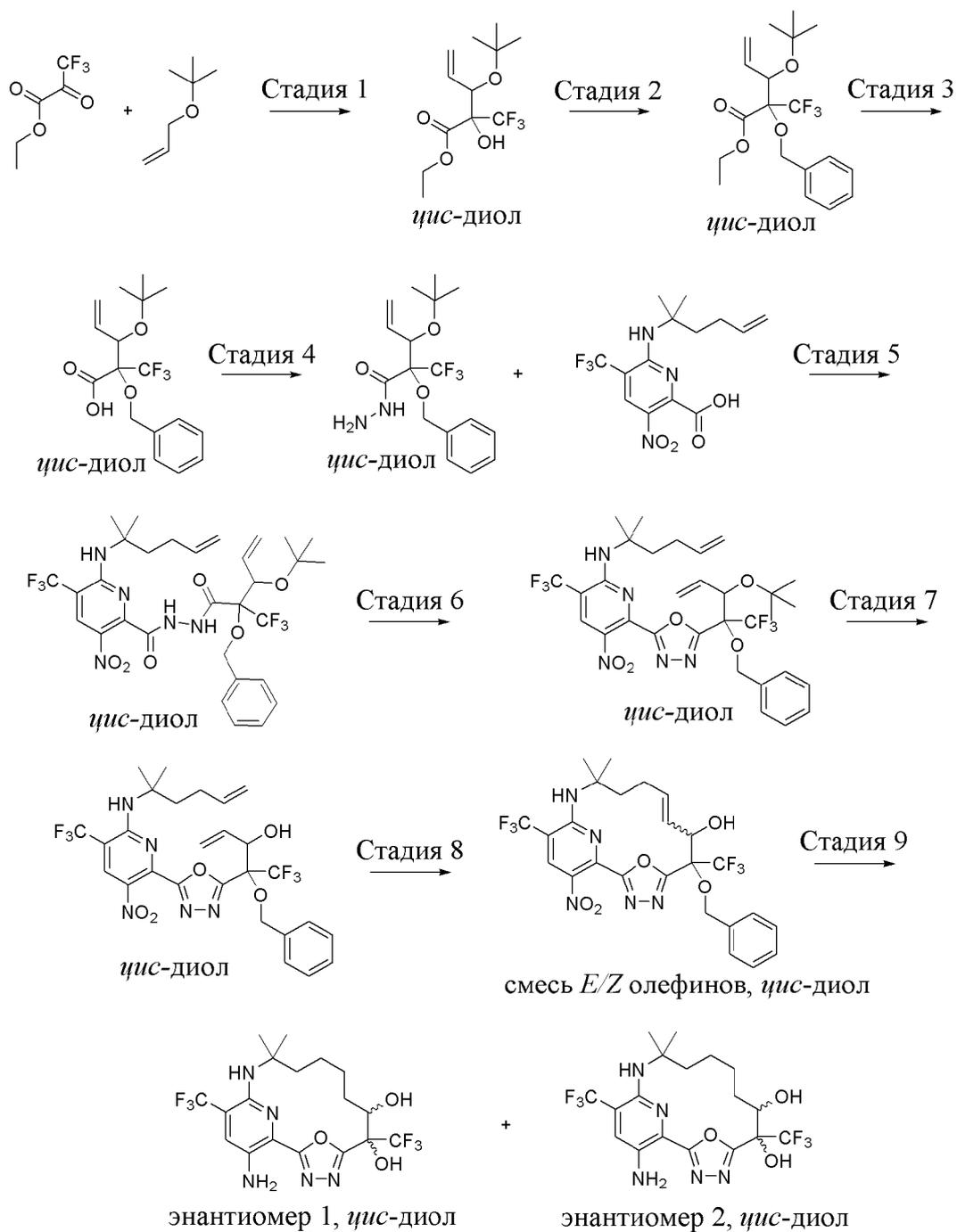
**Стадия 5. (6*R*)-6-Бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-12,1'-циклогексан] (смесь *E/Z*)**



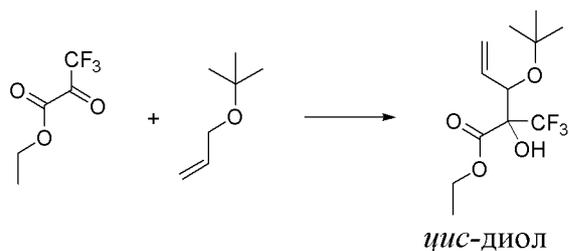
продували азотом в течение 5 мин. и затем фильтровали через целит. Осадок промывали с помощью DCM ( $3 \times 10$  мл). Флуоресцентный желтый фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного желтого твердого вещества. Полученную подобным образом вторую партию неочищенного продукта объединяли с данной партией с получением неочищенного

(6*R*)-17-амино-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12,1'-циклогексан]-6-ола (242 мг, 0,4071 ммоль), который затем очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой через колонку  $C_{18}$  на 50 г (от 5% до 85% смеси ацетонитрил/0,02% HCl в воде) с получением (6*R*)-17-амино-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12,1'-циклогексан]-6-ола (162 мг, 79%) в виде желтого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,54 (s, 1H), 3,10-2,89 (m, 1H), 2,46-2,28 (m, 2H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,83-1,44 (m, 13H), 1,44-1,33 (m, 1H), 1,30-1,17 (m, 1H) ppm.  $^{19}F$  ЯМР (377 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  -65,27 (s, 3F), -80,95 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 493,1912, обнаруженное 494,0 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,77 минуты (способ С LC).

**Пример 107. Получение 17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,7-диола (энантиомера 1, *цис*-диола) (соединения 194) и 17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,7-диола (энантиомера 2, *цис*-диола) (соединения 195)**

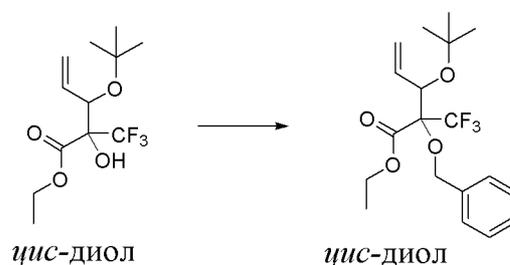


**Стадия 1. Этил-3-*tert*-бутоксн-2-гидрокси-2-(трифторметил)пент-4-еноат (цис диол)**



[001053] В высушенную пламенем колбу загружали 2-аллилокси-2-метилпропан (359 г, 2,7982 ммоль), THF (6,5 мл) и TMEDA (286,75 г, 0,37 мл, 2,4676 ммоль). Затем колбу охлаждали на бане со смесью сухой лед-ацетон и обрабатывали по каплям раствором *втор*-бутиллития в циклогексане (1,76 мл, 1,4 М, 2,464 ммоль). Через 45 минут добавляли триметилалюминий (1,23 мл 2 М раствора в гептане, 2,46 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 45 минут. Добавляли этил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (333,58 мг, 0,26 мл, 1,9612 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 4 часов в холодной бане. Реакционную смесь гасили 1 н. водным раствором HCl (40 мл) и тщательно перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких минут. Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (1 × 40 мл, 2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 × 20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 40 г) с элюированием от 0% до 20% этилацетата в гептанах с получением этил-3-*трет*-бутоксид-2-гидрокси-2-(трифторметил)пент-4-еноата (*цис*-диола) (341 мг, 57%) в виде бесцветного масла и основного рацемического *цис*-изомера. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 5,87 (ddd, *J*=17,6, 10,0, 8,1 Гц, 1H), 5,31-5,20 (m, 2H), 4,55 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 4,38-4,23 (m, 2H), 3,85 (s, 1H), 1,33 (t, *J*=7,2 Гц, 3H), 1,23 (s, 9H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, хлороформ-*d*) δ -73,35 (s, 3F) ppm. Данный продукт был загрязнен на ~6,5% рацемическим изомером, представляющим собой транс-диол.

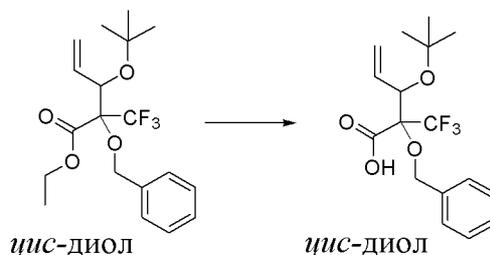
**Стадия 2. этил-2-Бензилокси-3-*трет*-бутоксид-2-(трифторметил)пент-4-еноат (*цис*-диол)**



[001054] Охлаждали раствор этил-3-*трет*-бутоксид-2-гидрокси-2-(трифторметил)пент-4-еноата (*цис*-диола) (3,24 г, 11,398 ммоль) в DMF (50 мл) на ледяной бане и обрабатывали гидридом натрия (563 мг, 60% вес/вес в минеральном масле, 14,076 ммоль). Через 40 минут добавляли бромметилбензол (2,6459 г, 1,84 мл, 15,47 ммоль) и реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. В реакционную смесь добавляли воду (450 мл) и водный слой экстрагировали с помощью МТВЕ (4 × 150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 × 150 мл), солевым раствором (150 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 220 г) с элюированием от 0% до 20% этилацетата в гептанах с получением этил-2-бензилокси-3-*трет*-бутоксид-2-(трифторметил)пент-4-еноата (*цис*-диола) (3,86 г, 83%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,46-7,41

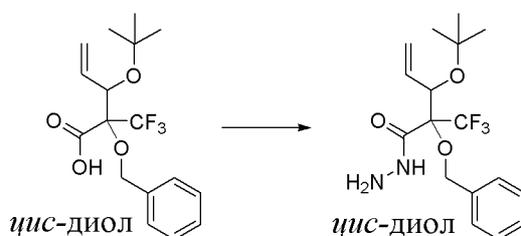
(m, 2H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 5,98 (ddd,  $J=17,9, 9,3, 8,6$  Гц, 1H), 5,27-5,22 (m, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,79-4,73 (m, 1H), 4,59 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 4,28 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 1,32 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H), 1,20 (s, 9H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -65,50 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 374,1705, обнаруженное 397,2 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^{+}$ ; время удерживания: 2,45 минуты (способ E LC).

**Стадия 3. 2-Бензилокси-3-*трет*-бутокси-2-(трифторметил)пент-4-еновая кислота (*цис*-диол)**



[001055] Добавляли раствор гидроксида натрия (1,13 г, 28,252 ммоль) в воде (10 мл) в раствор этил-2-бензилокси-3-*трет*-бутокси-2-(трифторметил)пент-4-еноата (*цис*-диола) (3,4 г, 8,6908 ммоль) в метаноле (30 мл) и смесь перемешивали при 70°C в течение 4 дней. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части метанола. Добавляли воду (100 мл) и подкисляли до pH=2 с помощью 1 н. водного раствора HCl. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3  $\times$  100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-бензилокси-3-*трет*-бутокси-2-(трифторметил)пент-4-еновой кислоты (*цис*-диола) (3,29 г, 97%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  14,11 (br. s., 1H), 7,45-7,26 (m, 5H), 5,86 (ddd,  $J=17,6, 10,0, 8,1$  Гц, 1H), 5,34-5,20 (m, 2H), 4,88 (d,  $J=11,2$  Гц, 1H), 4,67-4,56 (m, 2H), 1,15 (s, 9H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  -64,77 (s, 3F) ppm. Время удерживания: 2,15 минуты (способ E LC).

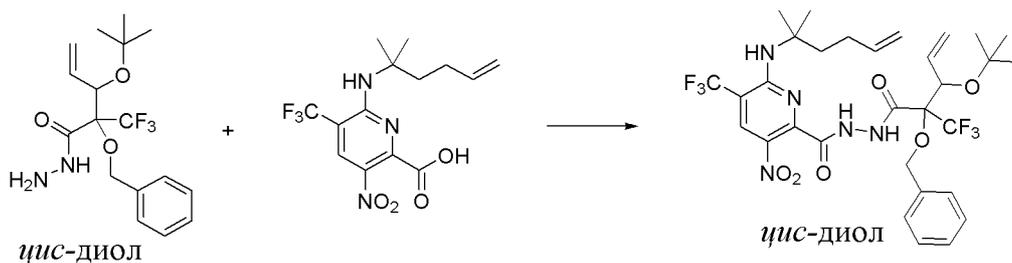
**Стадия 4. 2-Бензилокси-3-*трет*-бутокси-2-(трифторметил)пент-4-енгидразид (*цис*-диол)**



[001056] Обрабатывали раствор 2-бензилокси-3-*трет*-бутокси-2-(трифторметил)пент-4-еновой кислоты (*цис*-диола) (3,29 г, 8,4354 ммоль) и триэтиламина (2,5410 г, 3,5 мл, 25,111 ммоль) в DMF (50 мл) с помощью HATU (6,46 г, 16,99 ммоль) и

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Охлаждали на ледяной бане и добавляли гидрат гидразина (6,708 г, 10 мл, 87,099 ммоль). Через приблизительно 10 минут ледяную баню убрали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно 18 часов. В реакционную смесь добавляли воду (450 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (4 × 150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 × 250 мл), солевым раствором (200 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 220 г) с элюированием от 0% до 50% этилацетата в гептанах с получением 2-бензилокси-3-*трет*-бутоксипент-4-енгидразида (*цис*-диола) (2,836 г, 91%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 9,08 (br. s., 1H), 7,45-7,25 (m, 5H), 5,81 (ddd, *J*=17,4, 10,5, 7,1 Гц, 1H), 5,27 (d, *J*=17,1 Гц, 1H), 5,21 (d, *J*=10,5 Гц, 1H), 5,11-4,99 (m, 2H), 4,90 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 4,36 (d, *J*=4,4 Гц, 2H), 1,18 (s, 9H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*6) δ -67,28 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 360,1661, обнаруженное 305,1 (M-55)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,13 минуты (способ E LC).

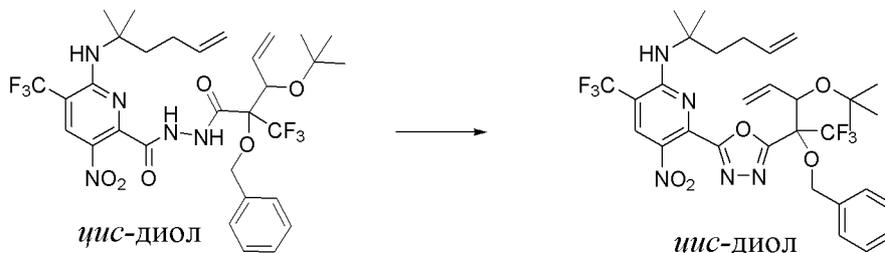
**Стадия 5. N'-[2-Бензилокси-3-*трет*-бутоксипент-4-еноил]-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразид (*цис*-диол)**



[001057] Охлаждали раствор 6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (775 мг, 2,2316 ммоль) и 2-бензилокси-3-*трет*-бутоксипент-4-енгидразида (*цис*-диола) (750 мг, 2,025 ммоль) в DMF (15 мл) на ледяной бане и последовательно обрабатывали с помощью NATU (933 мг, 2,4538 ммоль) и DIPEA (534,24 мг, 0,72 мл, 4,1336 ммоль). Через 5 минут ледяную баню убрали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную смесь добавляли воду (100 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 × 50 мл), солевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 40 г) с элюированием от 0% до 20% этилацетата в гептанах с получением N'-[2-бензилокси-3-*трет*-бутоксипент-4-еноил]-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (*цис*-диола) (1,136 г, 81%) в виде густого масла янтарного цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,61 (d, *J*=6,6 Гц, 1H), 8,89 (d, *J*=6,1 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,49-7,31 (m, 5H), 6,02-5,88 (m, 1H), 5,85-5,70 (m,

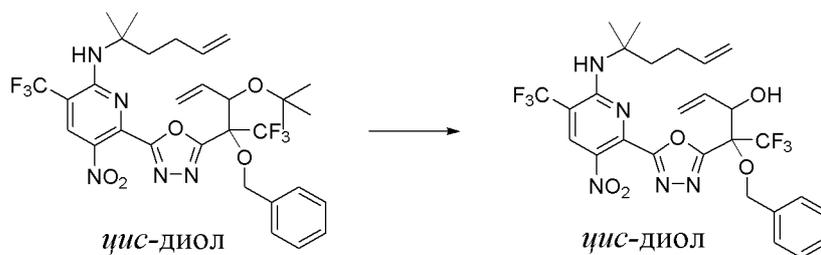
1H), 5,50-5,29 (m, 3H), 5,27-5,12 (m, 2H), 5,09-4,91 (m, 3H), 2,13-1,93 (m, 4H), 1,56 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,27 (s, 9H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, хлороформ-d) δ -64,51 (s, 3F), -68,75 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 689,2648, обнаруженное 634,2 (M-55)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,59 минуты (способ E LC).

**Стадия 6. 6-[5-[1-Бензилокси-2-*трет*-бутокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-(1,1-диметилпент-4-енил)-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (*цис*-диол)**



[001058] Нагревали раствор *N*<sup>2</sup>-бензилокси-3-*трет*-бутокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (*цис*-диола) (335 мг, 0,4858 ммоль) и DIPEA (222,60 мг, 0,3 мл, 1,7223 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) до 60°C, затем добавляли *n*-толуолсульфонилхлорид (106 мг, 0,556 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали и раствор концентрировали до 1/4 объема и гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 40 г) с элюированием от 0% до 20% этилацетата в гептанах с получением 6-[5-[1-бензилокси-2-*трет*-бутокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-(1,1-диметилпент-4-енил)-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (*цис*-диола) (312 мг, 96%) в виде бледно-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,52 (s, 1H), 7,49-7,28 (m, 5H), 6,02 (ddd, *J*=17,5, 9,7, 8,1 Гц, 1H), 5,83-5,67 (m, 1H), 5,57 (br. s., 1H), 5,36-5,18 (m, 2H), 5,08-4,67 (m, 5H), 2,14-1,89 (m, 4H), 1,56 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,11 (s, 9H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, хлороформ-d) δ -64,58 (s, 3F), -66,62 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 671,2542, обнаруженное 616,2 (M-55)<sup>+</sup>; время удерживания: 4,53 минуты (способ BB LC).

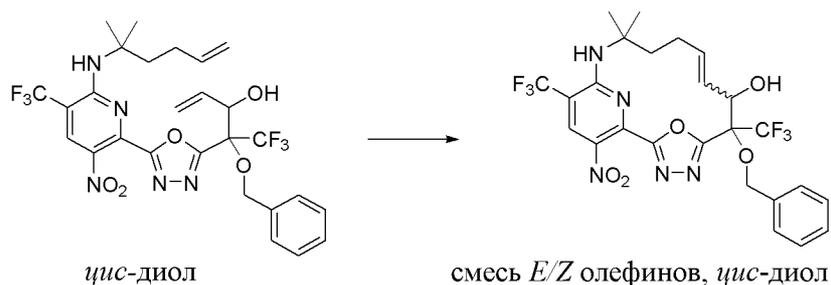
**Стадия 7. 4-Бензилокси-4-[5-[6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5,5,5-трифторпент-1-ен-3-ол (*цис*-диол)**



[001059] Перемешивали раствор 6-[5-[1-бензилокси-2-*трет*-бутокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-(1,1-диметилпент-4-енил)-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (цис-диола) (1,4 г, 2,0845 ммоль) в дихлорметане (14 мл) и TFA (10,360 г, 7 мл, 90,859 ммоль) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли дихлорметаном (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (25 мл), соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 40 г) с элюированием от 0% до 30% этилацетата в гептанах с получением

4-бензилокси-4-[5-[6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5,5,5-трифтор-пент-1-ен-3-ола (цис-диола) (1,05 г, 82%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,58 (s, 1H), 7,55-7,21 (m, 5H), 6,24 (s, 1H), 6,00 (ddd,  $J=17,1, 10,3, 6,6$  Гц, 1H), 5,75-5,65 (m, 1H), 5,33-5,17 (m, 2H), 4,99-4,74 (m, 5H), 4,52-4,10 (m, 1H), 2,05-1,82 (m, 4H), 1,43 (s, 6H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -62,79 (s, 3F), -67,37 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 615,1916, обнаруженное 616,03 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 4,07 минуты (способ ВВ LC).

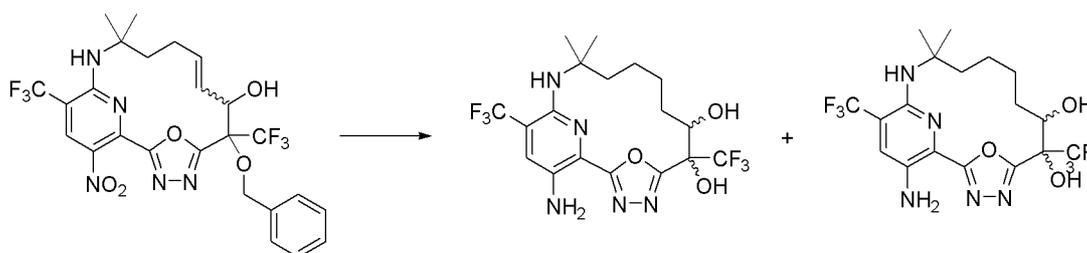
**Стадия 8. 6-Бензилокси-12,12-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаен-7-ол (смесь *E/Z* олефинов, цис-диол)**



[001060] В высушенной в печи круглодонной колбе объемом 250 мл нагревали дегазированный раствор 4-бензилокси-4-[5-[6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5,5,5-трифтор-пент-1-ен-3-ола (цис-диола) (150 мг, 0,2437 ммоль) до 70°C в атмосфере азота. Затем добавляли катализатор Чжана 1В (30 мг, 0,0409 ммоль) двумя порциями на протяжении 15 минут. Полученную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 4 часов. Смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии

с обращенной фазой на колонке  $C_{18}$  на 50 г с элюированием от 5% до 90% ацетонитрила в воде (содержащего 0,1% муравьиной кислоты) с получением 6-бензилокси-12,12-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаен-7-ола (смеси *E/Z* олефинов, *цис*-диола) (70 мг, 49%) в виде грязно-белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,55 (s, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,40-7,28 (m, 3H), 6,59 (s, 1H), 6,03 (d,  $J=7,3$  Гц, 1H), 5,77-5,57 (m, 2H), 4,85 (d,  $J=11,2$  Гц, 1H), 4,71 (d,  $J=11,0$  Гц, 1H), 4,42 (t,  $J=7,5$  Гц, 1H), 2,39-2,25 (m, 1H), 2,14-1,95 (m, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,39 (s, 3H) ppm.  $^{19}F$  ЯМР (377 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  -62,43 (s, 3F), -66,71 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 587,1603, обнаруженное 588,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,78 минуты (способ ВВ LC).

**Стадия 9.** 17-Амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,7-диол (энантиомер 1, *цис*-диол) (соединение 194) и 17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,7-диол (энантиомер 2, *цис*-диол) (соединение 195)



смесь *E/Z* олефинов, *цис*-диол    энантиомер 1, *цис*-диол    энантиомер 2, *цис*-диол

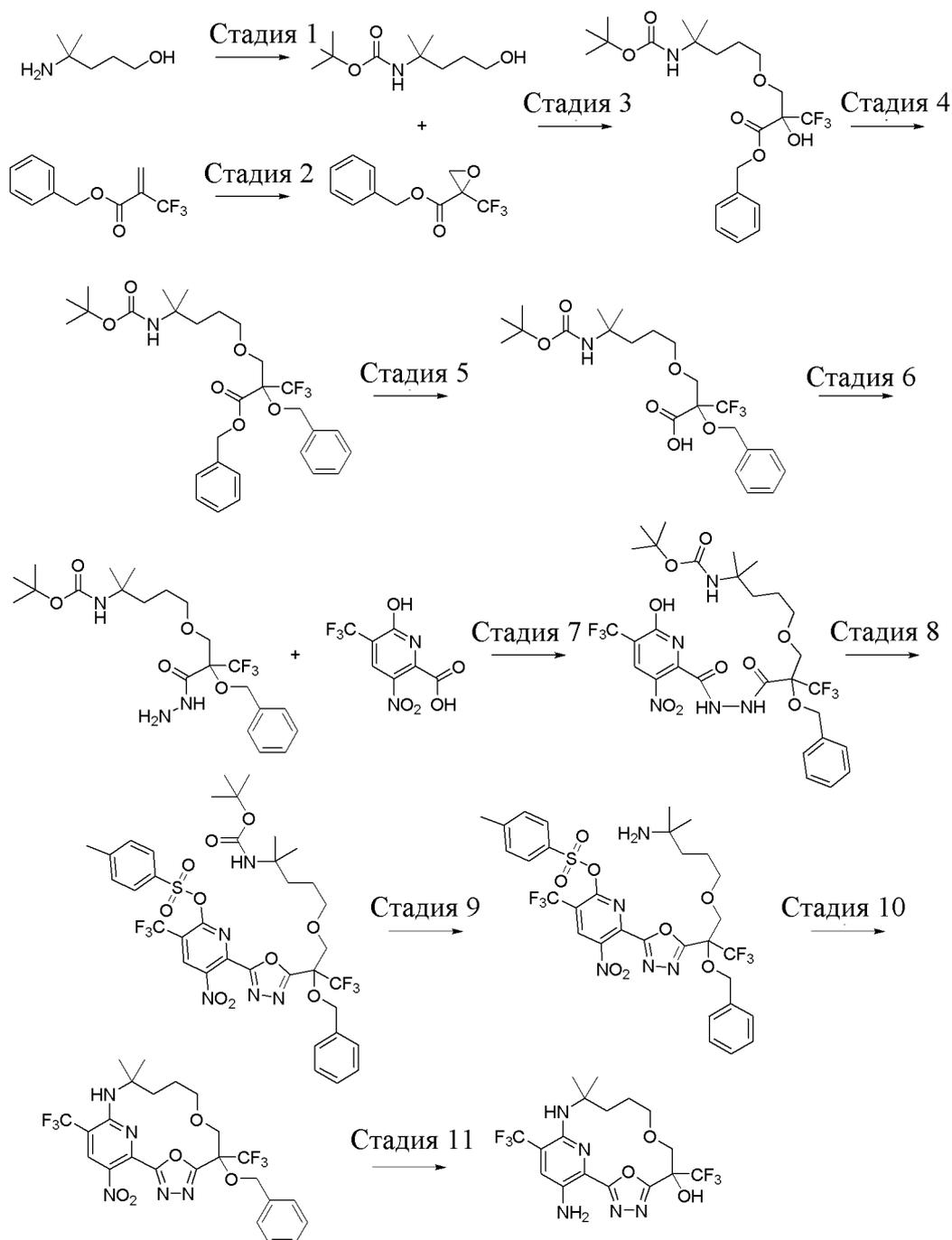
[001061] Продували раствор 6-бензилокси-12,12-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаен-7-ола (смеси *E/Z* олефинов, *цис* диол) (46 мг, 0,0776 ммоль) в метаноле (2,5 мл) последовательно три раза в атмосфере азота и в вакууме. Добавляли 10 вес. % палладий на угле (45 мг, 0,0211 ммоль), затем дважды продували последовательно в атмосфере водорода и в вакууме и обеспечивали перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 17 часов. Реакционную смесь продували в атмосфере азота и смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Концентрировали смесь при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 24 г) с элюированием от 0% до 40% этилацетата в гептанах с получением 27 мг желтого твердого вещества. При очистке с помощью SFC (образец, растворенный при 18 мг/мл в метаноле) с помощью Phenomenex Lux i-Cellulose (колонка 250 × 21,2 мм, 5 мкм) с применением градиента 10% MeOH (0,1% диэтиламина)/90% CO<sub>2</sub> с потоком 75 мл/мин., получали два энантиомера.

[001062] Первый элюируемый энантиомер выделяли в виде твердого вещества интенсивного желтого цвета, 17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,7-диола

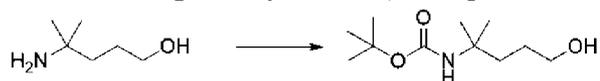
(энантиомера 1, *цис*-диола) (10,2 мг, 27%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,57 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,91 (s, 2H), 5,37 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,37 (t,  $J=9,9$  Гц, 1H), 1,84-1,62 (m, 2H), 1,50-1,10 (m, 12H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -62,31 (s, 3F), -73,66 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 469,1549, обнаруженное 470,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,47 минуты (способ ВВ LC).

[001063] Второй элюируемый энантиомер выделяли в виде твердого вещества интенсивного желтого цвета, 17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,7-диола (энантиомера 2, *цис*-диола) (10,2 мг, 27%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,57 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,91 (br. s., 2H), 5,37 (d,  $J=6,4$  Гц, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,44-4,31 (m, 1H), 1,85-1,61 (m, 2H), 1,49-1,11 (m, 12H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -62,32 (s, 3F), -73,66 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 469,1549, обнаруженное 470,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,47 минуты (способ ВВ LC).

**Пример 108. Получение 17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-8,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (соединения 196)**



**Стадия 1. *tert*-Бутил-*N*-(4-гидрокси-1,1-диметилбутил)карбамат**



[001064] Растворили 4-амино-4-метилпентан-1-ол (8 г, 64,853 ммоль) в THF (160 мл) и добавляли к нему бикарбонат натрия (20 г, 238,08 ммоль) с последующим добавлением ди-*tert*-бутилдикарбоната (21,5 г, 22,632 ммоль, 98,512 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и с помощью EtOAc (400 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и

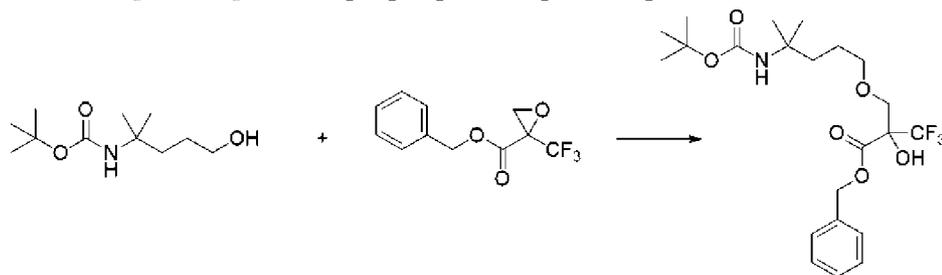
концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 50% ацетона в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-(4-гидрокси-1,1-диметилбутил)карбамата (13,7 г, 92%) в виде белого воскообразного вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  4,47 (s, 1H), 3,62 (t,  $J=6,5$  Гц, 2H), 1,82 (s, 1H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,61-1,48 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,24 (s, 6H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 217,1678, обнаруженное 218,4 ( $M+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 2,26 минуты (способ G LC).

### Стадия 2. Бензил-2-(трифторметил)оксиран-2-карбоксилат



[001065] В раствор бензил-2-(трифторметил)проп-2-еноата (25,5 г, 110,78 ммоль) в диоксане (550 мл) и воде (110 мл) добавляли бикарбонат натрия (47 г, 559,48 ммоль) при 0°C. В данную смесь добавляли порциями оксон (68,5 г, 222,85 ммоль) при интенсивном перемешивании на протяжении 80 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение дополнительно 20 мин., затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 1,5 ч. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (500 мл) и водой (500 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (2  $\times$  300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 50% EtOAc в гексанах с получением бензил-2-(трифторметил)оксиран-2-карбоксилата (24 г, 81%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,43-7,32 (m, 5H), 5,49-5,10 (m, 2H), 3,28-3,24 (m, 1H), 3,23-3,18 (m, 1H) ppm. Время удерживания: 3,1 минуты (способ G LC).

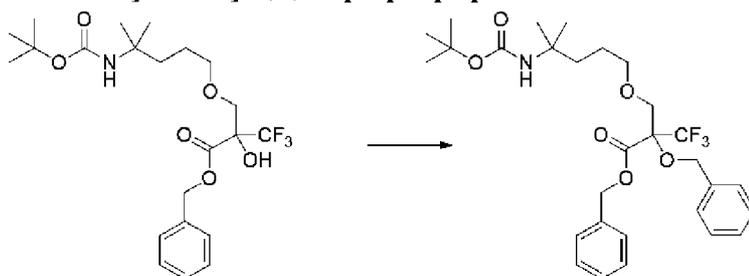
### Стадия 3. Бензил-2-[[4-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-метилпентокси]метил]-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаноат



[001066] В раствор бензил-2-(трифторметил)оксиран-2-карбоксилата (5 г, 19,904 ммоль) в безводном ацетонитриле (21,5 мл) добавляли *трет*-бутил-*N*-(4-гидрокси-1,1-диметилбутил)карбамат (5,05 г, 22,077 ммоль) и перхлорат магния (2,22 г, 9,946 ммоль) и смесь нагревали при 75°C в течение 21 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и водой (25 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3  $\times$  100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 30% ацетона в гексанах с получением

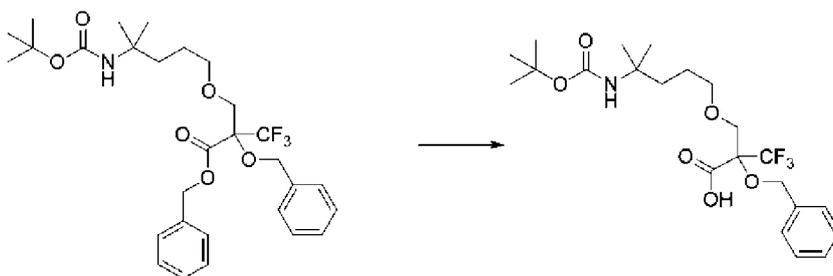
бензил-2-[[4-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-метилпентокси]метил]-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаноата (1,5 г, 16%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,48-7,30 (m, 5H), 5,51-4,90 (m, 2H), 4,44 (br. s. 1H), 4,05 (br. s. 1H), 3,95 (d,  $J=9,8$  Гц, 1H), 3,72 (d,  $J=9,8$  Гц, 1H), 3,56-3,44 (m, 1H), 3,43-3,34 (m, 1H), 1,61-1,53 (m, 2H), 1,52-1,45 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,22 (d,  $J=3,3$  Гц, 6H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 463,21817, обнаруженное 464,2 ( $M+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 3,81 минуты (способ G LC).

**Стадия 4. Бензил-2-бензилокси-2-[[4-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-метилпентокси]метил]-3,3,3-трифторпропаноат**



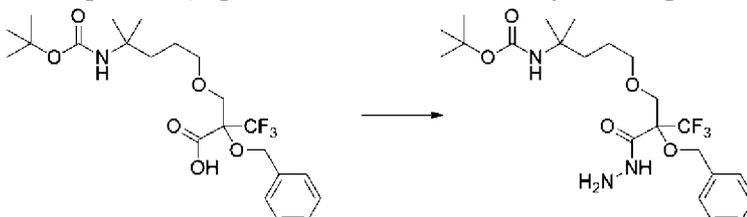
[001067] В высушенную в печи колбу загружали NaH (730 мг, 60% вес/вес, 18,252 ммоль) в атмосфере аргона, промывали гексанами ( $3 \times 10$  мл) и добавляли DMF (8 мл). Суспензию охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , добавляли по каплям бензил-2-[[4-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-метилпентокси]метил]-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаноат (3,1 г, 6,0196 ммоль) в DMF (2,5 мл) (на протяжении 2 мин.). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 минут, затем добавляли бромметилбензол (2,3824 г, 1,7 мл, 13,651 ммоль) и TBAI (241 мг, 0,6525 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 7 ч., затем медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 13 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (25 мл) при  $0^\circ\text{C}$  и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 100$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 120 г) с применением градиента от 0% до 20% диэтилового эфира в гексанах с получением бензил-2-бензилокси-2-[[4-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-метилпентокси]метил]-3,3,3-трифторпропаноата (1,7 г, 49%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,38-7,27 (m, 10H), 5,31 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,01 (d,  $J=10,5$  Гц, 1H), 3,90 (d,  $J=10,5$  Гц, 1H), 3,50-3,26 (m, 2H), 1,61-1,55 (m, 2H), 1,52-1,44 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,21 (s, 6H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 553,26514, обнаруженное 554,5 ( $M+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 3,64 минуты (способ H LC).

**Стадия 5. 2-Бензилокси-2-[[4-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-метилпентокси]метил]-3,3,3-трифторпропановая кислота**



[001068] В раствор бензил-2-бензилокси-2-[[4-(*tert*-бутоксикарбониламино)-4-метилпентокси]метил]-3,3,3-трифторпропаноата (2,4 г, 4,3352 ммоль) в THF (7,2 мл) добавляли LiOH (913 мг, 21,757 ммоль) с последующим добавлением H<sub>2</sub>O (2,4 мл) и MeOH (2,4 мл) и реакционную смесь перемешивали 5 ч. при комнатной температуре. Смесь разбавляли с помощью TBME (50 мл), промывали водой (25 мл), с помощью HCl (26 мл, 1 М, 26 ммоль), водой (50 мл), соевым раствором (2 × 50 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 2-бензилокси-2-[[4-(*tert*-бутоксикарбониламино)-4-метилпентокси]метил]-3,3,3-трифторпропановой кислоты (2,115 г, 100%) в виде бледно-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,43-7,29 (m, 5H), 4,87 (s, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,05 (d, *J*=10,3 Гц, 1H), 3,97 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 3,52 (dd, *J*=11,2, 5,5 Гц, 2H), 1,75-1,50 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,24 (s, 6H) ppm. Кислотный протон не наблюдали в поле протонного ЯМР. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 463,21817, обнаруженное 464,5 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 6,37 минуты (способ DD LC).

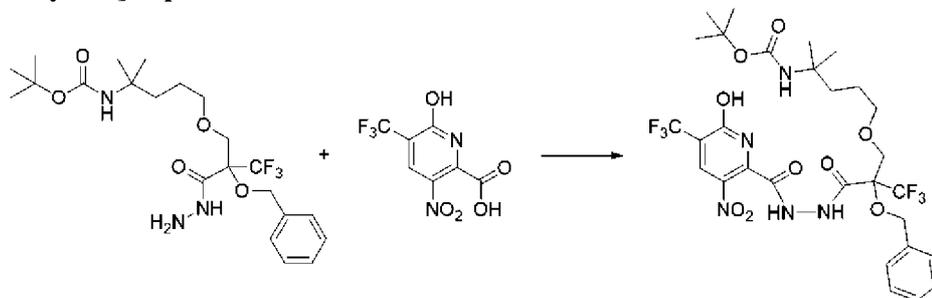
**Стадия 6. *tert*-Бутил-*N*-[4-[2-бензилокси-3,3,3-трифтор-2-(гидразинкарбонил)пропокси]-1,1-диметилбутил]карбамат**



[001069] В раствор 2-бензилокси-2-[[4-(*tert*-бутоксикарбониламино)-4-метилпентокси]метил]-3,3,3-трифторпропановой кислоты (2 г, 4,0994 ммоль) в DMF (17,8 мл) добавляли NATU (2,34 г, 6,1542 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (1,2342 г, 1,7 мл, 12,197 ммоль) при комнатной температуре и полученный желтый раствор перемешивали в течение 42 мин., охлаждали до 0°C, затем добавляли по каплям гидразин (3,0630 г, 3 мл, 95,584 ммоль) на протяжении 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин. и нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили раствором NH<sub>4</sub>Cl (40 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 40 мл), промывали водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 80 г) с применением градиента от 0% до 30% EtOAc в гексанах на протяжении 45 минут с получением *tert*-бутил-*N*-[4-[2-бензилокси-3,3,3-трифтор-2-(гидразинкарбонил)пропокси]-1,1-диметилбутил]карбамата (564,2 мг, 27%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,99 (s, 1H), 7,43-7,31 (m, 5H), 4,88-4,79 (m, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,17 (d, *J*=10,9

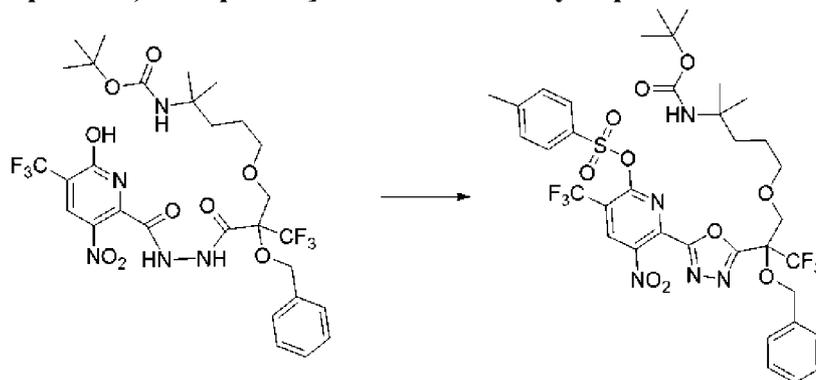
Гц, 1H), 4,08 (d,  $J=10,7$  Гц, 1H), 3,92 (d,  $J=4,5$  Гц, 2H), 3,56-3,49 (m, 2H), 1,70 (s, 1H), 1,66-1,61 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,24 (d,  $J=4,8$  Гц, 6H) ppm. Два способных к обмену протона не наблюдали в  $^1\text{H}$  ЯМР. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 477,24506, обнаруженное 478,6 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 5,5 минуты (способ DD LC).

**Стадия 7.** *трет*-Бутил-*N*-[4-[2-бензилокси-3,3,3-трифтор-2-[[[6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]амино]карбамоил]пропокси]-1,1-диметилбутил]карбамат



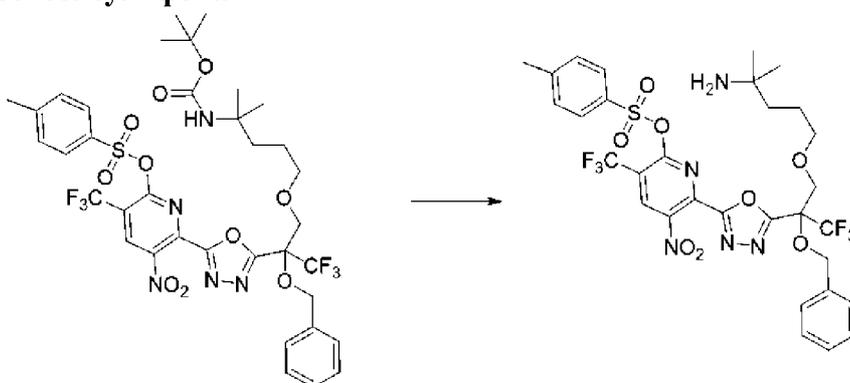
[001070] В раствор *трет*-бутил-*N*-[4-[2-бензилокси-3,3,3-трифтор-2-(гидразинкарбонил)пропокси]-1,1-диметилбутил]карбамата (564,2 мг, 1,1815 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли пиридин (547,68 мг, 0,56 мл, 6,9239 ммоль), 6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновую кислоту (313 мг, 1,2416 ммоль) и ТЗР (1,25 г, 1,9643 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (40 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 40 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 40 г) с применением градиента от 0% до 100% EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-[4-[2-бензилокси-3,3,3-трифтор-2-[[[6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]амино]карбамоил]пропокси]-1,1-диметилбутил]карбамата (300 мг, 34%) в виде желтого стекловидного материала. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 711,2339, обнаруженное 712,6 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 6,87 минуты (способ DD LC).

**Стадия 8.** [6-[5-[1-Бензилокси-1-[[4-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-метилпентокси]метил]-2,2,2-трифторэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]-4-метилбензолсульфонат



[001071] В раствор *трет*-бутил-*N*-[4-[2-бензилокси-3,3,3-трифтор-2-[[[6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]амино]карбамоил]пропокси]-1,1-диметилбутил]карбамата (142 мг, 0,1995 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (2,15 мл) добавляли DIPEA (133,56 мг, 0,180 мл, 1,0334 ммоль) с последующим добавлением *p*-TsCl (115 мг, 0,6032 ммоль) и смесь перемешивали в течение 50 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили раствором NH<sub>4</sub>Cl (15 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью NaHCO<sub>3</sub> (20 мл), соевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 40 г) с применением градиента от 0% до 30% EtOAc в гексанах с получением [6-[5-[1-бензилокси-1-[[4-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-метилпентокси]метил]-2,2,2-трифторэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]-4-метилбензолсульфоната (124 мг, 70%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,60 (s, 1H), 8,08 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,41-7,27 (m, 7H), 4,88 (d, *J*=10,8 Гц, 1H), 4,82 (d, *J*=10,8 Гц, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,35-4,28 (m, 2H), 3,57 (t, *J*=6,2 Гц, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,66-1,60 (m, 2H), 1,59-1,52 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,20 (s, 6H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 847,2322, обнаруженное 848,6 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 8,48 минуты (способ DD LC).

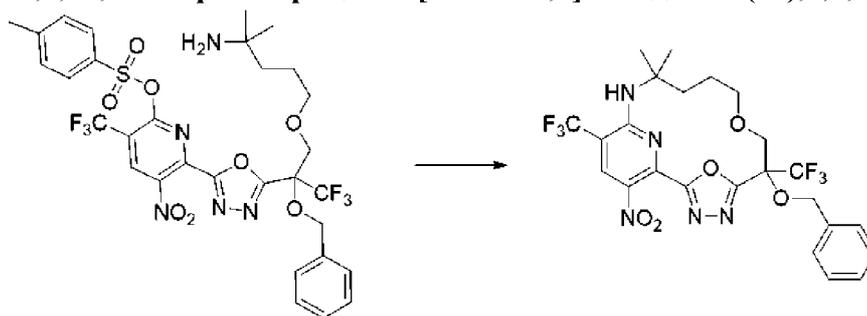
**Стадия 9. [6-[5-[1-[(4-Амино-4-метилпентокси)метил]-1-бензилокси-2,2,2-трифторэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]-4-метилбензолсульфонат**



[001072] В раствор [6-[5-[1-бензилокси-1-[[4-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-метилпентокси]метил]-2,2,2-трифторэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]-4-метилбензолсульфоната (25 мг, 0,0295 ммоль) в DCM добавляли TFA (740 мг, 0,5 мл, 6,4899 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл), гасили с помощью NaHCO<sub>3</sub> (20 мл), промывали соевым раствором (20 мл), высушивали над K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и фильтровали с получением [6-[5-[1-[(4-амино-4-метилпентокси)метил]-1-бензилокси-2,2,2-трифторэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]-4-метилбензолсульфоната (22 мг, 99%), который применяли непосредственно в следующей реакции. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 747,1798, обнаруженное 748,5 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 6,05 минуты (способ DD LC).

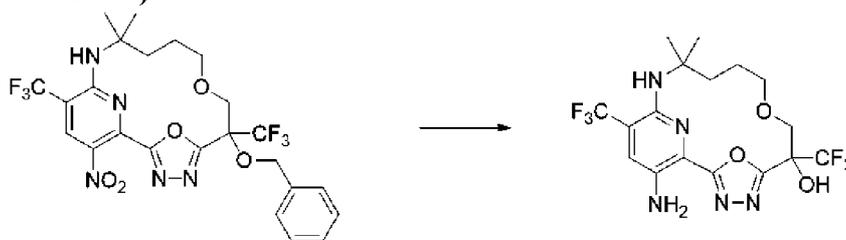
**Стадия 10. 6-Бензилокси-12,12-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-8,19-**

**диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен**



[001073] В раствор [6-[5-[1-[(4-амино-4-метилпентокси)метил]-1-бензилокси-2,2,2-трифторэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]-4-метилбензолсульфоната (22 мг, 0,0294 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DIPEA (74,200 мг, 0,100 мл, 0,5741 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли *in vacuo* и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 20% EtOAc в гексанах с получением 6-бензилокси-12,12-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-8,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаена (8 мг, 45%) в виде маслянистого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,52 (d,  $J=0,7$  Гц, 1H), 7,42-7,25 (m, 5H), 5,56 (s, 1H), 4,94 (d,  $J=11,3$  Гц, 1H), 4,82 (d,  $J=11,3$  Гц, 1H), 4,16 (d,  $J=10,1$  Гц, 1H), 4,08 (dd,  $J=10,1, 1,2$  Гц, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,37-2,27 (m, 1H), 1,64-1,49 (m, 2H), 1,40 (s, 6H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 575,16034, обнаруженное 576,4 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 7,66 минуты (способ DD LC).

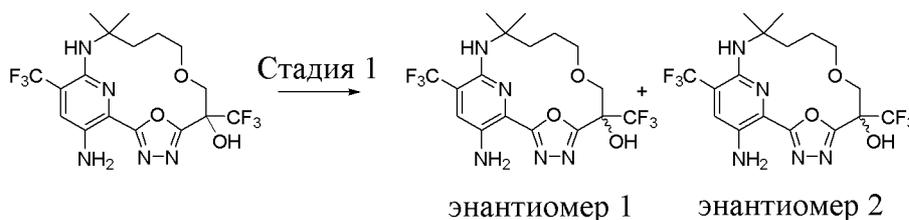
**Стадия 11. 17-Амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-8,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (соединение 196)**



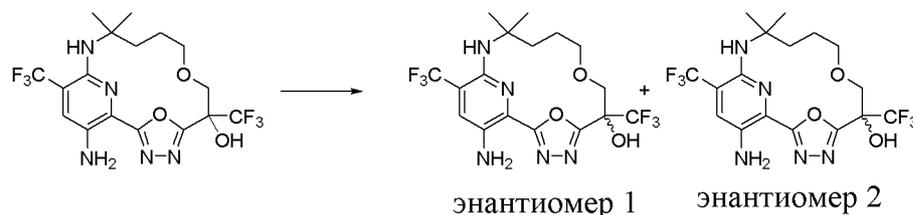
[001074] В раствор 6-бензилокси-12,12-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-8,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаена (10 мг, 0,0174 ммоль) в EtOH (3,1 мл) в атмосфере азота добавляли Pd/C (7 мг, 10% вес/вес, 0,0066 ммоль), затем продували газообразным водородом в течение 1 мин. и перемешивали при 1 атм. газообразного водорода в течение 5,5 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь обратно заполняли азотом и разбавляли с помощью EtOH (20 мл), фильтровали через слой целита и прополаскивали с помощью EtOH (3  $\times$  20 мл) и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью  $\text{C}_{18}$  с обращенной фазой (колонка на 15,5 г) с применением подвижной фазы от 0% до 95% ацетонитрила в воде (0,1% муравьиной кислоты) с получением 17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-8,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (7 мг, 76%)

в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,47 (s, 1H), 4,08 (d,  $J=9,5$  Гц, 1H), 3,87 (d,  $J=9,5$  Гц, 1H), 3,75-3,64 (m, 1H), 3,61-3,49 (m, 1H), 3,07-2,90 (m, 1H), 2,46-2,31 (m, 1H), 1,83-1,60 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  -65,22 (s, 3F), -78,99 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 455,1392, обнаруженное 456,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,19 минуты (способ С LC).

**Пример 109. Получение 17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-8,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 197) и 17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-8,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 198)**



**Стадия 1. 17-Амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-8,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 197) и 17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-8,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 198)**



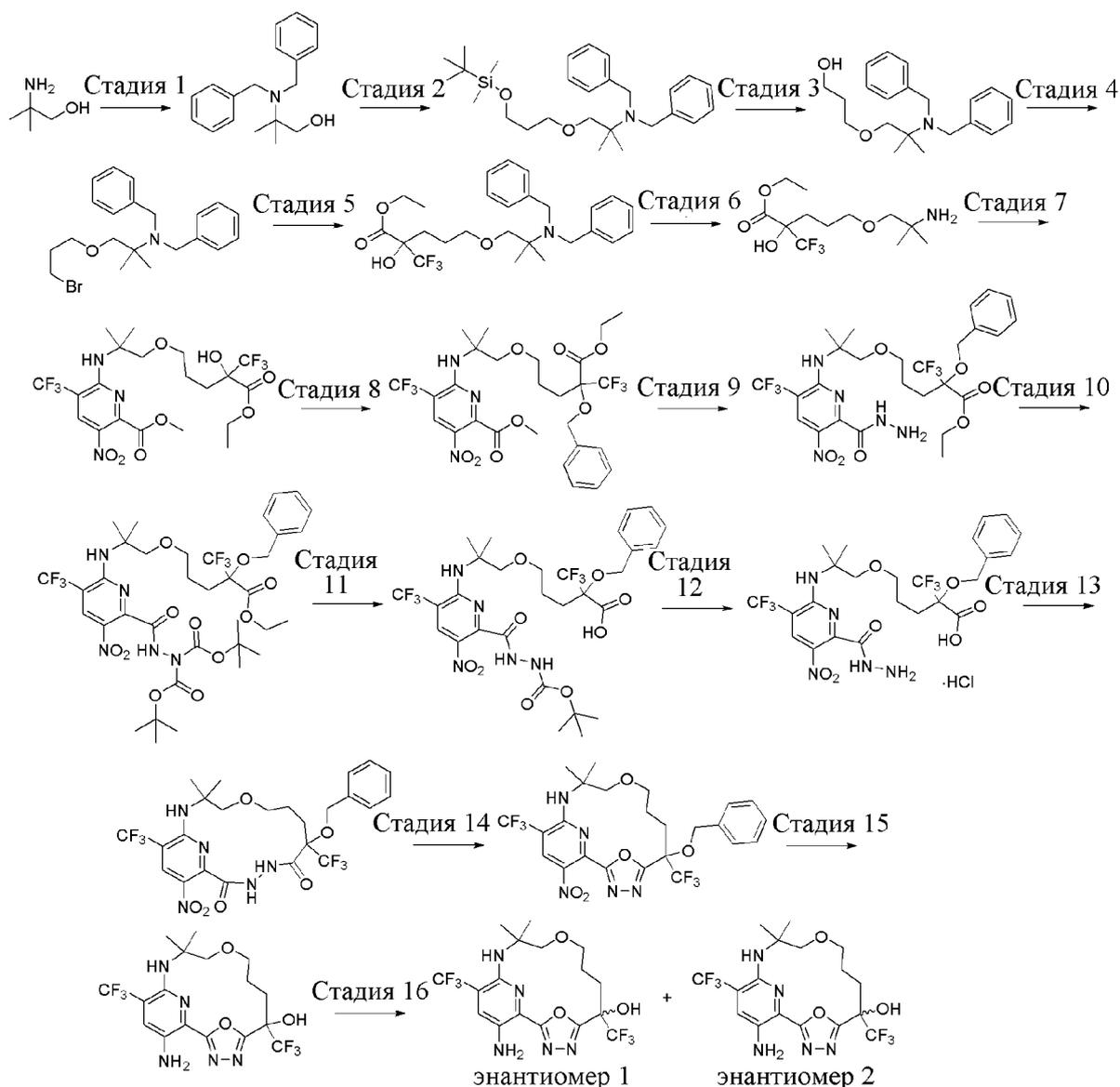
[001075] Очищали рацемический 17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-8,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (10 мг, 0,02196 ммоль) с помощью хиральной SFC с применением колонки AS-H (250 × 10 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Chiral Technologies, и с элюированием с помощью 8% MeOH (+20 mM  $\text{NH}_3$ ) в  $\text{CO}_2$ , что обеспечивало получение двух отдельных энантиомерных продуктов.

[001076] Первый элюируемый энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-8,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (3,3 мг, 65%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,27 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,11 (d,  $J=9,4$  Гц, 2H), 3,85 (dd,  $J=9,5$ , 1,2 Гц, 1H), 3,67 (ddd,  $J=9,3$ , 6,0, 3,2 Гц, 1H), 3,59 (td,  $J=9,6$ , 9,1, 2,8 Гц, 1H), 3,03 (ddd,  $J=13,0$ , 10,6, 4,6 Гц, 1H), 2,27 (ddd,  $J=13,3$ , 10,5, 6,1 Гц, 1H), 1,83-1,71 (m, 1H), 1,67 (dtd,  $J=11,1$ , 6,0, 2,7 Гц, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,32 (s, 3H) ppm. ESI-MS

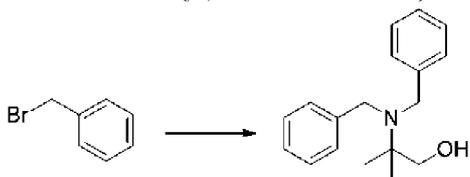
*масса/заряд*: расч. 455,13922, обнаруженное 456,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,85 минуты (способ А LC).

[001077] Второй элюируемый энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-8,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (4,1 мг, 81%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,26 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,11 (d, J=9,5 Гц, 2H), 3,85 (dd, J=9,5, 1,4 Гц, 1H), 3,67 (ddd, J=9,3, 6,1, 3,2 Гц, 1H), 3,59 (td, J=9,4, 9,0, 2,8 Гц, 1H), 3,03 (ddd, J=13,2, 10,7, 4,6 Гц, 1H), 2,27 (ddd, J=13,2, 10,5, 6,1 Гц, 1H), 1,74 (ddd, J=10,4, 6,7, 3,3 Гц, 1H), 1,66 (ddd, J=11,4, 6,1, 3,0 Гц, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,32 (s, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 455,13922, обнаруженное 456,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,85 минуты (способ А LC).

**Пример 110. Получение 17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-10,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 199) и 17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-10,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 200)**



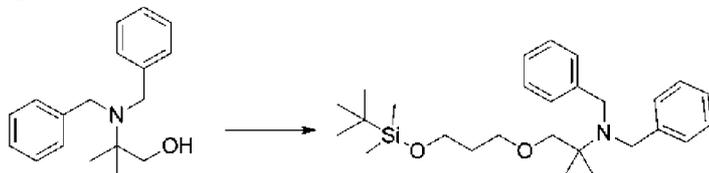
### Стадия 1. 2-(Дибензиламино)-2-метилпропан-1-ол



[001078] В раствор 2-амино-2-метилпропан-1-ола (20,548 г, 22 мл, 230,52 ммоль) в смеси ацетона (250 мл) и воды (50 мл) добавляли карбонат калия (64 г, 463,08 ммоль) с последующим добавлением бромметилбензола (79,200 г, 55 мл, 463,07 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Остаток разделяли между дихлорметаном (400 мл) и водой (500 мл), органический слой собирали, промывали водой (500 мл), солевым раствором (500 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 5% метанола в дихлорметане с получением 2-(дибензиламино)-2-метилпропан-1-ола (34 г, 55%) в виде

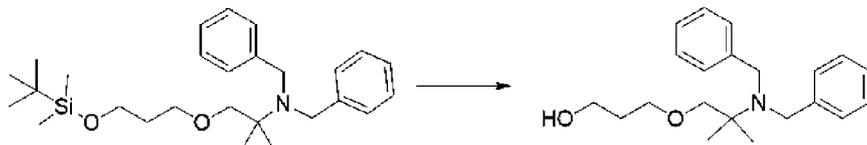
белого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,26 (d,  $J=6,8$  Гц, 4H), 7,17 (t,  $J=7,5$  Гц, 4H), 7,11-7,03 (m, 2H), 4,43 (t,  $J=5,4$  Гц, 1H), 3,75 (s, 4H), 3,37 (d,  $J=5,4$  Гц, 2H), 1,03 (s, 6H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 269,178, обнаруженное 270,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,51 минуты (способ E LC).

**Стадия 2. *N, N*-дибензил-1-[3-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксипропокси]-2-метилпропан-2-амин**



[001079] В раствор 2-(дибензиламино)-2-метилпропан-1-ола (20 г, 74,244 ммоль) в диметилформамиде (105 мл) при 0°C добавляли порциями гидрид натрия (60% вес/вес) (4,1 г, 102,51 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 30 мин. в вышеуказанный раствор добавляли 3-бромпропокси-*трет*-бутилдиметилсилан (24,046 г, 22 мл, 94,949 ммоль). Для разбавления смеси добавляли диметилформамид (21 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили насыщенным раствором хлорида аммония (200 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 200 мл), затем объединенные органические вещества промывали водой (2 × 200 мл) и соевым раствором (200 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 15% этилацетата в гептанах с получением *N, N*-дибензил-1-[3-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксипропокси]-2-метилпропан-2-амин (16,4 г, 50%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,25 (d,  $J=7,1$  Гц, 4H), 7,16 (t,  $J=7,5$  Гц, 4H), 7,11-6,98 (m, 2H), 3,76 (s, 4H), 3,68 (t,  $J=6,4$  Гц, 2H), 3,38 (t,  $J=6,1$  Гц, 2H), 3,34 (s, 2H), 1,69 (quin,  $J=6,2$  Гц, 2H), 1,06 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 0,03 (s, 6H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 441,3063, обнаруженное 442,3 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,17 минуты (способ E LC).

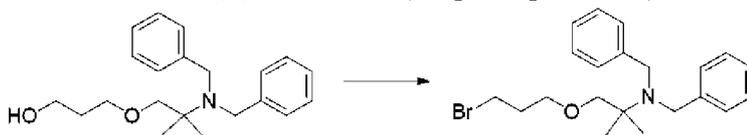
**Стадия 3. 3-[2-(Дибензиламино)-2-метилпропокси]пропан-1-ол**



[001080] В раствор *N, N*-дибензил-1-[3-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксипропокси]-2-метилпропан-2-амин (16,3 г, 36,901 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (163 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (1,0 М в THF) (60 мл, 1 М, 60 ммоль) в атмосфере азота при 0°C. После перемешивания в течение 1 ч. при 0°C холодную баню удаляли. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл) с гашением реакции. После разделения водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (2 × 75 мл). Объединенные органические растворы промывали соевым раствором (100 мл), высушивали над сульфатом натрия,

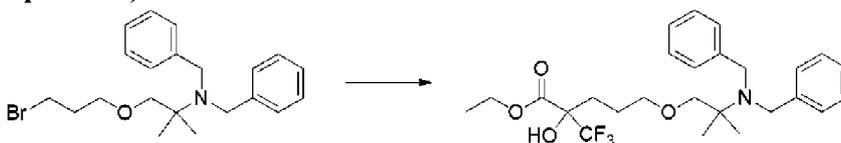
фильтровали, концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 5% до 40% этилацетата в гептанах с получением 3-[2-(дибензиламино)-2-метилпропокси]пропан-1-ола (8,25 г, 68%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,26 (d,  $J=7,1$  Гц, 4H), 7,17 (t,  $J=7,5$  Гц, 4H), 7,10-7,04 (m, 2H), 4,38 (t,  $J=5,0$  Гц, 1H), 3,76 (s, 4H), 3,53-3,45 (m, 2H), 3,38 (t,  $J=6,2$  Гц, 2H), 3,34 (s, 2H), 1,66 (quin,  $J=6,4$  Гц, 2H), 1,06 (s, 6H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 327,2198, обнаруженное 328,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,55 минуты (способ E LC).

#### Стадия 4. *N,N*-Дибензил-1-(3-бромпропокси)-2-метилпропан-2-амин



[001081] В перемешиваемый раствор 3-[2-(дибензиламино)-2-метилпропокси]пропан-1-ола (8,2 г, 25,041 ммоль) в безводном дихлорметане (250 мл) при 0°C последовательно добавляли тетрабромметан (10 г, 30,154 ммоль) и трифенилфосфин (9 г, 34,314 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. и затем в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выпаривали при пониженном давлении и затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 10% этилацетата в гептанах с получением *N,N*-дибензил-1-(3-бромпропокси)-2-метилпропан-2-амина (6,8 г, 70%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,26 (d,  $J=7,1$  Гц, 4H), 7,17 (t,  $J=7,3$  Гц, 4H), 7,11-7,01 (m, 2H), 3,76 (s, 4H), 3,59 (t,  $J=6,5$  Гц, 2H), 3,43 (t,  $J=5,9$  Гц, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,03 (quin,  $J=6,2$  Гц, 2H), 1,07 (s, 6H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 389,1354, обнаруженное 390,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,79 минуты (способ E LC).

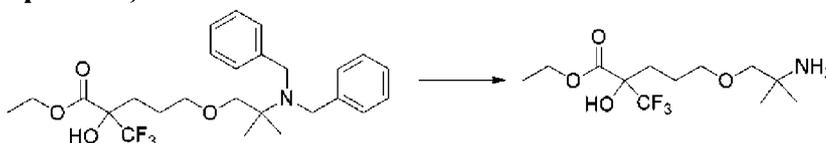
#### Стадия 5. Этил-5-[2-(дибензиламино)-2-метилпропокси]-2-гидрокси-2-(трифторметил)пентаноат



[001082] В высушенную двухгорлую колбу объемом 5 мл, оснащенную обратным холодильником, в атмосфере азота загружали магний (640 мг, 26,332 ммоль) и йод (166 мг, 0,654 ммоль) и перемешивали в чистом виде при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем добавляли по каплям *N,N*-дибензил-1-(3-бромпропокси)-2-метилпропан-2-амин (5,1 г, 13,065 ммоль) в диэтиловом эфире (7,5 мл). Смесь нагревали при 40°C в течение 10 минут и затем при 30°C в течение 1 часа. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли диэтиловый эфир (7,5 мл). Смесь добавляли по каплям в охлажденный раствор этил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноата (2,4377 г, 1,9 мл, 14,332 ммоль) в тетрагидрофуране (51 мл) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 10 минут. Охлаждающую баню со смесью сухой лед-ацетон удаляли. Обеспечивали медленное нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и ее перемешивали в течение 1

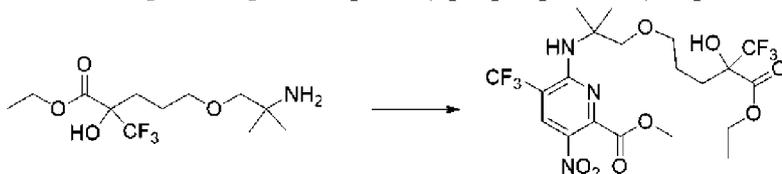
ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и затем ее гасили насыщенным раствором хлорида аммония (250 мл). Полученную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (2 × 250 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (250 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 10% этилацетата в гептанах с получением этил-5-[2-(добензиламино)-2-метилпропокси]-2-гидрокси-2-(трифторметил)пентаноата (3,23 г, 51%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,26 (d, *J*=7,3 Гц, 4H), 7,16 (t, *J*=7,5 Гц, 4H), 7,11-6,99 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,23 (q, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,76 (s, 4H), 3,41-3,25 (m, 4H), 2,08 (td, *J*=12,8, 4,3 Гц, 1H), 1,84 (td, *J*=12,8, 4,4 Гц, 1H), 1,75-1,60 (m, 1H), 1,44-1,30 (m, 1H), 1,21 (t, *J*=7,1 Гц, 3H), 1,05 (s, 6H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -76,77 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 481,244, обнаруженное 482,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,83 минуты (способ E LC).

**Стадия 6. Этил-5-(2-амино-2-метилпропокси)-2-гидрокси-2-(трифторметил)пентаноат**



[001083] Дегазировали раствор этил-5-[2-(добензиламино)-2-метилпропокси]-2-гидрокси-2-(трифторметил)пентаноата (3,4 г, 7,0606 ммоль) в этаноле (102 мл) азотом в течение 15 минут и затем добавляли 20% гидроксид палладия на угле (500 мг, 20% вес/вес, 0,7121 ммоль). Барботировали азот через смесь в течение 10 минут и затем барботировали водород через смесь в течение 15 минут. Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 18 ч. и затем фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением этил-5-(2-амино-2-метилпропокси)-2-гидрокси-2-(трифторметил)пентаноата (2,09 г, 98%) в виде бесцветного густого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,43-4,29 (m, 2H), 3,54-3,42 (m, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,72-2,20 (m, 2H), 2,20-2,04 (m, 2H), 1,96 (ddd, *J*=13,9, 10,6, 5,3 Гц, 1H), 1,78 (ddt, *J*=19,3, 11,1, 5,6 Гц, 1H), 1,55-1,40 (m, 1H), 1,35 (t, *J*=7,1 Гц, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,10 (s, 3H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -78,50 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 301,1501, обнаруженное 302,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,44 минуты (способ E LC).

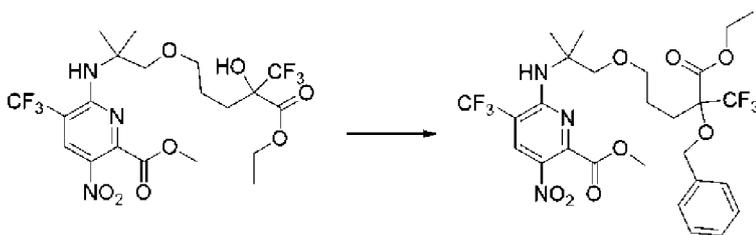
**Стадия 7. Метил-6-[[2-(4-этоксикарбонил-5,5,5-трифтор-4-гидрокси-2-метилпропокси)-1,1-диметилэтил]амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат**



[001084] В перемешиваемый при комнатной температуре раствор метил-6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (1,8 г, 6,3252 ммоль) и этил-5-(2-амино-2-метилпропокси)-2-гидрокси-2-(трифторметил)пентаноата (2,05 г, 6,8038 ммоль) в

ацетонитриле (25 мл) добавляли по каплям диизопропилэтиламин (4,0810 г, 5,5 мл, 31,576 ммоль). Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли путем выпаривания при пониженном давлении, затем разбавляли этилацетатом (100 мл) и переносили в экстракционную воронку с 150 мл воды. Фазы разделяли и затем водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 20% этилацетата в гептанах с получением метил-6-[[2-(4-этоксикарбонил-5,5,5-трифтор-4-гидроксипентокси)-1,1-диметилэтил]амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (3,15 г, 91%) в виде коричневатого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,48 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,22 (q, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,60-3,39 (m, 4H), 2,03-1,87 (m, 1H), 1,78-1,60 (m, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,40-1,30 (m, 1H), 1,20 (t, *J*=7,1 Гц, 3H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -63,57 (s, 3F), -76,95 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 549,1546, обнаруженное 550,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,29 минуты (способ E LC).

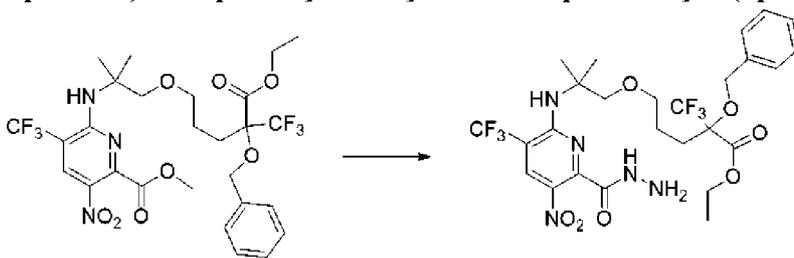
**Стадия 8. Метил-6-[[2-(4-бензилокси-4-этоксикарбонил-5,5,5-трифторпентокси)-1,1-диметилэтил]амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат**



[001085] В раствор метил-6-[[2-(4-этоксикарбонил-5,5,5-трифтор-4-гидроксипентокси)-1,1-диметилэтил]амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (3,1 г, 5,6423 ммоль) в DMF (31 мл) при 0°C добавляли порциями гидрид натрия (460 мг, 11,501 ммоль) в виде 60% дисперсии в минеральном масле, при этом не допускали повышения температуры выше 10°C во время добавления. После перемешивания в течение 30 минут на бане со смесью лед/ледяная вода добавляли по каплям бромметилбензол (1,5818 г, 1,1 мл, 9,2485 ммоль), затем обеспечивали постепенное нагревание реакционной смеси до комнатной температуры на ледяной бане на протяжении 2 ч. Добавляли хлорид аммония (910 мг, 17,012 ммоль) в виде твердого вещества при 0°C. Смесь перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли смесь МТВЕ/гептаны (3:1, 100 мл) с последующим добавлением воды (100 мл). Смесь переносили в экстракционную воронку с промыванием смесью МТВЕ/гептаны (3:1, 100 мл) и водой (100 мл). Органический слой разделяли и водную фазу экстрагировали смесью МТВЕ/гептаны (3:1, 2 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (150 мл) и солевым раствором (2 × 100 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 20% этилацетата в

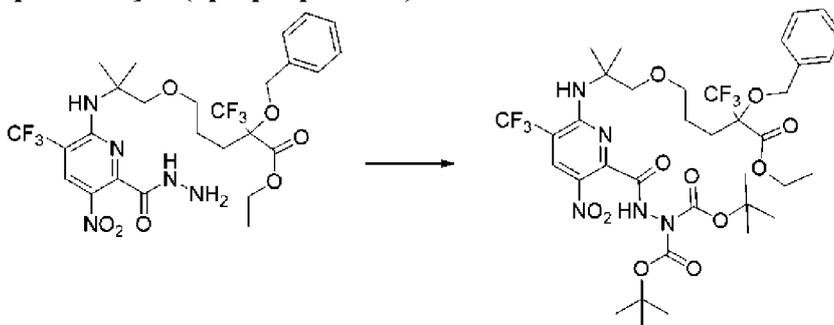
гептанах с получением метил-6-[[2-(4-бензилокси-4-этоксикарбонил-5,5,5-трифторпентокси)-1,1-диметилэтил]амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (3,25 г, 90%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,47 (s, 1H), 7,44-7,26 (m, 5H), 6,45 (s, 1H), 4,70 (d,  $J=10,8$  Гц, 1H), 4,62-4,57 (m, 1H), 4,29 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,58-3,41 (m, 4H), 2,11-1,97 (m, 2H), 1,76-1,63 (m, 1H), 1,62-1,49 (m, 1H), 1,42 (s, 6H), 1,23 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -63,54 (s, 3F), -70,73 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 639,2015, обнаруженное 640,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,58 минуты (способ E LC).

**Стадия 9. Этил-2-бензилокси-5-[2-[[6-(гидразинкарбонил)-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-2-метилпропокси]-2-(трифторметил)пентаноат**



[001086] Растворили метил-6-[[2-(4-бензилокси-4-этоксикарбонил-5,5,5-трифторпентокси)-1,1-диметилэтил]амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (3,2 г, 5,0036 ммоль) в метаноле (60 мл) и затем добавляли моногидрат гидразина (2,0580 г, 2 мл, 41,110 ммоль). Полученную смесь нагревали до 80°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и затем смесь растворяли в этилацетате (50 мл). Полученную смесь промывали водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением этил-2-бензилокси-5-[2-[[6-(гидразинкарбонил)-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-2-метилпропокси]-2-(трифторметил)пентаноата (3,15 г, 98%) в виде коричневатого густого неочищенного масла. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 639,2128, обнаруженное 640,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,29 минуты. Данный материал применяли непосредственно на следующей стадии (способ E LC).

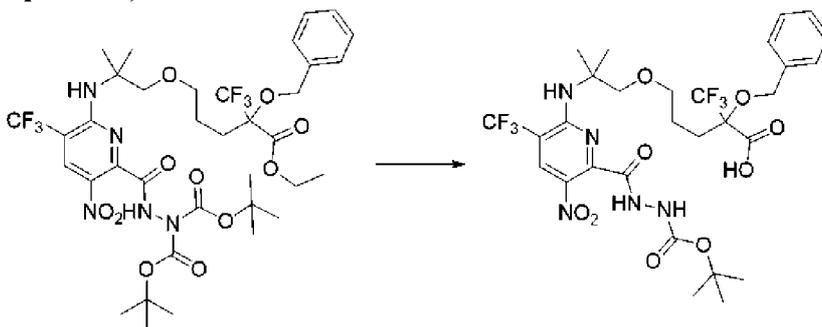
**Стадия 10. Этил-2-бензилокси-5-[2-[[6-[[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]карбамоил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-2-метилпропокси]-2-(трифторметил)пентаноат**



[001087] В смесь этил-2-бензилокси-5-[2-[[6-(гидразинкарбонил)-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-2-метилпропокси]-2-(трифторметил)пентаноата (3,1 г,

4,8472 ммоль) и *трет*-бутоксикарбонил-*трет*-бутилкарбоната (2,65 г, 12,142 ммоль) в дихлорметане (110 мл) добавляли диизопропилэтиламин (1,5582 г, 2,1 мл, 12,056 ммоль) с последующим добавлением 4-(диметиламино)пиридина (60 мг, 0,4911 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь растворяли в дихлорметане и предварительно адсорбировали на силикагеле при пониженном давлении. При очистке с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 15% этилацетата в гептанах получали этил-2-бензилокси-5-[2-[[6-[[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]карбамоил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-2-метилпропокси]-2-(трифторметил)пентаноат (2,16 г, 53%) в виде коричневатого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,55 (s, 1H), 7,53-7,19 (m, 5H), 6,47 (br. s., 1H), 4,75-4,67 (m, 1H), 4,64-4,54 (m, 1H), 4,28 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,58-3,39 (m, 4H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,76-1,52 (m, 3H), 1,48 (s, 18H), 1,41 (s, 6H), 1,24-1,21 (m, 3H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -63,15 (br. s., 3F), -70,64 до -70,77 (m, 3F) ppm; ESI-MS *масса/заряд*: расч. 839,3176, обнаруженное 784,3 ( $\text{M}-55$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 4,62 минуты (способ ВВ LC).

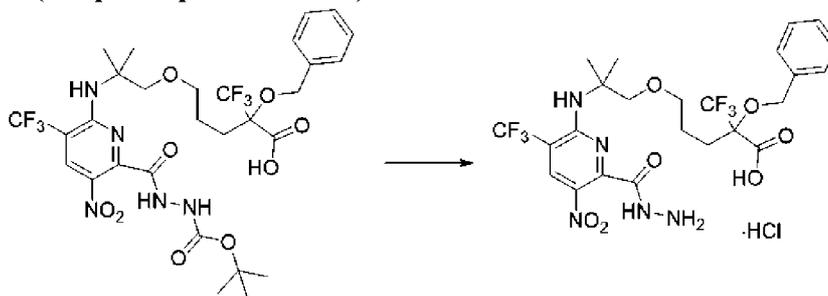
**Стадия 11. 2-Бензилокси-5-[2-[[6-[(*трет*-бутоксикарбониламино)карбамоил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-2-метилпропокси]-2-(трифторметил)пентановая кислота**



[001088] Добавляли раствор гидроксида натрия (300 мг, 7,5005 ммоль) в воде (10 мл) в раствор этил-2-бензилокси-5-[2-[[6-[[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]карбамоил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-2-метилпропокси]-2-(трифторметил)пентаноата (2,1 г, 2,4596 ммоль) в метаноле (40 мл). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с удалением метанола и неочищенный материал разбавляли в воде (75 мл) и затем промывали гептанами (75 мл) и с помощью МТВЕ (75 мл). Водный раствор подкисляли до pH=2 с помощью 3 н. водного раствора хлористоводородной кислоты. Водную смесь экстрагировали дихлорметаном (4 × 50 мл) и объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия. Раствор фильтровали и концентрировали с получением 2-бензилокси-5-[2-[[6-[[*трет*-бутоксикарбониламино]карбамоил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-2-метилпропокси]-2-(трифторметил)пентановой кислоты (1,58 г, 90%) в виде коричневатого масла. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 711,2339, обнаруженное 656,1 ( $\text{M}-55$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,23 минуты (способ E LC).

**Стадия 12. 2-Бензилокси-5-[2-[[6-(гидразинкарбонил)-5-нитро-3-**

**(трифторметил)-2-пиридил]амино]-2-метилпропокси]-2-(трифторметил)пентановая кислота (гидрохлоридная соль)**



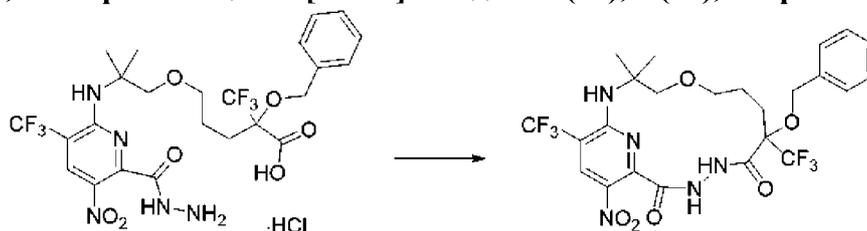
[001089]

Растворяли

2-бензилокси-5-[2-[[6-(*tert*-

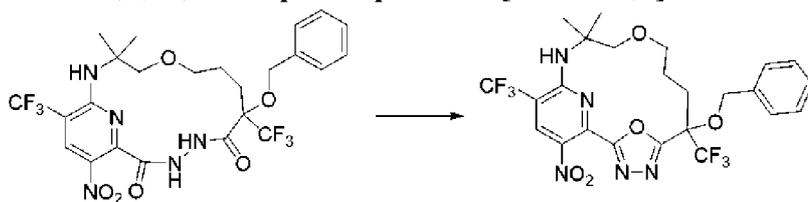
бутоксикарбониламино)карбамоил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-2-метилпропокси]-2-(трифторметил)пентановую кислоту (350 мг, 0,4918 ммоль) в диоксане (9 мл) и затем добавляли по каплям хлористоводородную кислоту (3,5 мл, 4 М в диоксане, 14 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением 2-бензилокси-5-[2-[[6-(гидразинкарбонил)-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-2-метилпропокси]-2-(трифторметил)пентановой кислоты (гидрохлоридной соли) (318 мг, 100%) в виде неочищенной светло-желтой пены. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 611,1815, обнаруженное 612,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,88 минуты (способ Z LC). Данный материал применяли непосредственно на следующей стадии.

**Стадия 13. 9-Бензилокси-3,3-диметил-15-нитро-9,17-бис(трифторметил)-5-окса-2,11,12,18-тетраазабицикло[12.3.1]октадека-1(17),14(18),15-триен-10,13-дион**



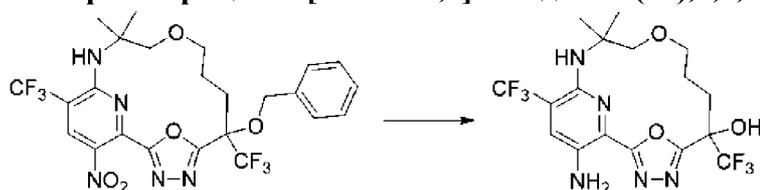
[001090] В перемешиваемый при комнатной температуре раствор 2-бензилокси-5-[2-[[6-(гидразинкарбонил)-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-2-метилпропокси]-2-(трифторметил)пентановой кислоты (гидрохлоридной соли) (360 мг, 0,5556 ммоль) в диметилформамиде (DMF) (200 мл) добавляли BOP (300 мг, 0,6783 ммоль) и HOBT (115 мг, 0,8511 ммоль) с последующим добавлением диизопропилэтиламина (371 мг, 0,5 мл, 2,8706 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель удаляли в вакууме при 50°C. Остаток загружали в сухом виде на силикагель и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 25% этилацетата в дихлорметане с получением 9-бензилокси-3,3-диметил-15-нитро-9,17-бис(трифторметил)-5-окса-2,11,12,18-тетраазабицикло[12.3.1]октадека-1(17),14(18),15-триен-10,13-диона (92 мг, 28%) в виде прозрачного густого масла. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 593,1709, обнаруженное 594,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,94 минуты (способ Z LC).

**Стадия 14. 6-Бензилокси-12,12-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-10,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен**



[001091] В раствор 9-бензилокси-3,3-диметил-15-нитро-9,17-бис(трифторметил)-5-окса-2,11,12,18-тетраазабицикло[12.3.1]октадека-1(17),14(18),15-триен-10,13-диона (90 мг, 0,1516 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (148,40 мг, 200 мкл, 1,1482 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) при комнатной температуре добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (40 мг, 0,2098 ммоль). Затем смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 2 ч. при данной температуре. Затем реакционную смесь охлаждали и концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (25 мл). Данный раствор промывали 5% водным раствором бикарбоната натрия (2 × 25 мл) и соевым раствором (25 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Летучие вещества удаляли путем выпаривания при пониженном давлении. Остаток загружали в сухом виде на силикагель и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 15% этилацетата в гептанах с получением 6-бензилокси-12,12-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-10,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаена (47 мг, 54%) в виде прозрачного густого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,46 (s, 1H), 7,34-7,18 (m, 5H), 5,39 (br. s., 1H), 5,13 (d, *J*=11,0 Гц, 1H), 4,89 (d, *J*=11,2 Гц, 1H), 4,01 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 3,56-3,44 (m, 3H), 2,56-2,32 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,46 (s, 3H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -63,91 (s, 3F), -73,26 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 575,1603, обнаруженное 576,0 (M+)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,14 минуты (способ Z LC).

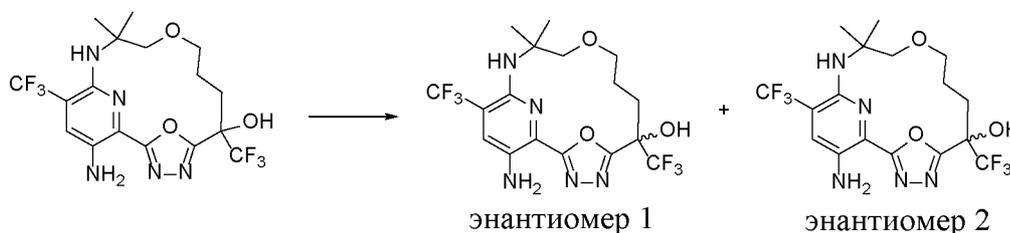
**Стадия 15. 17-Амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-10,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол**



[001092] Растворяли 6-бензилокси-12,12-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-10,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен (52 мг, 0,0904 ммоль) в метаноле (3 мл). Смесь барботировали азотом в течение 5 мин. и затем добавляли палладий на угле (35 мг, 5% вес/вес, 0,0164 ммоль). Полученную смесь барботировали в атмосфере водорода в течение 5 мин. и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали с применением микрофильтра в шприце с промыванием метанолом (10 мл) и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении.

Остаток снова солюбилизировали в метаноле (3 мл). Барботировали азот через смесь в течение 5 минут и затем добавляли палладий на угле (35 мг, 5% вес/вес, 0,0164 ммоль). Затем через смесь барботировали водород из баллона в течение 5 минут и реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали с применением микрофильтра в шприце с промыванием метанолом (5 мл) и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гептанах с последующей хроматографией с обращенной фазой с элюированием от 0% до 70% ацетонитрила в 0,1% водном растворе  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  с получением 17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-10,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (25 мг, 60%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,49 (s, 1H), 4,66 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 3,75-3,57 (m, 2H), 3,38 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 2,70-2,55 (m, 1H), 2,20 (td,  $J=13,0, 5,6$  Гц, 1H), 1,90-1,76 (m, 1H), 1,75-1,64 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,41 (s, 3H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  -65,19 (s, 3F), -81,21 (br. s., 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 455,1392, обнаруженное 456,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,52 минуты (способ ВВ LC).

**Стадия 16. 17-Амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-10,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 199) и 17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-10,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 200)**



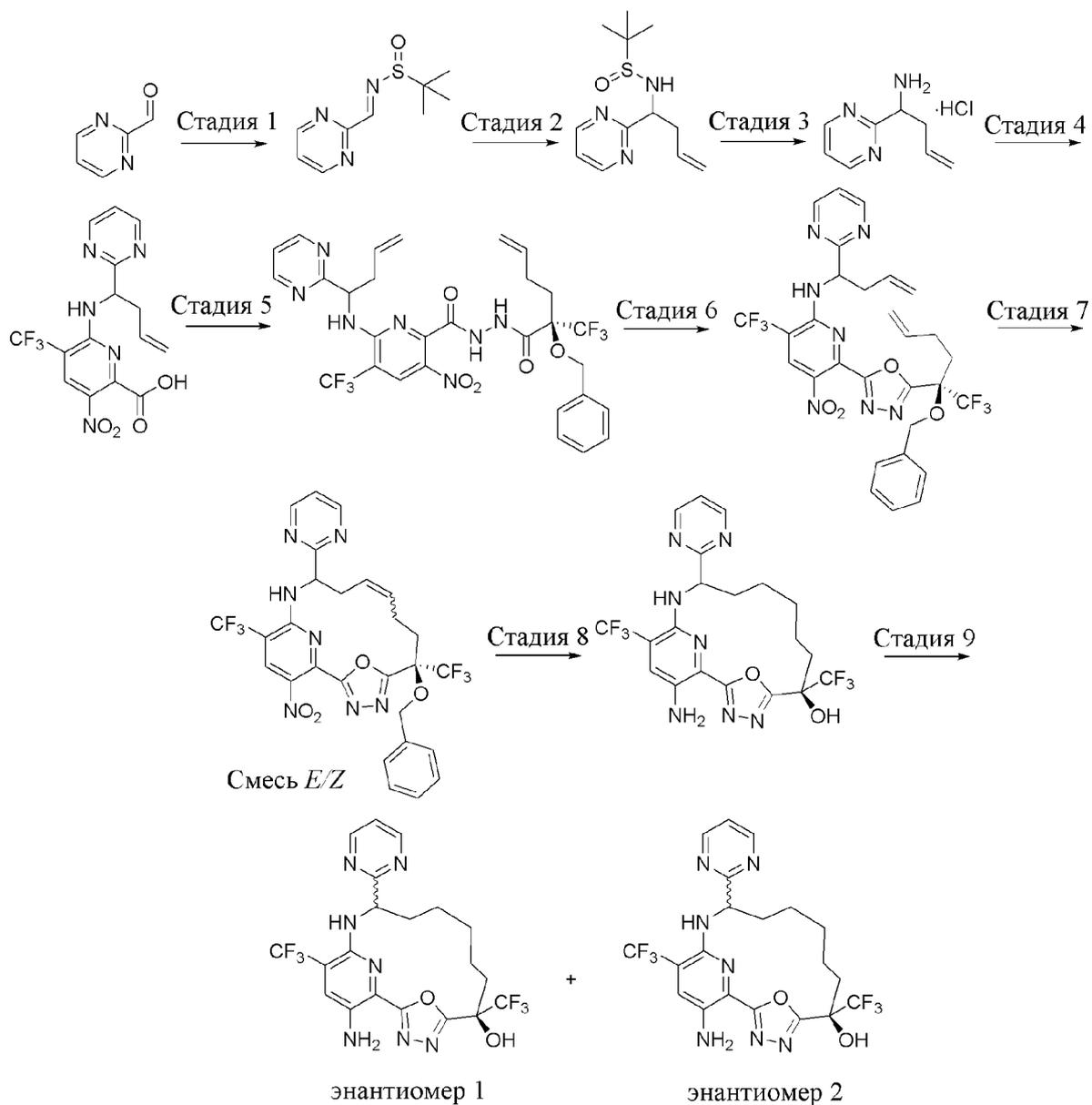
[001093] Очищали рацемический 17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-10,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (13,0 мг, 0,02855 ммоль) с помощью хиральной SFC с нормальной фазой с применением колонки ChiralPak AS (250 × 10 мм; 5 мкм) при 50°C с элюированием с помощью 8% MeOH (+20 mM  $\text{NH}_3$ ) в  $\text{CO}_2$  при потоке 10 мл/мин. (концентрация образца составляла 20,6 мг/мл в метаноле, объем введения=70 мкл с давлением на выходе, составляющим 152 бар, и длиной волны обнаружения, составляющей 229 нм), что обеспечивало разделение двух отдельных энантиомеров.

Первый элюируемый энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-10,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (4,6 мг, 70%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,27 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,67 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,71 (ddd,  $J=12,2, 9,5, 4,4$  Гц, 1H), 3,54 (dt,  $J=12,3, 3,8$  Гц, 1H), 3,20

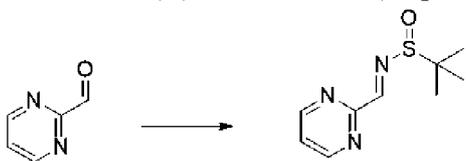
(d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 2,76-2,64 (m, 1H), 2,27-2,15 (m, 1H), 1,73 (ddt,  $J=14,9, 10,3, 4,5$  Гц, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,40 (s, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 455,13922, обнаруженное 456,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,63 минуты (способ A LC).

[001094] Второй элюируемый энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, 17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-10,19-диокса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (4,2 мг, 64%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,27 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,66 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,71 (ddd,  $J=12,3, 9,8, 4,3$  Гц, 1H), 3,54 (dt,  $J=12,3, 3,8$  Гц, 1H), 3,20 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 2,76-2,64 (m, 1H), 2,27-2,15 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,40 (s, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 455,13922, обнаруженное 456,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,64 минуты (способ A LC).

**Пример 111. Получение (6R)-17-амино-12-пиримидин-2-ил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 201) и (6R)-17-амино-12-пиримидин-2-ил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 202)**



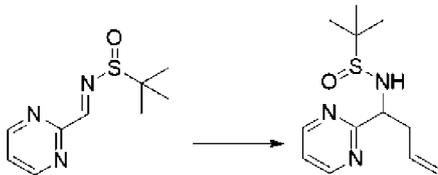
### Стадия 1. (*E*)-2-Метил-*N*-(пиридин-2-илметил)пропан-2-сульфинамид



[001095] Нагревали смесь пиридин-2-карбальдегида (10 г, 92,509 ммоль), 2-метилпропан-2-сульфинамида (11,3 г, 93,234 ммоль) и бисульфата калия (13 г, 95,470 ммоль) в толуоле (50 мл) при 50°C в течение ночи. После декантирования раствора твердый остаток 3 раза промывали дихлорметаном, промывочные жидкости объединяли с декантированным раствором и растворители выпаривали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в дихлорметане с получением (*E*)-2-метил-*N*-(пиридин-2-илметил)пропан-2-сульфинамида (7,85 г, 40%) в виде грязно-белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,93 (d,  $J=4,9$  Гц, 2H), 8,72 (s, 1H), 7,38 (t,  $J=4,9$  Гц, 1H), 1,30

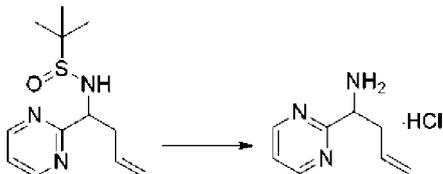
(s, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 211,0779, обнаруженное 212,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,31 минуты (способ Z LC).

### Стадия 2. 2-Метил-*N*-(1-пиримидин-2-илбут-3-енил)пропан-2-сульфинамид



[001096] В охлажденный раствор (*E*)-2-метил-*N*-(пиримидин-2-илметил)пропан-2-сульфинамида (2 г, 9,4659 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям триметилалюминий (14 мл, 2 М, 28 ммоль) в гептанах. Смесь перемешивали в течение 10 минут при  $-78^{\circ}\text{C}$  и затем добавляли по каплям аллил(бром)магний (14 мл, 1 М в диэтиловом эфире, 14 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при  $-78^{\circ}\text{C}$ , пока не наблюдали полное поглощение исходного материала посредством анализа с помощью HPLC. Реакцию медленно гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (150 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Холодную баню удаляли и затем смесь потом тщательно перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 100$  мл), промывали соевым раствором (200 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 5% метанола в дихлорметане с получением 2-метил-*N*-(1-пиримидин-2-илбут-3-енил)пропан-2-сульфинамида (1,67 г, 70%) в виде светло-желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,71 (d,  $J=4,9$  Гц, 2H), 7,18 (t,  $J=4,9$  Гц, 1H), 5,74 (ddt,  $J=17,0, 10,3, 7,0$  Гц, 1H), 5,10-4,99 (m, 2H), 4,96 (br d,  $J=7,3$  Гц, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 2,84-2,59 (m, 2H), 1,29 (s, 9H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 253,1249, обнаруженное 254,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,49 минуты (способ Z LC).

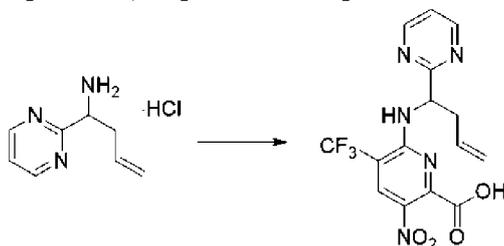
### Стадия 3. 1-Пиримидин-2-илбут-3-ен-1-амин (гидрохлоридная соль)



[001097] В раствор 2-метил-*N*-(1-пиримидин-2-илбут-3-енил)пропан-2-сульфинамида (2 г, 7,8938 ммоль) в метаноле (19 мл) добавляли по каплям хлороводородную кислоту (19 мл, 2 М в диэтиловом эфире, 38 ммоль) при комнатной температуре и затем полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Смесь охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$ , затем добавляли диэтиловый эфир (75 мл) и полученную розовую суспензию перемешивали при данной температуре в течение 30 минут. Полученный осадок фильтровали и промывали диэтиловым эфиром (50 мл) с получением 1-пиримидин-2-илбут-3-ен-1-амина (гидрохлоридной соли) (1,45 г, 96%) в виде розоватого порошка.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,89 (d,  $J=5,1$  Гц, 2H), 8,87-8,74 (m, 3H), 7,53 (t,  $J=4,9$  Гц, 1H), 5,71 (ddt,  $J=17,0, 10,1, 7,1$  Гц, 1H), 5,08-4,96 (m, 2H), 4,53-4,37

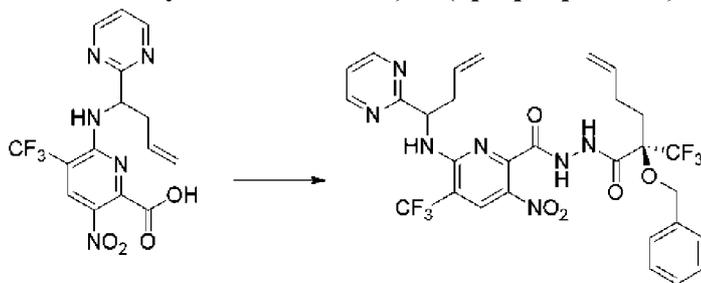
(m, 1H), 2,87-2,66 (m, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 149,0953, обнаруженное 150,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,74 минуты (способ ВВ LC).

**Стадия 4. 3-Нитро-6-(1-пиримидин-2-илбут-3-ениламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота**



[001098] В реакционном флаконе смешивали метил-6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (270 мг, 0,9488 ммоль) с 1-пиримидин-2-илбут-3-ен-1-амином (гидрохлоридной солью) (253 мг, 1,139 ммоль) и DIEA (785 мкл, 4,507 ммоль) в ацетонитриле (7,8 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч., затем растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×), с последующим промыванием солевым раствором. Органический слой выделяли, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 10% до 60% этилацетата в гексанах с получением серого твердого вещества. Данное серое твердое вещество растворяли в THF (4,8 мл), MeOH (4,8 мл) и воде (2,4 мл) и добавляли LiOH (340,8 мг, 14,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., затем выпаривали до сухого состояния. Твердый остаток подкисляли с помощью 1 н. HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой выделяли, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали путем перекристаллизации из смеси этилацетат/гексаны с получением 3-нитро-6-(1-пиримидин-2-илбут-3-ениламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (203 мг, 47%) в виде бежевого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 383,08414, обнаруженное 384,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,55 минуты (способ S LC).

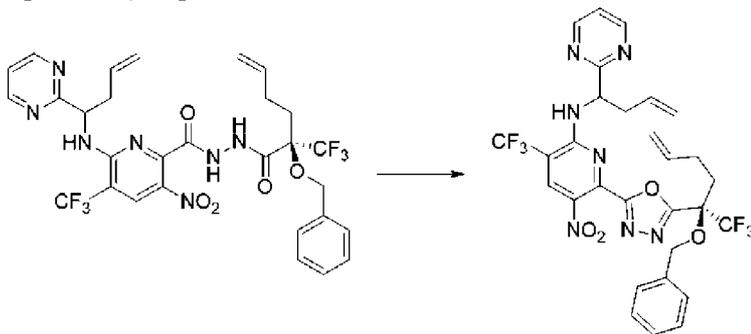
**Стадия 5. N'-[(2R)-2-Бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-3-нитро-6-(1-пиримидин-2-илбут-3-ениламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразид**



[001099] Охлаждали раствор 3-нитро-6-(1-пиримидин-2-илбут-3-ениламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (202 мг, 0,4691 ммоль) и (2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразида (184 мг, 0,5886 ммоль) в DMF (5 мл) на

ледяной бане и последовательно обрабатывали с помощью HATU (255 мг, 0,6706 ммоль) и DIPEA (140,98 мг, 0,19 мл, 1,0908 ммоль). Через 5 минут ледяную баню убрали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. Реакционную смесь переносили в делительную воронку объемом 125 мл с водой (50 мл) и водную смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 × 25 мл), затем солевым раствором (25 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 50% этилацетата в гептанах с получением *N'*-[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-3-нитро-6-(1-пиримидин-2-илбут-3-ениламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (215 мг, 63%) в виде желтого масла и ~1:1 смеси диастереомеров. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,57 (d, *J*=17,1 Гц, 1H), 9,41-9,16 (m, 1H), 8,73 (dd, *J*=4,9, 2,7 Гц, 2H), 8,21 (d, *J*=6,6 Гц, 1H), 7,48-7,31 (m, 5H), 7,23 (t, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,03-6,86 (m, 1H), 5,84 (ddt, *J*=16,9, 10,4, 6,1 Гц, 1H), 5,70 (ddt, *J*=17,3, 9,8, 7,2 Гц, 1H), 5,57-5,43 (m, 1H), 5,16-5,00 (m, 4H), 4,88-4,81 (m, 1H), 4,77-4,71 (m, 1H), 2,99-2,86 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,51-2,35 (m, 1H), 2,32-2,16 (m, 3H) ppm. Время удерживания: 2,4 минуты (способ E LC).

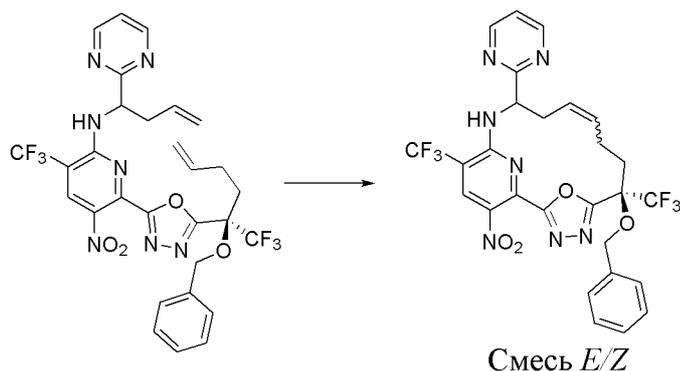
**Стадия 6. 6-[5-[(1*R*)-1-Бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-*N*-(1-пиримидин-2-илбут-3-енил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амин**



[001100] Нагревали раствор *N'*-[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-3-нитро-6-(1-пиримидин-2-илбут-3-ениламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (215 мг, 0,2969 ммоль) и DIPEA (133,56 мг, 0,18 мл, 1,0334 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) на масляной бане, установленной на уровне 60°C, и обрабатывали тозилхлоридом (70 мг, 0,3672 ммоль). Через 90 минут реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части ацетонитрила. Переносили в делительную воронку объемом 125 мл, содержащую насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл), и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 50% этилацетата в гептанах с получением 6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-*N*-(1-пиримидин-2-илбут-3-енил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (176 мг, 85%) в виде

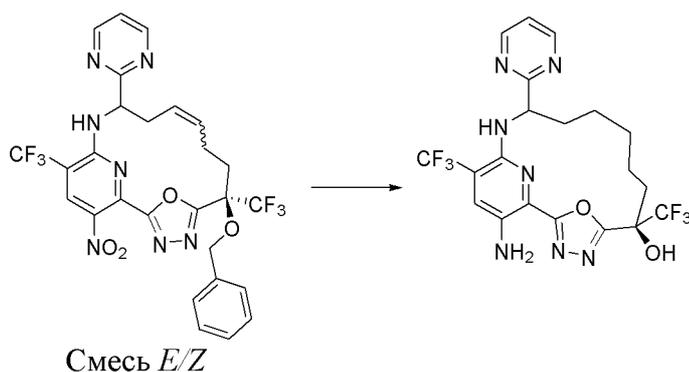
густого масла янтарного цвета и ~1:1 смеси диастереомеров.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,75 (d,  $J=4,9$  Гц, 2H), 8,60 (s, 1H), 7,66 (br. s., 1H), 7,45-7,28 (m, 5H), 7,25 (td,  $J=4,9$ , 1,0 Гц, 1H), 5,88-5,76 (m, 1H), 5,72-5,65 (m, 1H), 5,58 (ddtd,  $J=17,1$ , 9,9, 7,4, 2,3 Гц, 1H), 5,10 (dt,  $J=17,1$ , 1,5 Гц, 1H), 5,05-4,92 (m, 3H), 4,83 (dd,  $J=10,6$ , 6,2 Гц, 1H), 4,67 (dd,  $J=10,5$ , 4,9 Гц, 1H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,59-2,22 (m, 4H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 649,1872, обнаруженное 650,2 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 4,16 минуты (способ ВВ LC).

**Стадия 7. (6R)-6-Бензилокси-17-нитро-12-пиримидин-2-ил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен (смесь E/Z)**



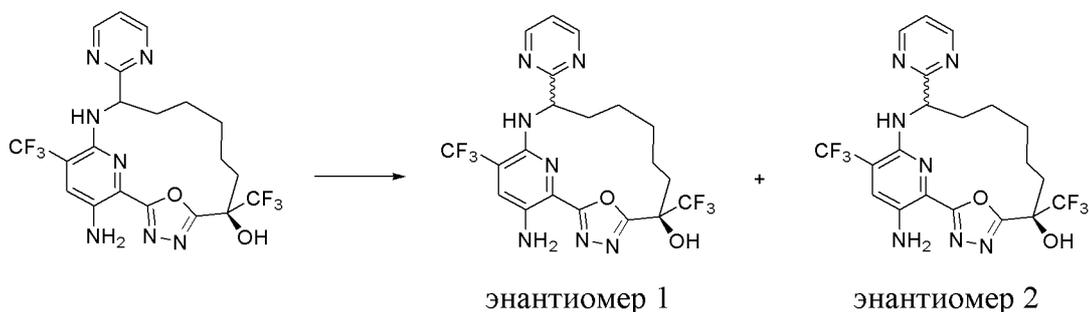
[001101] В трехгорлую колбу объемом 100 мл, оснащенную обратным холодильником (с переходником в верхней части, который присоединен с помощью трубки к стеклянному аэратору), загружали дихлорэтан (40 мл) и продували газообразным азотом при нагревании на масляной бане, установленной на уровне 50°C, в течение периода от 45 до 60 минут. Добавляли катализатор Чжана 1В (22 мг, 0,0300 ммоль), перемешивали в течение 5 минут, затем добавляли раствор 6-[5-[(1R)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-N-(1-пиримидин-2-илбут-3-енил)-3-(трифторметил)пиримидин-2-амин (84 мг, 0,1199 ммоль) в дихлорэтано (5 мл) в течение периода, составляющего ~5 минут. Нагревание увеличивали до 83°C (температура масляной бани) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при продолжении барботирования газообразным азотом. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасили с помощью DMSO (3 капли) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток непосредственно адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 50% этилацетата в гептанах с получением (6R)-6-бензилокси-17-нитро-12-пиримидин-2-ил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаена (смеси E/Z) (39 мг, 49%) в виде янтарного масла. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 621,1559, обнаруженное 622,2 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 4,0 минуты (способ ВВ LC).

**Стадия 8. (6R)-17-Амино-12-пиримидин-2-ил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол**



[001102] (6*R*)-6-Бензилокси-17-нитро-12-пиримидин-2-ил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12.5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен (смесь *E/Z*) (32 мг, 0,0477 ммоль) растворяли в безводном метаноле (3 мл). Барботировали азот через смесь в течение 5 минут и затем добавляли палладий на угле (35 мг, 5% вес/вес, 0,0164 ммоль). Затем барботировали водород в смесь с применением баллона в течение 5 минут и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи. Смесь фильтровали с применением нейлонового фильтра 0,45 микрон (в шприце) при промывании метанолом (2 × 0,4 мл). Фильтрат концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении с получением (6*R*)-17-амино-12-пиримидин-2-ил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12.5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (30 мг, 86%, чистота 69%) в виде темно-желтого масла. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 503,1504, обнаруженное 503,9 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,13 минуты (способ С LC).

**Стадия 9. (6*R*)-17-Амино-12-пиримидин-2-ил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12.5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 201) и (6*R*)-17-амино-12-пиримидин-2-ил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12.5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 202)**



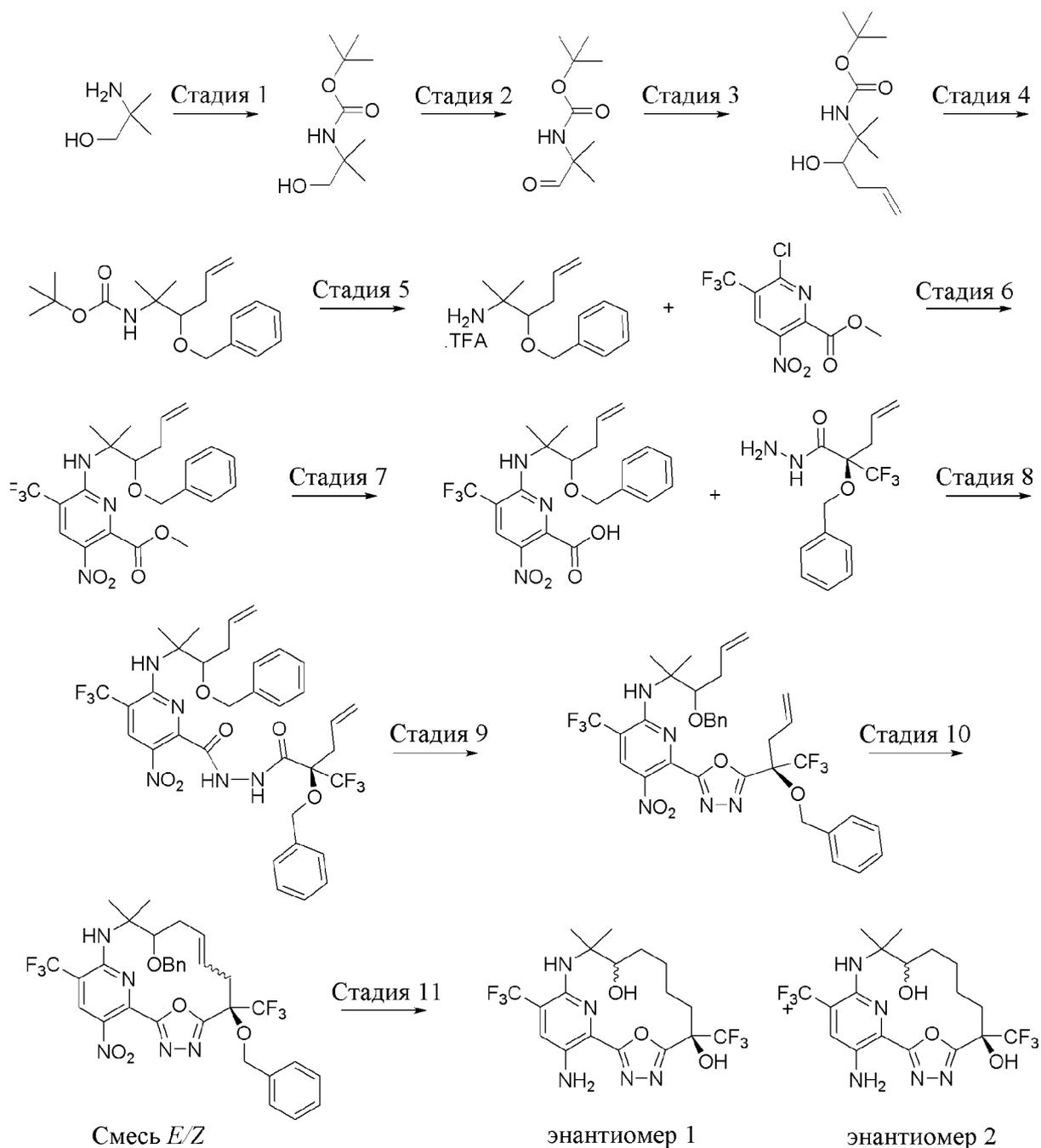
[001103] Рацемический (6*R*)-17-амино-12-пиримидин-2-ил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12.5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (45 мг, 0,0614 ммоль, чистота 69%) непосредственно адсорбировали на силикагеле и очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 50% этилацетата в гептанах с получением 28 мг материала, обогащенного до чистоты 89%. Данный материал

затем адсорбировали на силикагеле и снова очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гептанах с получением 19,5 мг материала, обогащенного до чистоты 95,9%. Данную диастереомерную смесь подвергали разделению посредством SFC с применением колонки Lux Cellulose 1, (150 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм) при 40°C при элюировании с 20% MeOH в CO<sub>2</sub>, скорость потока: 75 мл/мин., объем введения: 1500 мкл, давление: 100 бар, длина волны: 210 нм, что обеспечивало получение двух отдельных энантиомерных продуктов.

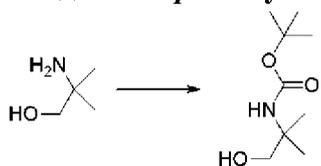
[001104] Элюируемый первым энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, (6*R*)-17-амино-12-пиримидин-2-ил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (4 мг, 12%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 8,82 (d, *J*=4,9 Гц, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (t, *J*=5,0 Гц, 1H), 6,22 (d, *J*=5,4 Гц, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,02-4,95 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,71-1,31 (m, 7H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*6) δ -62,80 (s, 3F), -76,54 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 503,1504, обнаруженное 504,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,17 минуты (способ С LC).

[001105] Элюируемый вторым энантиомер выделяли в виде желтого твердого вещества, (6*R*)-17-амино-12-пиримидин-2-ил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (3,5 мг, 11%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 8,82 (d, *J*=4,9 Гц, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (t, *J*=4,9 Гц, 1H), 6,27 (d, *J*=4,4 Гц, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,91-4,84 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,24-2,13 (m, 1H), 2,12-1,99 (m, 1H), 1,74-1,47 (m, 5H), 1,46-1,25 (m, 2H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*6) δ -62,81 (s, 3F), -79,02 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 503,1504, обнаруженное 504,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,12 минуты (способ С LC).

**Пример 112. Получение (6*R*)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,11-диола (энантиомера 1) (соединения 203) и (6*R*)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,11-диола (энантиомера 2) (соединения 204)**



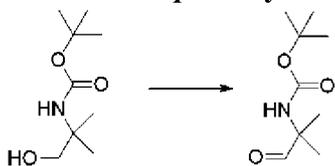
### Стадия 1. *tert*-Бутил-*N*-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)карбамат



[001106] В раствор 2-амино-2-метилпропан-1-ола (13,45 г, 16 мл, 135,8 ммоль) и триэтиламина (13,794 г, 19 мл, 136,32 ммоль) в дихлорметане (70 мл) добавляли ди-*tert*-бутилдикарбонат (27 г, 123,71 ммоль) на протяжении 10 мин. и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли 10% водным раствором лимонной кислоты (200 мл) с последующим экстрагированием этилацетатом (2 × 100 мл). Органический слой промывали

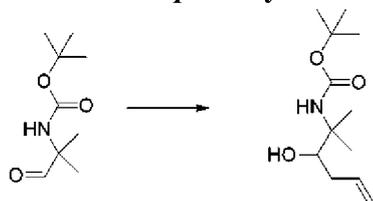
водой (150 мл) и соевым раствором (150 мл), затем высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-*N*-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)карбамата (19,5 г, 83%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  4,71 (br s, 1H), 4,27-3,96 (m, 1H), 3,57 (d,  $J=5,4$  Гц, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,25 (s, 6H) ppm.

**Стадия 2. *трет*-Бутил-*N*-(1,1-диметил-2-оксо-этил)карбамат**



[001107] Раствор *трет*-бутил-*N*-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)карбамата (5 г, 26,42 ммоль) в DMSO (80 мл) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (8,02 г, 11,05 мл, 79,26 ммоль) обрабатывали с помощью раствора комплекса триоксида серы и пиридина (12,62 г, 6,573 мл, 79,26 ммоль) в DMSO (66 мл). Реакционной смеси затем обеспечивали перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч., затем выливали в  $\text{Et}_2\text{O}$ . Органические вещества промывали 10% раствором лимонной кислоты, насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и соевым раствором. Затем органические вещества высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-*N*-(1,1-диметил-2-оксоэтил)карбамата (6,0269 г) в виде твердого вещества, которое переносили непосредственно на следующую стадию.

**Стадия 3. *трет*-Бутил-*N*-(2-гидрокси-1,1-диметилпент-4-енил)карбамат**



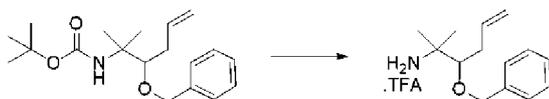
[001108] Раствор *трет*-бутил-*N*-(1,1-диметил-2-оксоэтил)карбамата (1 г, 5,3409 ммоль) охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  и обрабатывали по каплям с помощью хлорида аллилмагния (5,4 мл 2 М, 10,8 ммоль) на протяжении 5 минут и затем выдерживали при данной температуре в течение дополнительных 5 минут. Баню с сухим льдом удаляли и помещали колбу в баню с ледяной водой (от  $0^\circ\text{C}$  до  $5^\circ\text{C}$ ). Раствор перемешивали при данной температуре в течение 1 ч. и затем выливали в смесь водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл) над льдом (100 г). Смесь экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $5 \times 75$  мл) и объединенные органические слои промывали соевым раствором (25 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (80 г колонка) с применением градиента от 0% до 20%  $\text{EtOAc}$  в гексанах на протяжении 10 минут с получением *трет*-бутил-*N*-(2-гидрокси-1,1-диметилпент-4-енил)карбамата (980 мг, 80%) в виде бесцветного твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  6,00-5,89 (m, 1H), 5,15-5,08 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,57 (d,  $J=10,1$  Гц, 1H), 2,39-2,30 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,37 (s, 3H), 1,23 (s, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 229,1678, обнаруженное 230,7 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 4,15 минуты (способ DD LC).

**Стадия 4. *трет*-Бутил-*N*-(2-бензилокси-1,1-диметилпент-4-енил)карбамат**



[001109] В колбу загружали NaH в минеральном масле (2,12 г, 60% вес/вес, 53,005 ммоль) в атмосфере аргона и промывали гексанами (55 мл) и слой надосадочной жидкости декантировали (53 мл) посредством иглы и шприца. Твердые вещества обрабатывали с помощью THF (23 мл) и охлаждали до 0°C. Затем взвесь обрабатывали по каплям раствором *трет*-бутил-*N*-(2-гидрокси-1,1-диметилпент-4-енил)карбамата (4,06 г, 17,705 ммоль) в THF (26 мл) на протяжении 35 минут при 0°C и перемешивали дополнительно в течение 30 мин. Затем реакционную смесь обрабатывали по каплям бензилбромидом (7,4776 г, 5,2 мл, 43,72 ммоль) на протяжении 10 минут, затем одной порцией с помощью ТВАИ (654 мг, 1,7706 ммоль) и перемешивали при 0°C дополнительно в течение 3 ч. Ледяную баню удаляли и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры на протяжении 90 мин. и перемешивали дополнительно в течение 1 ч. Смесь разбавляли с помощью Et<sub>2</sub>O (50 мл) и полученную смесь осторожно добавляли (порциями по 5 мл) в перемешиваемую смесь насыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl (300 мл) во льду (300 г). Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (400 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (4 × 150 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 100% гексанов до 5% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-(2-бензилокси-1,1-диметилпент-4-енил)карбамата (4,47 г, 78%) в виде бесцветной жидкости. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,36-7,31 (m, 4H), 7,31-7,26 (m, 1H), 5,99-5,89 (m, 1H), 5,13 (dq, *J*=17,1, 1,6 Гц, 1H), 5,06-5,02 (m, 1H), 4,71-4,64 (m, 2H), 4,54 (d, *J*=11,1 Гц, 1H), 3,95-3,76 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,30-2,23 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,31 (d, *J*=9,4 Гц, 6H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 319,2147, обнаруженное 320,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 7,06 минуты (способ DD LC).

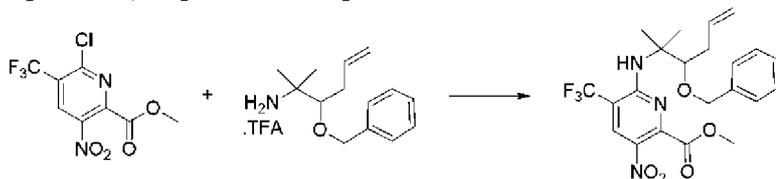
#### Стадия 5. 3-Бензилокси-2-метилгекс-5-ен-2-амин (трифторацетатная соль)



[001110] Раствор *трет*-бутил-*N*-(2-бензилокси-1,1-диметилпент-4-енил)карбамата (400 мг, 1,2522 ммоль) в DCM (7 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота и обрабатывали по каплям с помощью охлажденного (от 0°C до 5°C) раствора TFA (888 мг, 0,6 мл, 7,7879 ммоль) в DCM (4 мл) на протяжении 5 минут. Баню удаляли и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 150 минут. Реакционную смесь концентрировали при комнатной температуре и высушивали в вакууме в течение 5 дней с получением 3-бензилокси-2-метилгекс-5-ен-2-амин (трифторацетатной соли) (431 мг, 100%) в виде бесцветного ломкого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,81 (s, 3H), 7,42-7,32 (m, 4H), 7,34-7,26 (m, 1H), 5,96-5,84 (m, 1H), 5,21-5,12 (m, 1H), 5,07 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 4,64 (d, *J*=11,2 Гц, 1H), 4,55 (d, *J*=11,3 Гц, 1H), 3,50(dd, *J*=7,4, 4,0 Гц, 1H),

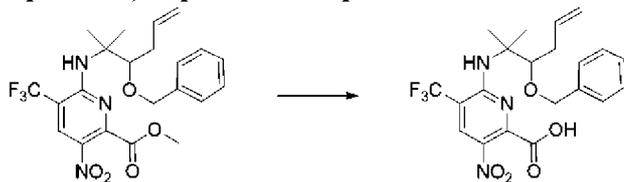
2,48-2,42 (m, 1H), 2,30-2,23 (m, 1H), 1,24 (d,  $J=19,7$  Гц, 6H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 219,1623, обнаруженное 220,6 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,18 минуты (способ DD LC).

**Стадия 6. Метил-6-[(2-бензилокси-1,1-диметилпент-4-енил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат**



[001111] В раствор метил-6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (4,65 г, 16,34 ммоль) и 3-бензилокси-2-метилгекс-5-ен-2-амина (трифторацетатной соли) (6,11 г, 18,329 ммоль) в DCM (43 мл) в атмосфере аргона добавляли Et<sub>3</sub>N (6,534 г, 9 мл, 64,572 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 160 мин. Реакционную смесь обрабатывали по каплям с помощью дополнительного количества Et<sub>3</sub>N (3,993 г, 5,5 мл, 39,46 ммоль) на протяжении 3 минут и нагревали при 40°C, затем при 30°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (150 мл) и промывали солевым раствором (20 мл). Слой на основе солевого раствора экстрагировали с помощью DCM (30 мл). Органические слои объединяли и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 5% EtOAc в гексанах с получением метил-6-[(2-бензилокси-1,1-диметилпент-4-енил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (6,18 г, 76%) в виде густого желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,40 (s, 1H), 7,34-7,25 (m, 5H), 6,27 (s, 1H), 5,98-5,85 (m, 1H), 5,19-5,11 (m, 1H), 5,08 (d,  $J=10,3$  Гц, 1H), 4,76 (d,  $J=11,3$  Гц, 1H), 4,49 (d,  $J=11,4$  Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,81-3,75 (m, 1H), 2,55-2,46 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H), 1,53 (s, 6H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 467,1668, обнаруженное 468,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 7,64 минуты (способ DD LC).

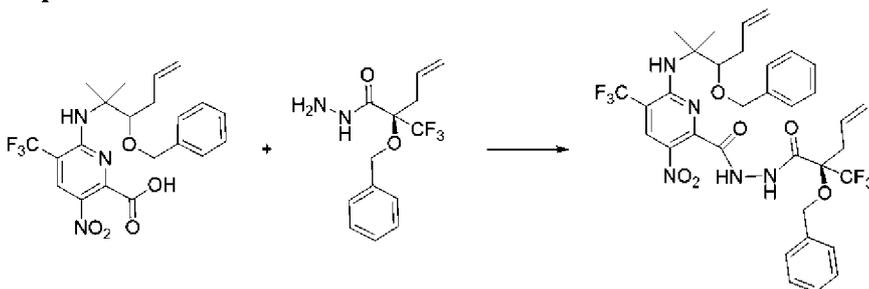
**Стадия 7. 6-[(2-Бензилокси-1,1-диметилпент-4-енил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота**



[001112] В раствор метил-6-[(2-бензилокси-1,1-диметилпент-4-енил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (6,18 г, 12,428 ммоль) в THF (30 мл) добавляли гидроксид лития (моногидрат) (5,2 г, 123,92 ммоль) с последующим добавлением воды (6 мл) и MeOH (2,8 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при 30°C на масляной бане в течение 5 ч. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью МТВЕ (300 мл), промывали водой (200 мл) и с помощью 1 М NaOH (100 мл). Органический слой дополнительно промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с

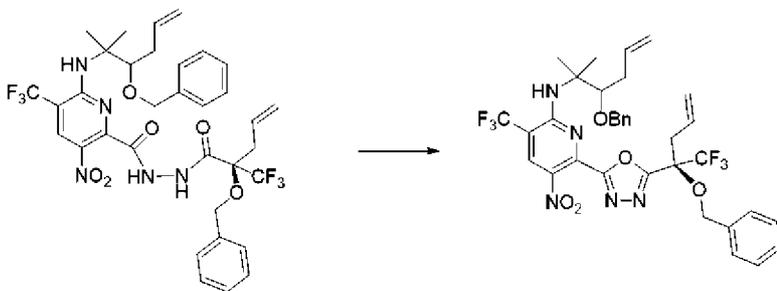
получением 6-[(2-бензилокси-1,1-диметилпент-4-енил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (5,5 г, 93%) в виде светло-желтой пены.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,26 (s, 1H), 7,36-7,24 (m, 5H), 6,00 (s, 1H), 5,97-5,85 (m, 1H), 5,14 (dd,  $J=17,1, 2,0$  Гц, 1H), 5,03 (d,  $J=10,1$  Гц, 1H), 4,70 (d,  $J=11,4$  Гц, 1H), 4,49 (d,  $J=11,4$  Гц, 1H), 3,91 (dd,  $J=7,1, 3,9$  Гц, 1H), 3,30 (s, 1H), 2,30 (dt,  $J=14,7, 7,2$  Гц, 1H), 1,49 (s, 6H) ppm. Один способный к обмену протон не наблюдали в ЯМР. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 453,15115, обнаруженное 454,4 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 6,61 минуты (способ DD LC).

**Стадия 8. 6-[(2-Бензилокси-1,1-диметилпент-4-енил)амино]-*N'*-[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразид**



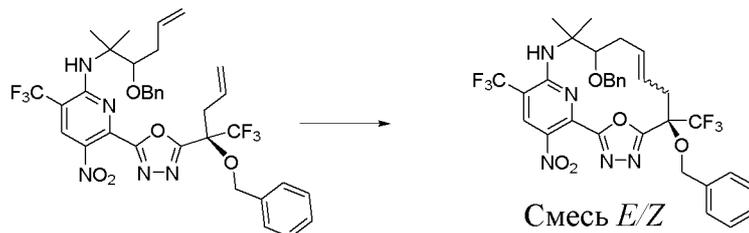
[001113] В раствор 6-[(2-бензилокси-1,1-диметилпент-4-енил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (349 мг, 0,7697 ммоль) и 2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-енгидразида (222 мг, 0,7701 ммоль) в сухом EtOAc (2,8 мл) добавляли раствор пропилфосфонового ангидрида (686 мг, 50% в EtOAc, 1,078 ммоль) с последующим добавлением пиридина (273,84 мг, 0,280 мл, 3,462 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл), гасили с помощью  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 × 40 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 15% EtOAc в гексанах с получением 6-[(2-бензилокси-1,1-диметилпент-4-енил)амино]-*N'*-[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (385 мг, 68%) в виде белой пены.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  9,23-9,16 (m, 1H), 8,58 (dd,  $J=28,2, 5,4$  Гц, 1H), 8,24 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,44-7,34 (m, 5H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 3H), 6,09 (s, 1H), 6,00-5,77 (m, 2H), 5,40-5,25 (m, 2H), 5,14 (dt,  $J=17,1, 1,6$  Гц, 1H), 5,07 (d,  $J=10,1$  Гц, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,75 (d,  $J=11,6$  Гц, 1H), 4,51 (d,  $J=11,6$  Гц, 1H), 3,85 (dd,  $J=6,6, 4,3$  Гц, 1H), 3,21-3,11 (m, 1H), 3,02 (ddd,  $J=15,3,7,8, 3,5$  Гц, 1H), 2,50 (t,  $J=10,6$  Гц, 1H), 2,38 (dt,  $J=14,6, 7,1$  Гц, 1H), 1,54-1,50 (m, 6H) ppm. Один протон не наблюдали в ЯМР или он маскировался растворителем. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 723,24915, обнаруженное 724,6 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 7,9 минуты (способ DD LC).

**Стадия 9. *N*-(2-Бензилокси-1,1-диметилпент-4-енил)-6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин**



[001114] В раствор 6-[(2-бензилокси-1,1-диметилпент-4-енил)амино]-*N'*-[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (385 мг, 0,5267 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 мл) добавляли *p*-TsCl (115 мг, 0,6032 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (204,05 мг, 0,275 мл, 1,5788 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (30 мл), затем промывали с помощью  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл) и соевым раствором (30 мл). Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 100% EtOAc в гексанах с получением *N*-(2-бензилокси-1,1-диметилпент-4-енил)-6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амина (293 мг, 78%) в виде бледно-зеленого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,44 (d,  $J=2,6$  Гц, 1H), 7,41-7,25 (m, 8H), 7,27-7,19 (m, 2H), 6,33 (d,  $J=7,1$  Гц, 1H), 6,02-5,84 (m, 2H), 5,32-5,18 (m, 2H), 5,18-5,03 (m, 2H), 4,78 (ddd,  $J=34,0,11,0, 1,9$  Гц, 2H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,46 (dd,  $J=11,4, 4,1$  Гц, 1H), 3,76 (dt,  $J=6,5, 4,0$  Гц, 1H), 3,30-3,15 (m, 2H), 2,54-2,44 (m, 1H), 2,37 (dt,  $J=14,6, 7,1$  Гц, 1H), 1,49 (s, 6H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 705,2386, обнаруженное 706,4 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 8,79 минуты (способ DD LC).

**Стадия 10. (6*R*)-6,11-Дибензилокси-12,12-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12.5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаен (смесь *E/Z*)**



[001115] Раствор *N*-(2-бензилокси-1,1-диметилпент-4-енил)-6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амина (100 мг, 0,1417 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (60 мл) дегазировали путем продувания газообразным аргонem и затем добавляли катализатор Чжана 1В (12,491 мг, 0,017 ммоль) и дополнительно дегазировали в течение 1 ч. Смесь нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с

применением градиента от 0% до 10% EtOAc в гексанах с получением (6*R*)-6,11-добензилокси-12,12-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаена (смеси *E/Z*) (77 мг, 76%) в виде белой пены. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 677,2073, обнаруженное 678,5 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 8,16 минуты (способ DD LC).

**Стадия 11. (6*R*)-17-Амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,11-диол (энантиомер 1) (соединение 203) и (6*R*)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,11-диол (энантиомер 2) (соединение 204)**



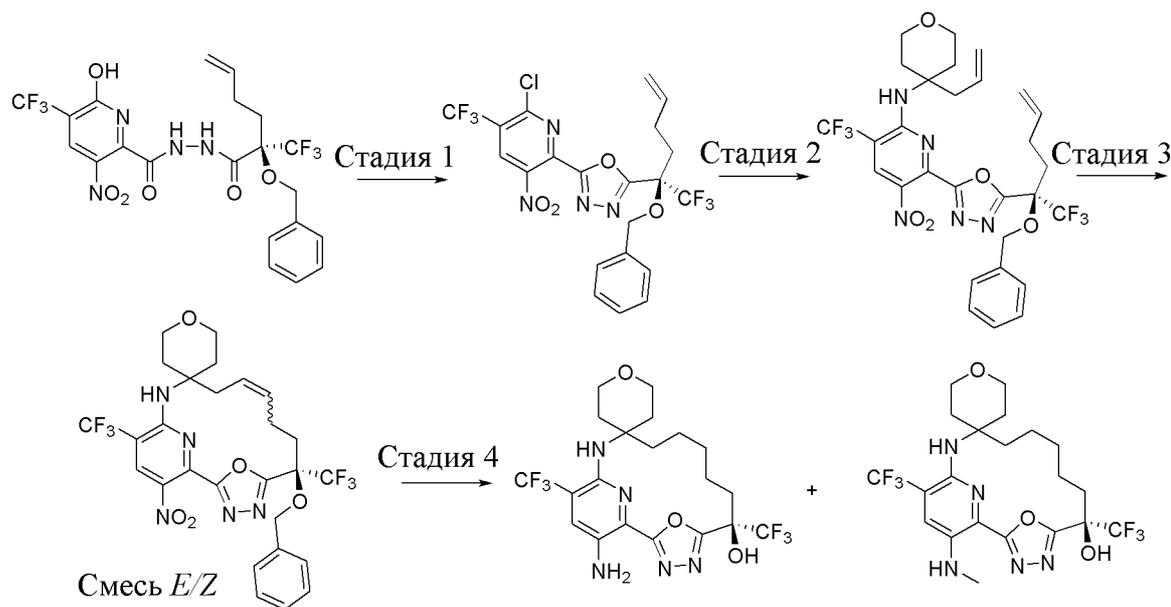
[001116] В раствор (6*R*)-6,11-добензилокси-12,12-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаена (смеси *E/Z*) (69 мг, 0,0967 ммоль) в EtOH (3,5 мл) добавляли Pd/C (7 мг, 10% вес/вес, 0,0066 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub> и смесь перемешивали в течение 15 минут. Реакционный сосуд продували газообразным водородом и перемешивали при 1 атм. водорода из баллона с водородом при комнатной температуре в течение 36 ч. Добавляли дополнительное количество Pd/C (7 мг, 10% вес/вес, 0,0066 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 48 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOH (14 мл) фильтровали через слой целита и к фильтрату добавляли Pd/C (39 мг, 10% вес/вес, 0,0366 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>, затем добавляли в реакционный сосуд, который продували газообразным водородом и перемешивали при 1 атм. водорода (баллон) при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 30% EtOAc в *n*-пентане, что обеспечивало получение двух диастереомерных продуктов.

[001117] Элюируемый первым диастереомер выделяли в виде желтого стекловидного материала (6*R*)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,11-диола (энантиомера 1) (11,2 мг, 49%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,50 (d, *J*=0,8 Гц, 1H), 5,79 (dd, *J*=10,4, 2,0 Гц, 1H), 2,61-2,49 (m, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,83-1,68 (m, 4H), 1,65-1,58 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,46-1,37 (m, 1H), 1,23 (s, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 469,1549, обнаруженное 470,5 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,33 минуты (способ H LC).

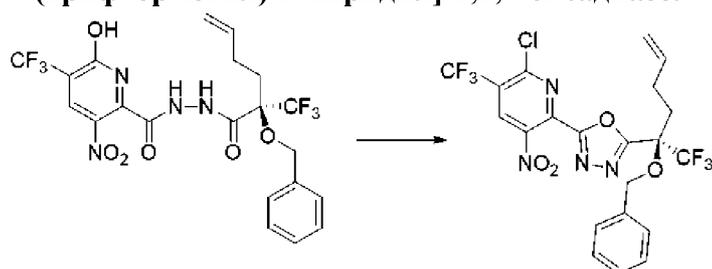
[001118] Элюируемый вторым диастереомер выделяли в виде желтой пены, (6*R*)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-

тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,11-диола (энантиомера 2) (10 мг, 44%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,49 (s, 1H), 5,83-5,77 (m, 1H), 2,52 (td,  $J=13,8$ , 2,4 Гц, 1H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,53-1,36 (m, 3H), 1,22 (s, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 469,1549, обнаруженное 470,5 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,62 минуты (способ H LC).

**Пример 113. Получение (6R)-17-амино-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12,4'-тетрагидропиран]-6-ола (соединения 205) и (6R)-17-(метиламино)-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-12,4'-тетрагидропиран]-6-ола (соединения 206)**



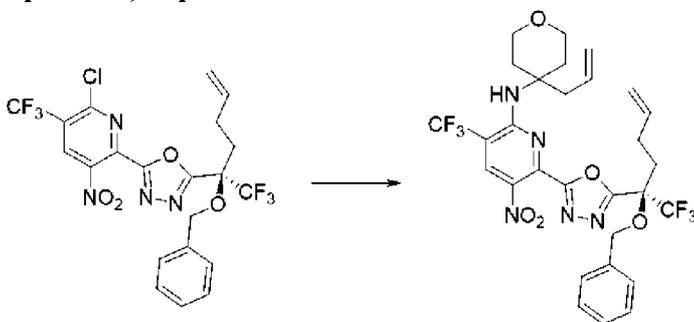
**Стадия 1. 2-[(1R)-1-Бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-5-[6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазол**



[001119] *N*'-[(2R)-2-Бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]-6-гидрокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразид (30 г, 42,507 ммоль) растворяли в смеси фосфорилтрихлорида (60 мл) и ацетонитрила (60 мл). Затем добавляли диметилформамид (30 мл) и смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч. Смесь затем гасили в 1 М водном растворе бикарбоната калия (900 мл) при температуре от 20°C до 40°C с контролированием pH во время гашения и регулирования с применением гидроксида натрия (6 М раствор, 240 мл в общем). Затем водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 450 мл) и органические фазы объединяли, высушивали над сульфатом натрия (100 г), фильтровали и выпаривали.

Остаток затем растворяли в этилацетате и загружали в сухом виде с применением диоксида кремния (100 г). Загруженный в сухом виде силикагель добавляли к силикагелю (500 г, на основании сухого веса), увлажненному гептанами, и затем элюировали с помощью гептанов (2 л), затем 10% метил-*трет*-бутилового эфира в гептанах (4 л), затем 20% метил-*трет*-бутилового эфира в гептанах (2 л) и, наконец, с помощью этилацетата (2 л). Фракции, содержащие чистый продукт, выпаривали и объединяли с получением 2-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-5-[6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазола (12,5 г, 54%) в виде светло-желтого масла. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 536,0686, обнаруженное 537,0 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,898 минуты (способ С LC).

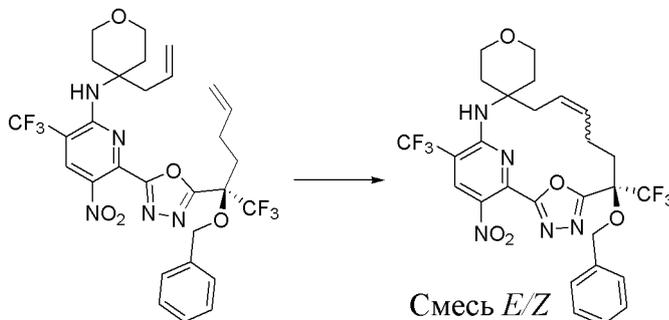
**Стадия 2. *N*-(4-Аллилтетрагидропиран-4-ил)-6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин**



[001120] Перемешивали раствор 2-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-5-[6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазола (222 мг, 0,4136 ммоль), 4-аллилтетрагидропиран-4-амина (92 мг, 0,6515 ммоль) и DIPEA (148,40 мг, 0,2 мл, 1,1482 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) на масляной бане, установленной на уровне 65°C, в течение ~4 ч. После охлаждения реакционную смесь переносили в делительную воронку объемом 125 мл с насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (40 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 25% этилацетата в гептанах с получением темно-красного маслянистого остатка. Данный материал дополнительно очищали путем хроматографии с обращенной фазой C<sub>18</sub> при элюировании от 5% до 80% ацетонитрила в воде (+ буфер из 10 мМ бикарбоната аммония/гидроксида аммония, pH=10) с получением *N*-(4-аллилтетрагидропиран-4-ил)-6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амина (60,4 мг, 23%) в виде оранжевого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,55 (s, 1H), 7,44-7,29 (m, 5H), 5,87-5,74 (m, 1H), 5,67 (ddt, *J*=17,1, 9,9, 7,4 Гц, 1H), 5,43 (br. s., 1H), 5,13-4,95 (m, 4H), 4,84 (d, *J*=10,5 Гц, 1H), 4,66 (d, *J*=10,5 Гц, 1H), 3,80 (dt, *J*=11,9, 3,6 Гц, 2H), 3,65-3,53 (m, 2H), 2,77 (d, *J*=7,3 Гц, 2H), 2,58-2,16 (m, 6H), 1,93-1,81 (m, 2H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -64,52 (s, 3F), -

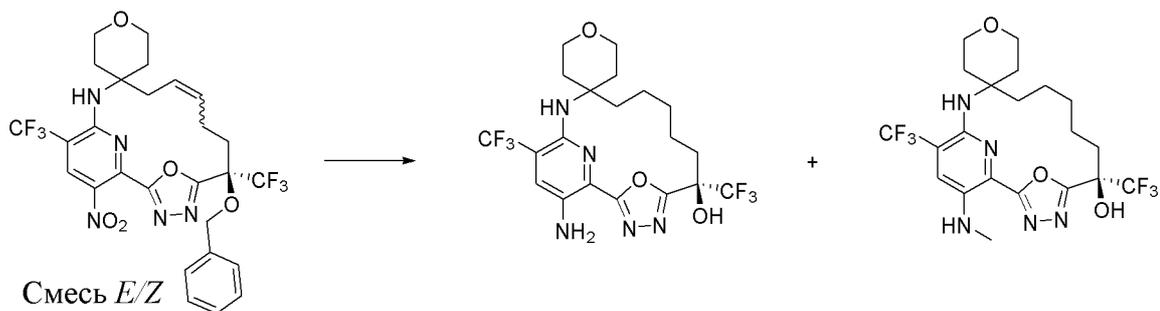
73,15 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 641,2073, обнаруженное 642,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 4,14 минуты (способ ВВ LC).

**Стадия 3. (6'*R*)-6'-(Бензилокси)-17'-нитро-6',15'-бис(трифторметил)-19'-окса-3',4',13',18'-тетраазаспиро[оксан-4,12'-трицикло[12.3.1.12,5]нонадекан]-1'(18'),2',4',9',14',16'-гексаен (смесь *E/Z*)**



[001121] Раствор *N*-(4-аллилтетрагидропиран-4-ил)-6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амина (60,4 мг, 0,0940 ммоль) в дихлорэтано (30 мл) барботировали газообразным азотом в течение 60 минут. Затем раствор помещали на масляную баню с температурой, установленной на 60°C, и добавляли первую часть катализатора Чжана 1В (4,6 мг, 0,0063 ммоль). Через 45 минут добавляли вторую партию катализатора Чжана 1В (4,5 мг, 0,0061 ммоль) и нагревание продолжали в течение еще 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасили с помощью DMSO (2 капли), летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток непосредственно адсорбировали на силикагеле. Материал очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гептанах с получением (6'*R*)-6'-(бензилокси)-17'-нитро-6',15'-бис(трифторметил)-19'-окса-3',4',13',18'-тетраазаспиро[оксан-4,12'-трицикло[12.3.1.12,5]нонадекан]-1'(18'),2',4',9',14',16'-гексаена (смеси *E/Z*) (46,4 мг, 80%) в виде грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,59 (s, 1H), 7,41-7,28 (m, 5H), 5,74-5,64 (m, 1H), 5,61-5,47 (m, 2H), 5,18 (d, *J*=11,0 Гц, 1H), 4,98 (d, *J*=10,8 Гц, 1H), 3,91-3,81 (m, 2H), 3,57-3,43 (m, 2H), 3,10 (dd, *J*=13,6, 8,9 Гц, 1H), 2,86 (dd, *J*=13,6, 7,7 Гц, 1H), 2,44-1,85 (m, 8H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 613,176, обнаруженное 614,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,96 минуты (способ ВВ LC).

**Стадия 4. (6*R*)-17-Амино-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12,4'-тетрагидропиран]-6-ол (соединение 205) и (6*R*)-17-(метиламино)-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-12,4'-тетрагидропиран]-6-ол (соединение 206)**

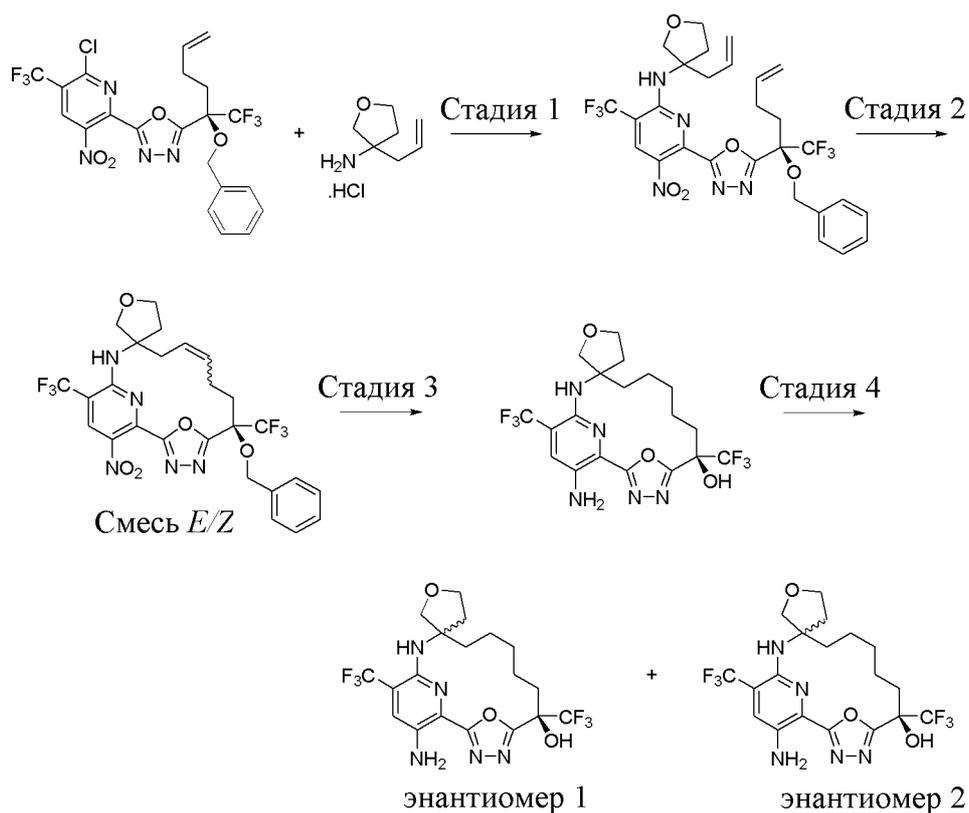


[001122] Раствор (6'*R*)-6'-(бензилокси)-17'-нитро-6',15'-бис(трифторметил)-19'-окса-3',4',13',18'-тетраазаспиро[оксан-4,12'-трицикло[12.3.1.12,5]нонадекан]-1'(18'),2',4',9',14',16'-гексаена (смеси *E/Z*) (46,4 мг, 0,0748 ммоль) в метаноле (3 мл) продували три раза газообразным азотом. Добавляли палладий на угле (48,5 мг, 5% вес/вес, 0,0228 ммоль), затем дважды продували реакционную смесь газообразным водородом и оставляли реакционную смесь перемешиваться при одной атмосфере водорода в течение ~19 часов. Реакционную смесь два раза продували газообразным азотом, затем фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали метанолом (~30 мл). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем с хроматографии обращенной фазой  $C_{18}$  при элюировании с градиентом от 5% до 70% ацетонитрила в воде (+ буфер 10 мМ бикарбоната аммония/гидроксида аммония, pH=10) с получением двух продуктов.

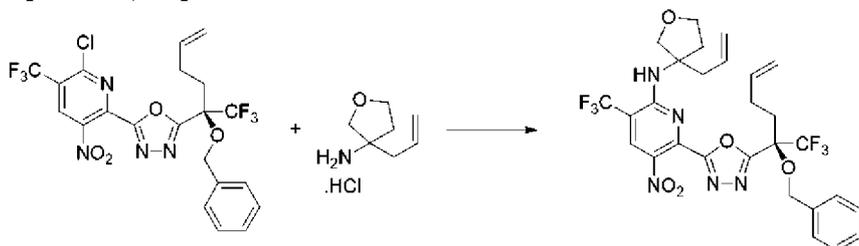
[001123] Элюируемый первым продукт выделяли в виде желтого твердого вещества, (6*R*)-17-амино-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12,4'-тетрагидропиран]-6-ола (16,7 мг, 44%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,62 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 3,70-3,56 (m, 2H), 3,55-3,38 (m, 2H), 2,75-2,62 (m, 1H), 2,23-2,03 (m, 3H), 2,00-1,86 (m, 2H), 1,86-1,61 (m, 3H), 1,60-1,37 (m, 5H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -62,21 (s, 3F), -78,07 (br. s., 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 495,1705, обнаруженное 496,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,52 минуты (способ ВВ LC).

[001124] Элюируемый вторым продукт выделяли в виде желтого твердого вещества, (6*R*)-17-(метиламино)-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-12,4'-тетрагидропиран]-6-ола (7,4 мг, 19%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,60 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,16 (q,  $J=4,6$  Гц, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,70-3,57 (m, 2H), 3,56-3,39 (m, 2H), 2,95 (d,  $J=5,1$  Гц, 3H), 2,74-2,63 (m, 1H), 2,24-2,04 (m, 3H), 2,01-1,87 (m, 2H), 1,86-1,61 (m, 3H), 1,59-1,37 (m, 5H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -61,86 (s, 3F), -78,05 (br. s., 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 509,1862, обнаруженное 510,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,79 минуты (способ ВВ LC).

**Пример 114. Получение (6*R*)-17-амино-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12,3'-тетрагидрофуран]-6-ола (энантиомера 1) (соединения 207) и (6*R*)-17-амино-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12,3'-тетрагидрофуран]-6-ола (энантиомера 2) (соединения 208)**



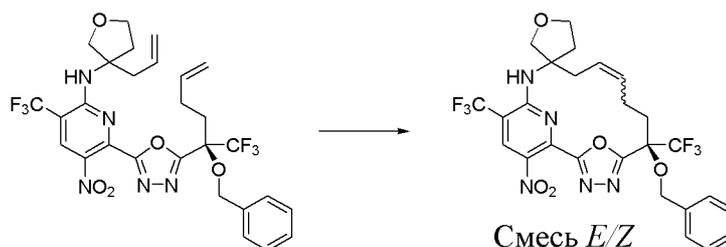
**Стадия 1. *N*-(3-Аллилтетрагидрофуран-3-ил)-6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин**



[001125] Перемешивали раствор 2-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-5-[6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазола (234 мг, 0,4359 ммоль), 3-аллилтетрагидрофуран-3-амин (гидрохлоридной соли) (99 мг, 0,605 ммоль) и DIPEA (222,6 мг, 0,3 мл, 1,7223 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при 65°C в течение 2 ч., затем при комнатной температуре в течение 19 ч. Реакционную смесь переносили в делительную воронку объемом 125 мл с насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 25 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (25 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гептанах с получением *N*-(3-аллилтетрагидрофуран-3-ил)-6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (220 мг, 80%) в виде красно-оранжевого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,55 (s, 1H), 7,44-7,28 (m, 5H),

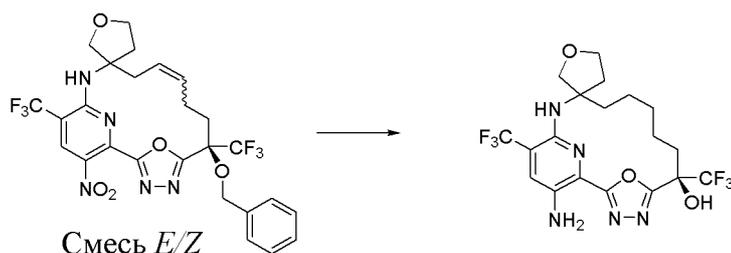
5,87-5,66 (m, 3H), 5,14 (dd,  $J=10,0$ , 1,2 Гц, 1H), 5,12-5,08 (m, 1H), 5,07-5,04 (m, 1H), 5,02 (dd,  $J=10,1$ , 1,3 Гц, 1H), 4,84 (d,  $J=10,8$  Гц, 1H), 4,67 (dd,  $J=10,6$ , 1,6 Гц, 1H), 4,02 (d,  $J=9,5$  Гц, 1H), 3,98-3,92 (m, 2H), 3,85 (dd,  $J=9,5$ , 1,5 Гц, 1H), 2,79 (d,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,58-2,21 (m, 5H), 2,20-2,09 (m, 1H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  -64,46 (s, 3F), -73,13 (s, 3F, диастереомер А), -73,17 (s, 3F, диастереомер В) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 627,1916, обнаруженное 628,2 ( $M+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 4,09 минуты (способ ВВ LC).

**Стадия 2. (6R)-6-Бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-12,3'-тетрагидрофуран] (смесь E/Z)**



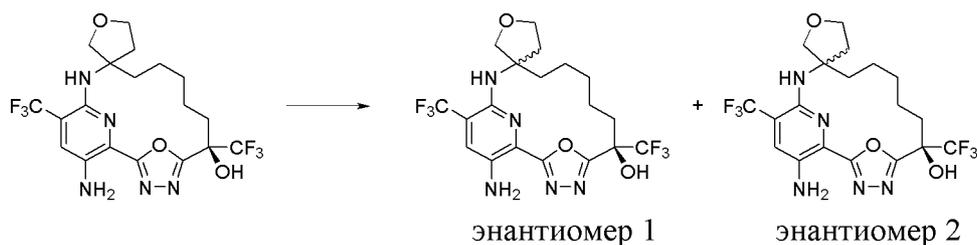
[001126] Раствор *N*-(3-аллилтетрагидрофуран-3-ил)-6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амина (220 мг, 0,3485 ммоль) в дихлорэтане (110 мл) барботировали газообразным азотом в течение 22 ч. Раствор нагревали при 60°C и добавляли первую порцию катализатора Чжана 1В (17,9 мг, 0,0244 ммоль). Через 45 минут добавляли вторую порцию катализатора Чжана 1В (18,2 мг, 0,0248 ммоль) и нагревание продолжали в течение еще 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили с помощью DMSO (8 капель). Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 35% этилацетата в гептанах с получением (6*R*)-6-бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-12,3'-тетрагидрофуран] (смеси *E/Z*) (173,9 мг, 82%) в виде бледно-янтарного полутвердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 599,1603, обнаруженное 600,2 ( $M+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 3,88 минуты (способ ВВ LC).

**Стадия 3. (6R)-17-Амино-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12,3'-тетрагидрофуран]-6-ол**



[001127] Раствор (6*R*)-6-бензилокси-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,9,14(18),15-гексаен-12,3'-тетрагидрофуран] (*смеси E/Z*) (131,7 мг, 0,2171 ммоль) в этаноле (9 мл) три раза продували газообразным азотом. Добавляли палладий на угле (131,5 мг, 5% вес/вес, 0,0618 ммоль), затем дважды продували реакционную смесь газообразным водородом и реакционную смесь перемешивали при одной атмосфере водорода в течение приблизительно 22 ч. Реакционную смесь два раза продували газообразным азотом, затем фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали этанолом (приблизительно 30 мл). Летучие вещества фильтрата удаляли при пониженном давлении с получением (6*R*)-17-амино-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12,3'-тетрагидрофуран]-6-ола (103 мг, 96%) в виде интенсивно-желтого масла и смеси диастереомеров. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 481,1549, обнаруженное 482,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,39 минуты (способ ВВ LC).

**Стадия 4. (6*R*)-17-Амино-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12,3'-тетрагидрофуран]-6-ол (энантиомер 1) (соединение 207) и (6*R*)-17-амино-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12,3'-тетрагидрофуран]-6-ол (энантиомер 2) (соединение 208)**



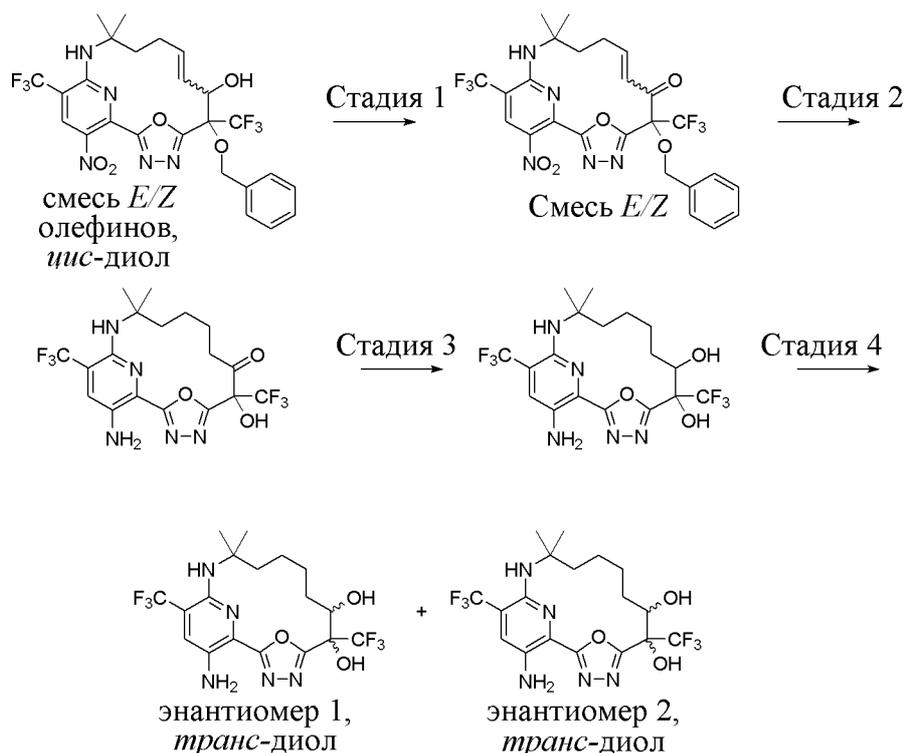
[001128] (6*R*)-17-Амино-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12,3'-тетрагидрофуран]-6-ол (103 мг) очищали путем хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C<sub>18</sub> AQ (50 г) и при элюировании с градиентом от 5% до 70% ацетонитрила в основной воде (буфер 10 мМ бикарбоната аммония/гидроксида аммония, pH=10). Полученное желтое твердое вещество дополнительно очищали путем SFC с применением колонки LUX-5 (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex, с применением градиента 7% EtOH (+ 0,1% диэтиламина) в CO<sub>2</sub>, что обеспечивало получение двух диастереомерных продуктов.

[001129] Первый элюируемый диастереомер выделяли, затем поглощали в этилацетате (10 мл) и органический слой последовательно промывали 1 н. водным раствором HCl (10 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, затем лиофилизировали из ацетонитрила/воды с получением (6*R*)-17-амино-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12,3'-

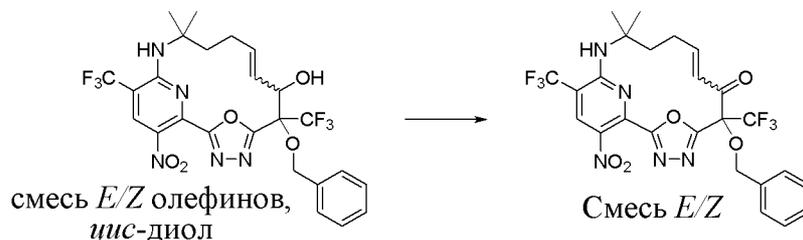
тетрагидрофуран]-6-ола (энантиомера 1) (44,5 мг, 33%) в виде интенсивно-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,61 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,41 (s, 1H), 4,11 (d,  $J=9,5$  Гц, 1H), 3,81 (td,  $J=8,4, 3,5$  Гц, 1H), 3,71-3,58 (m, 2H), 2,74 (t,  $J=11,1$  Гц, 1H), 2,31-2,15 (m, 2H), 2,13-1,95 (m, 2H), 1,80-1,59 (m, 2H), 1,57-1,35 (m, 5H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -62,26 (s, 3F), -78,52 (br. s., 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 481,1549, обнаруженное 482,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,0 минуты (способ С LC).

[001130] Второй элюируемый диастереомер выделяли, затем поглощали в этилацетате (10 мл) и органический слой последовательно промывали 1 н. водным раствором HCl (10 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали из ацетонитрила/воды с получением (6*R*)-17-амино-6,15-бис(трифторметил)спиро[19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-12,3'-тетрагидрофуран]-6-ола (энантиомера 2) (45,5 мг, 34%) в виде интенсивно-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,61 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,26 (s, 1H), 3,90 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 3,81-3,65 (m, 3H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,23-2,06 (m, 5H), 1,68-1,36 (m, 6H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -62,32 (s, 3F), -77,72 (br. s., 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 481,1549, обнаруженное 482,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,06 минуты (способ С LC).

**Пример 115. Получение 17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,7-диола (энантиомера 1, *транс*-диола) (соединения 209) и 17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,7-диола (энантиомера 2, *транс*-диола) (соединения 210)**

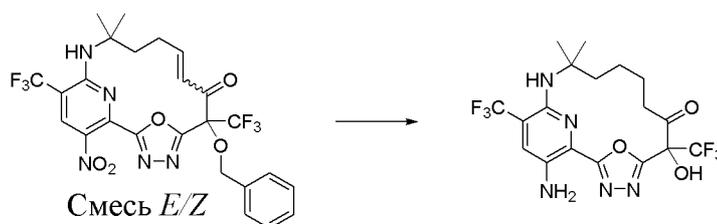


**Стадия 1. 6-Бензилокси-12,12-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаен-7-он (смесь *E/Z*)**



[001131] В раствор 6-бензилокси-12,12-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаен-7-ола (смеси *E/Z* олефинов, *цис*-диола) (22 мг, 0,0374 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C добавляли периодинан Десса-Мартина (25 мг, 0,0589 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут и затем нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гептанах с получением 6-бензилокси-12,12-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаен-7-она (смеси *E/Z*) (20 мг, 91%) в виде бледного твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 585,1447, обнаруженное 586,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,94 минуты (способ ВВ LC).

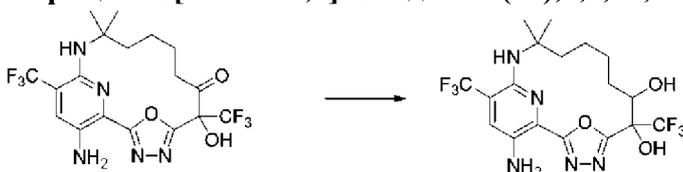
**Стадия 2. 17-Амино-6-гидрокси-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-7-он**



[001132] Раствор 6-бензилокси-12,12-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаен-7-она (смеси *E/Z*) (120 мг, 0,205 ммоль) в метаноле (12 мл) барботировали азотом в течение 5 мин. и затем добавляли палладий на угле (131 мг, 5% вес/вес, 0,0615 ммоль). Полученную смесь барботировали водородом из баллона в течение 5 мин. и затем смесь перемешивали при комнатной температуре при 1 атм. водорода в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита, промывали метанолом (25 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 30% этилацетата в гептанах с получением 17-амино-6-гидрокси-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-7-она (66 мг, 69%) в виде

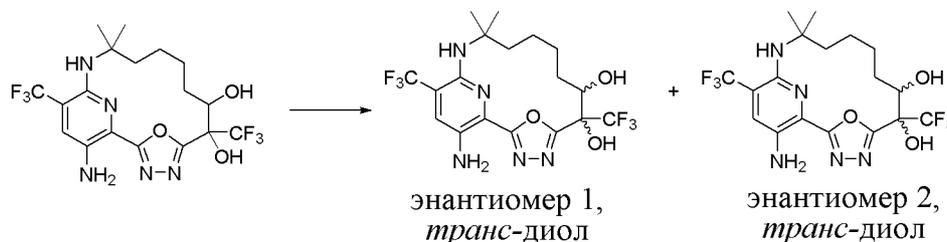
флуоресцентного желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,31 (s, 1H), 5,22 (br. s., 1H), 5,08 (br. s., 2H), 4,40 (br. s., 1H), 3,48 (ddd,  $J=19,6, 8,4, 5,0$  Гц, 1H), 3,06-2,92 (m, 1H), 2,71 (dt,  $J=19,3, 5,1$  Гц, 1H), 2,22-2,07 (m, 1H), 1,78-1,60 (m, 3H), 1,53-1,41 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,30 (s, 3H) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -63,91 (s, 3F), -74,29 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 467,1392, обнаруженное 468,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 4,65 минуты (способ AA LC).

**Стадия 3. 17-Амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,7-диол**



[001133] В раствор 17-амино-6-гидрокси-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-7-он (36 мг, 0,077 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) при 0°C добавляли борогидрид тетраметиламмония (28 мг, 0,3147 ммоль). Смесь перемешивали при обеспечении нагревания от 0°C до комнатной температуры в течение ночи. Смесь охлаждали до 0°C и затем добавляли ацетон (5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. и затем обрабатывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (25 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,7-диола (33 мг, 80%) (чистота 87,1%) в виде коричневатого масла. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 469,1549, обнаруженное 470,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,52 минуты (способ BB LC).

**Стадия 4. 17-Амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,7-диол (энантиомер 1, *транс*-диол) (соединение 209) и 17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,7-диол (энантиомер 2, *транс*-диол) (соединение 210)**



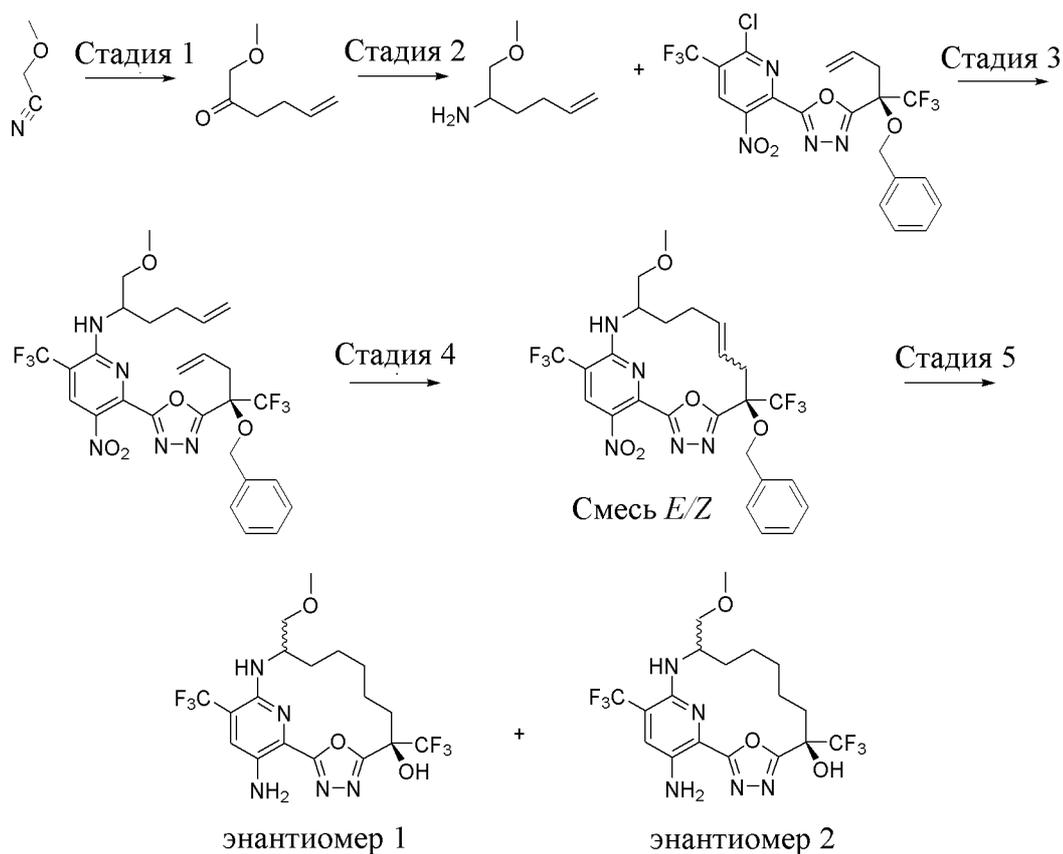
[001134] 17-Амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,7-диол (72 мг, 0,1534 ммоль) очищали путем SFC с применением колонки LUX-5 (250 × 21,2 мм, размер частиц

5 мкм), продаваемой Phenomenex, с применением градиента 10% этанола (+ 0,1% диэтиламина) в CO<sub>2</sub> с получением двух отдельных энантиомерных продуктов.

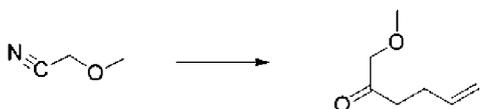
[001135] Первый энантиомер выделяли в виде интенсивно-желтого твердого вещества, 17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,7-диола (энантиомера 1, *транс*-диола) (16 мг, 22%), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 7,59 (s, 1H), 7,40 (br. s., 1H), 6,00 (s, 2H), 5,45 (d, *J*=6,6 Гц, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,17 (q, *J*=6,8 Гц, 1H), 3,17-3,03 (m, 1H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,70-1,52 (m, 2H), 1,47-1,34 (m, 6H), 1,24 (s, 3H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*6) δ -62,36 (s, 3F), -72,91 (br. s., 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 469,1549, обнаруженное 470,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,51 минуты (способ ВВ LC).

[001136] Элюируемый вторым энантиомер выделяли в виде интенсивно-желтого твердого вещества, 17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,7-диола (энантиомера 2, *транс*-диола) (15,5 мг, 22%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 7,59 (s, 1H), 7,41 (br. s., 1H), 6,00 (s, 2H), 5,45 (d, *J*=6,8 Гц, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,17 (q, *J*=6,4 Гц, 1H), 3,16-3,03 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 2H), 1,69-1,52 (m, 2H), 1,49-1,34 (m, 6H), 1,24 (s, 3H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*6) δ -62,36 (s, 3F), -72,91 (br. s., 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 469,1549, обнаруженное 470,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,51 минуты (способ ВВ LC).

**Пример 116. Получение (6*R*)-17-амино-12-(метоксиметил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 211) и (6*R*)-17-амино-12-(метоксиметил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 212)**

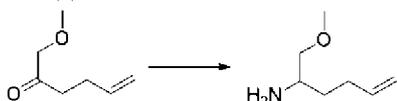


#### Стадия 1. 1-Метоксигекс-5-ен-2-он



[001137] Добавляли по каплям 2-метоксиацетонитрил (1,434 г, 1,5 мл, 20,175 ммоль) на протяжении 7 мин. при комнатной температуре к бром(бут-3-енил)магнию (40,35 мл 0,5 М, 20,175 ммоль). Темно-красную реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь затем охлаждали и гасили с помощью насыщенного раствора водного хлорида аммония (20 мл). Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (2 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали. Фильтрат удаляли при пониженном давлении с получением 1-метоксигекс-5-ен-2-она (1,4 г, 44%) в виде коричневого остатка, который применяли непосредственно на последующей стадии.

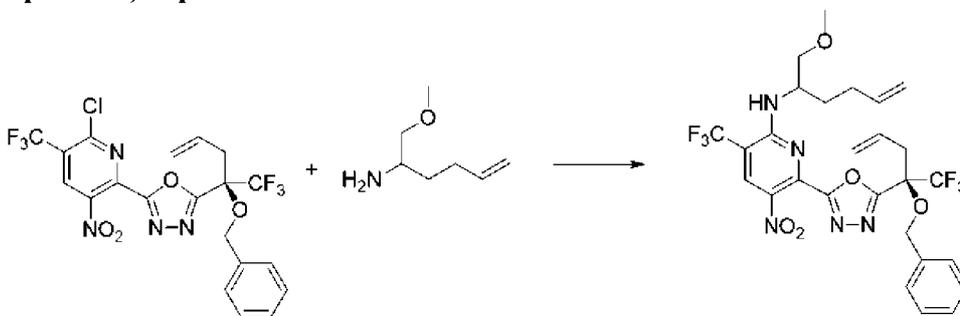
#### Стадия 2. 1-Метоксигекс-5-ен-2-амин



[001138] В раствор 1-метоксигекс-5-ен-2-она (1,4 г, 8,8695 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли ацетат аммония (12,44 г, 161,39 ммоль) и цианоборогидрид натрия (761 мг, 12,11 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 48 ч. и осторожно добавляли концентрированную HCl, пока не достигали pH < 2, и растворитель удаляли при

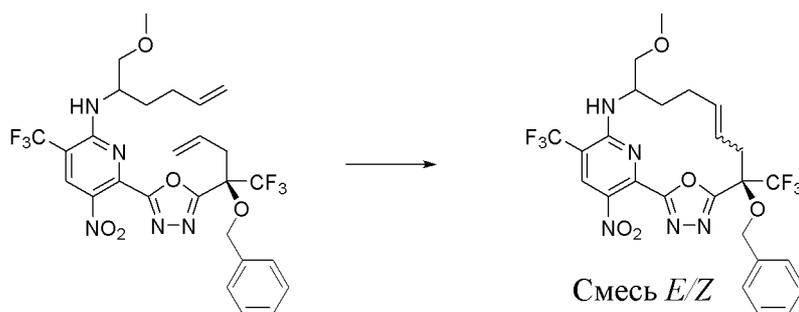
пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (15 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (20 мл). Водный раствор регулировали до pH >12 с помощью твердого КОН и затем экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 20% метанола в дихлорметане с получением 1-метоксигекс-5-ен-2-амин в виде бесцветного масла (60 мг, 4%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,89-5,72 (m, 1H), 5,11-4,92 (m, 2H), 3,43-3,32 (m, 4H), 3,26-3,18 (m, 1H), 3,08-2,98 (m, 1H), 2,43-2,24 (m, 2H), 2,24-2,07 (m, 2H), 1,63-1,37 (m, 2H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 129,1154, обнаруженное 130,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,0 минуты (способ ВВ LC).

**Стадия 3. 6-[5-[(1R)-1-Бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-[1-(метоксиметил)пент-4-енил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин**



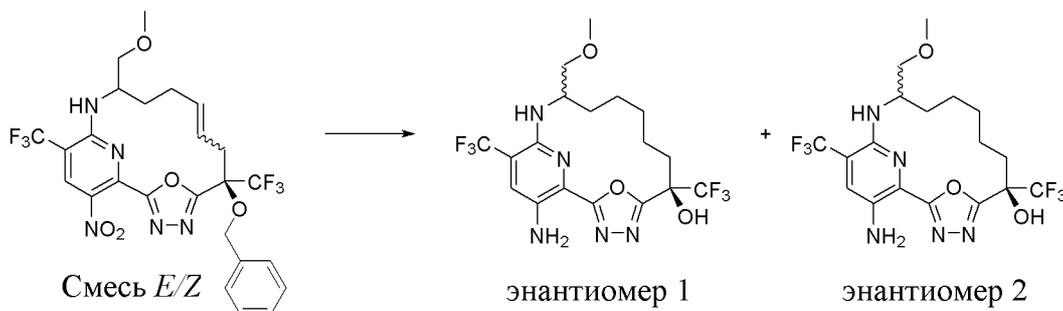
[001139] В раствор 1-метоксигекс-5-ен-2-амин (60 мг, 0,3947 ммоль) и 2-[(1R)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-5-[6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)-2-пиридил]-1,3,4-оксадиазола (253 мг, 0,5089 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли по каплям DIPEA (296,8 мг, 0,4 мл, 2,2964 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии с обращенной фазой с применением градиента от 5% до 80% ацетонитрила в воде (+ 0,1% муравьиной кислоты) с получением 6-[5-[(1R)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-[1-(метоксиметил)пент-4-енил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (80 мг, 32%) в виде светло-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,57 (s, 1H), 7,41-7,27 (m, 5H), 6,14 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,04-5,90 (m, 1H), 5,82-5,68 (m, 1H), 5,34-5,20 (m, 2H), 5,02-4,88 (m, 2H), 4,81 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,64 (dd, J=10,5, 5,1 Гц, 1H), 4,60-4,51 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 3H), 3,28-3,20 (m, 2H), 2,13-2,04 (m, 2H), 1,84-1,73 (m, 2H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, хлороформ-d) δ -64,72 (s, 3F), -73,49 (s, 3F, диастереомер А), -73,60 (s, 3F, диастереомер В) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 615,1916, обнаруженное 616,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,82 минуты (способ АА LC).

**Стадия 4. (6R)-6-Бензилокси-12-(метоксиметил)-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаен (смесь E/Z)**



[001140] Барботировали газообразный азот через раствор 6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-[1-(метоксиметил)пент-4-енил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амина (80 мг, 0,1261 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (40 мл) в течение 20 ч. Раствор затем помещали в масляную баню, установленную при 60°C, и добавляли первую порцию катализатора Чжана 1В (6,5 мг, 0,0089 ммоль). Через 45 минут добавляли вторую порцию катализатора Чжана 1В (6,5 мг, 0,0089 ммоль) и нагревание продолжали в течение еще 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасили с помощью DMSO (3 капли), летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 35% этилацетата в гептанах с получением (6*R*)-6-бензилокси-12-(метоксиметил)-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаен (смеси *E/Z*) (37 мг, 48%) в виде бледно-желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,52-8,43 (m, 1H), 7,41-7,28 (m, 5H), 6,40-6,24 (m, 1H), 5,85-5,75 (m, 1H), 5,74-5,56 (m, 1H), 4,90 (d, *J*=11,0 Гц, 1H), 4,72-4,52 (m, 1H), 4,27-4,18 (m, 1H), 3,66-3,56 (m, 2H), 3,49-3,43 (m, 3H), 3,17-2,64 (m, 2H), 2,32-2,17 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,48-1,37 (m, 1H) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 587,1603, обнаруженное 588,2 (*M*+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,7 минуты (способ С LC).

**Стадия 5. (6*R*)-17-Амино-12-(метоксиметил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 211) и (6*R*)-17-амино-12-(метоксиметил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 212)**



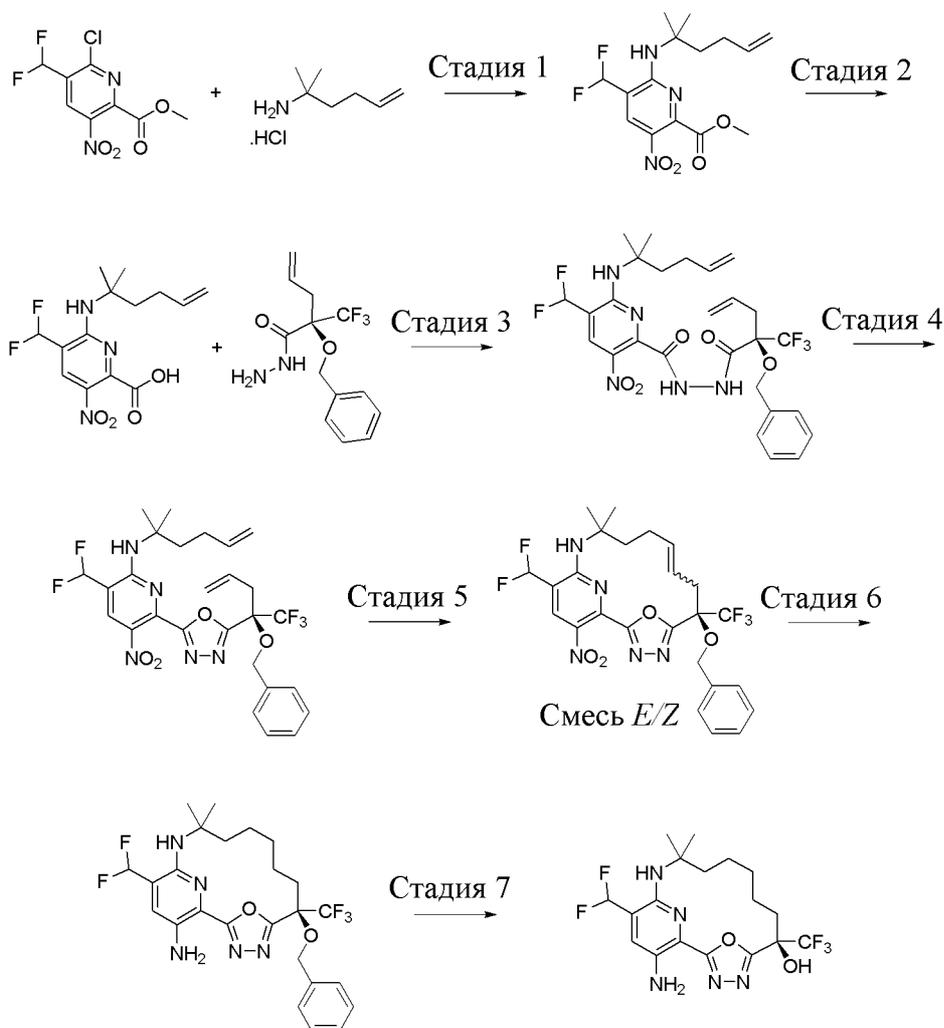
[001141] Раствор (6*R*)-6-бензилокси-12-(метоксиметил)-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-

1(18),2,4,8,14,16-гексаена (смеси *E/Z*) (37 мг, 0,0608 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) барботировали газообразным азотом в течение 5 минут. Добавляли палладий на угле (39 мг, 5% вес/вес, 0,0183 ммоль) и газообразным водородом барботировали реакционную смесь в течение 5 минут и затем реакционную смесь оставляли перемешиваться при одной атмосфере водорода в течение 96 ч. Смесь фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали этилацетатом (30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Желтый остаток очищали путем хроматографии на силикагеле при элюировании с 19% этилацетата в гептанах с получением двух диастереомерных продуктов.

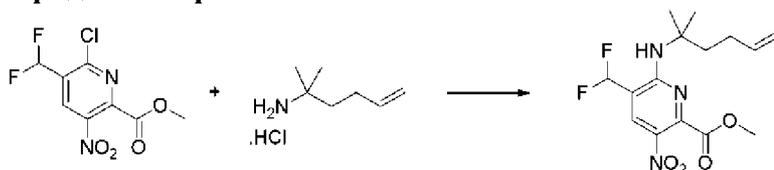
[001142] Элюируемый первым диастереомер выделяли в виде желтого твердого вещества, (6*R*)-17-амино-12-(метоксиметил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (5,67 мг, 19%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 7,64 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,09 (s, 2H), 5,11 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 3,74-3,65 (m, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,53-3,46 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,29-2,19 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,68-1,56 (m, 2H), 1,55-1,37 (m, 4H), 1,07-0,95 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*6) δ -62,76 (s, 3F), -79,12 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 469,1549, обнаруженное 470,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 4,55 минуты (способ АА LC).

[001143] Элюируемый вторым диастереомер выделяли в виде желтого твердого вещества, (6*R*)-17-амино-12-(метоксиметил)-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (4,97 мг, 17%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 7,64 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,08 (s, 2H), 5,13 (d, *J*=3,2 Гц, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,54-3,47 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,39-2,23 (m, 2H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,75-1,61 (m, 2H), 1,58-1,35 (m, 4H), 1,12-1,01 (m, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*6) δ -62,75 (s, 3F), -76,32 (s, 3F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 469,1549, обнаруженное 470,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 4,56 минуты (способ АА LC).

**Пример 117. Получение (6*R*)-17-амино-15-(дифторметил)-12,12-диметил-6-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (соединения 213)**



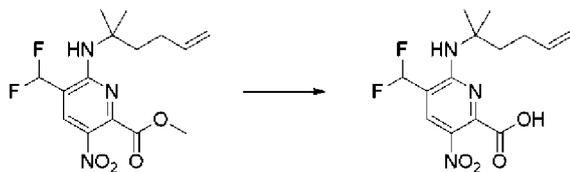
**Стадия 1. Метил-5-(дифторметил)-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитропиридин-2-карбоксилат**



[001144] Перемешивали раствор 2-метилгекс-5-ен-2-амина (гидрохлоридной соли) (1,40 г, 9,3544 ммоль), метил-6-хлор-5-(дифторметил)-3-нитропиридин-2-карбоксилата (1,9 г, 6,293 ммоль) и DIPEA (4,081 г, 5,5 мл, 31,576 ммоль) в ацетонитриле (28 мл) при 80°C в герметизированной пробирке в течение 1 ч. Темный раствор охлаждали до комнатной температуры. Растворитель выпаривали и остаток растворяли в МТВЕ (40 мл) и в 0,5 М растворе хлористоводородной кислоты (60 мл). Водный раствор экстрагировали с помощью МТВЕ (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью 50% водного насыщенного раствора хлорида аммония (1 × 40 мл), воды (30 мл), солевого раствора (20 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил-5-(дифторметил)-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитропиридин-2-карбоксилата (2,4 г, 76%) в виде оранжевой пленки. ESI-MS *масса/заряд*:

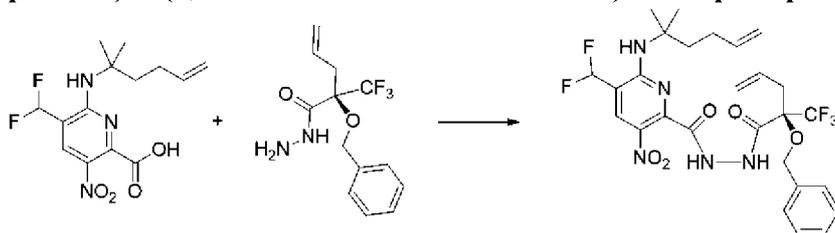
расч. 343,1344, обнаруженное 344,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,16 минуты (способ E LC).

**Стадия 2. 5-(Дифторметил)-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитропиридин-2-карбоновая кислота**



[001145] Добавляли раствор гидроксида лития (моногидрат) (2,8 г, 66,725 ммоль) в воде (18 мл) к оранжевому раствору метил-5-(дифторметил)-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитропиридин-2-карбоксилата (2,4 г, 4,7815 ммоль) в THF (18 мл) и метаноле (9 мл) при комнатной температуре. Желтую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный красный темный раствор охлаждали до комнатной температуры и органические растворители удаляли в вакууме. Остаточный метанол совместно выпаривали с ацетонитрилом (20 мл), затем добавляли МТВЕ (60 мл) и раствор хлористоводородной кислоты (1 М, 80 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Водный раствор разделяли и экстрагировали с помощью МТВЕ (3 × 30 мл). Объединенные органические слои концентрировали и остаток очищали путем хроматографии с обращенной фазой с применением градиента от 5% до 90% ацетонитрила в воде (+ 0,1% муравьиной кислоты), что обеспечивало получение 5-(дифторметил)-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитропиридин-2-карбоновой кислоты (1,4 г, 60%) в виде оранжевого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,23 (s, 1H), 6,75-6,39 (m, 1H), 6,18 (br. s., 1H), 5,86-5,74 (m, 1H), 5,73-5,65 (m, 1H), 5,10-4,99 (m, 1H), 4,96 (d, *J*=10,1 Гц, 1H), 2,14-1,96 (m, 4H), 1,53 (br. s. 6H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, хлороформ-d) δ -115,13 до -115,65 (m, 2F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 329,1187, обнаруженное 328,6 ( $M-1$ )<sup>-</sup>; время удерживания: 1,94 минуты (способ C LC).

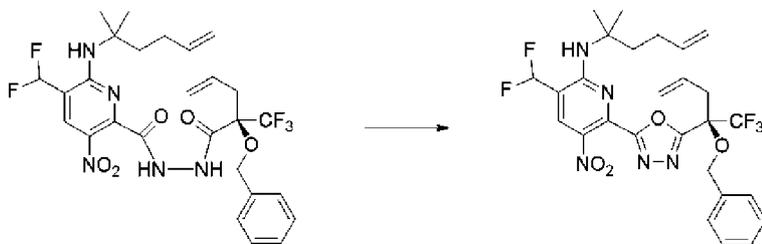
**Стадия 3. N'-[(2R)-2-Бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]-5-(дифторметил)-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитропиридин-2-карбогидразид**



[001146] НАТУ (2,0 г, 5,2600 ммоль) добавляли к оранжевому раствору 5-(дифторметил)-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитропиридин-2-карбоновой кислоты (1,4 г, 2,8697 ммоль), (2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-енгидразида (1,45 г, 5,0301 ммоль) и DIPEA (2,6712 г, 3,6 мл, 20,668 ммоль) в DMF (7 мл) при комнатной температуре. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Раствор DMF непосредственно очищали путем хроматографии с обращенной фазой с применением градиента от 5% до 75% ацетонитрила в воде (+ 0,1% муравьиной кислоты) с получением

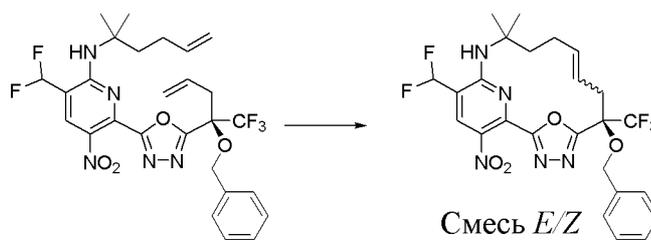
*N'*-[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]-5-(дифторметил)-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитропиридин-2-карбогидразида (2,26 г, колич.) в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, хлороформ-*d*) δ -73,76 (s, 3F), -115,07 до -116,18 (m, 2F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 599,2167, обнаруженное 600,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,75 минуты (способ ВВ LC).

**Стадия 4. 6-[5-[(1*R*)-1-Бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-(дифторметил)-*N*-(1,1-диметилпент-4-енил)-5-нитропиридин-2-амин**



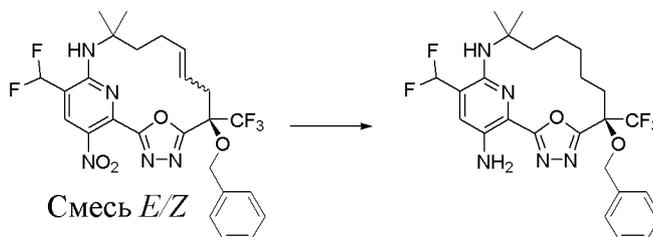
[001147] Раствор *N'*-[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]-5-(дифторметил)-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитропиридин-2-карбогидразида (2,26 г, 3,7695 ммоль) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (715 мг, 6,3741 ммоль) в DCM (100 мл) обрабатывали с помощью раствора хлорида 2-хлор-1,3-диметил-4,5-дигидроимидазол-1-ия (895 мг, 5,2942 ммоль) в DCM (80 мл) при комнатной температуре. Образование промежуточного соединения на основе имидазолия завершилось за 15 мин. DCM выпаривали и остаток растворяли в толуоле (250 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Темно-коричневую смесь гасили водой (150 мл) и водный раствор разделяли и затем экстрагировали с помощью МТВЕ (3 × 80 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением оранжевого масла (2,39 г). Очистка данного масла путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 1% до 35% МТВЕ в гептанах обеспечивала получение 6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-(дифторметил)-*N*-(1,1-диметилпент-4-енил)-5-нитропиридин-2-амин (1,75 г, 80%) в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,30 (s, 1H), 7,44-7,23 (m, 5H), 6,81-6,44 (m, 1H), 6,05-5,89 (m, 1H), 5,83-5,63 (m, 2H), 5,30-5,18 (m, 2H), 5,04-4,88 (m, 2H), 4,82 (d, *J*=10,5 Гц, 1H), 4,65 (d, *J*=10,5 Гц, 1H), 3,22 (d, *J*=6,4 Гц, 2H), 2,12-1,86 (m, 4H), 1,48 (s, 6H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, хлороформ-*d*) δ -73,46 (s, 3F), -115,13 до -116,66 (m, 2F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 581,2061, обнаруженное 582,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,43 минуты (способ E LC).

**Стадия 5. (6*R*)-6-Бензилокси-15-(дифторметил)-12,12-диметил-17-нитро-6-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаен (смесь *E/Z*)**



[001148] Азот барботировали через светло-желтый раствор 6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-(дифторметил)-*N*-(1,1-диметилпент-4-енил)-5-нитропиридин-2-амина (1,75 г, 3,0063 ммоль) в DCE (530 мл) в течение ночи. Добавляли катализатор Чжана 1В (60 мг, 0,0818 ммоль) при комнатной температуре и барботировали азот в течение 5 мин. Затем светло-зеленый раствор перемешивали при 65°C в течение 30 мин. и снова добавляли катализатор Чжана 1В (120 мг, 0,1696 ммоль) при 65°C двумя порциями с интервалами 30 мин. и смесь перемешивали в течение 3,5 ч. Коричневый раствор охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли DMSO (6 мл) с гашением катализатора. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 1% до 100% МТВЕ в гептанах с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали путем хроматографии с обращенной фазой с применением градиента от 5% до 100% ацетонитрила в воде (+ 0,1% муравьиной кислоты) с получением (6*R*)-6-бензилокси-15-(дифторметил)-12,12-диметил-17-нитро-6-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаена (смеси *E/Z*) (341 мг, 20%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,27 (s, 1H), 7,45-7,24 (m, 5H), 6,82-6,41 (m, 1H), 5,79-5,57 (m, 3H), 4,86 (d, *J*=10,9 Гц, 1H), 4,54 (d, *J*=11,0 Гц, 1H), 3,08 (dd, *J*=14,1, 3,7 Гц, 1H), 2,70 (dd, *J*=14,2, 8,5 Гц, 1H), 2,60-2,48 (m, 1H), 2,22-2,08 (m, 1H), 2,05-1,91 (m, 2H), 1,44 (d, *J*=9,4 Гц, 6H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, хлороформ-*d*) δ -73,01 (s, 3F), -115,34 (dd, *J*=53,1, 12,3 Гц, 2F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 553,1748, обнаруженное 554,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,34 минуты (способ E LC).

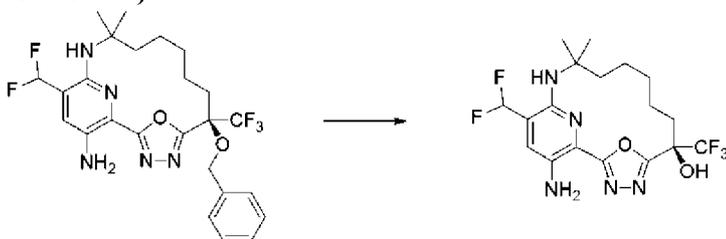
**Стадия 6. (6*R*)-6-Бензилокси-15-(дифторметил)-12,12-диметил-6-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-17-амин**



[001149] Добавляли палладий на угле (66 мг, 5% вес/вес, 0,062 ммоль) в дегазированный раствор (6*R*)-6-бензилокси-15-(дифторметил)-12,12-диметил-17-нитро-6-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-

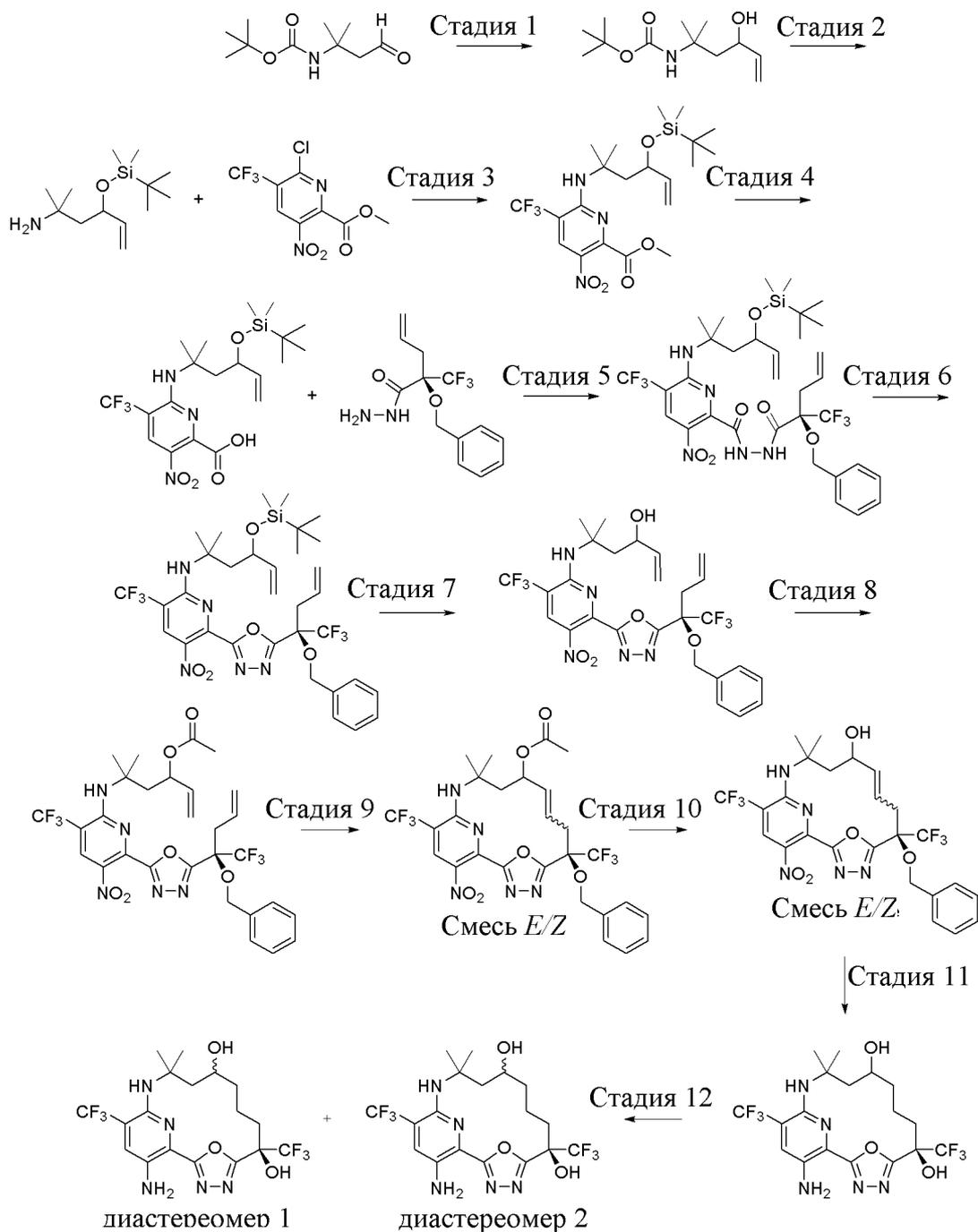
гексаена (смеси *E/Z*) (340 мг, 0,6112 ммоль) в THF (7 мл). Черную суспензию продували азотом в течение 5 мин., затем барботировали водород через суспензию в течение 5 мин. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух ночей в атмосфере водорода. Снова добавляли палладий на угле (85 мг, 5% вес/вес, 0,7987 ммоль) и смесь перемешивали в течение еще двух ночей в атмосфере водорода. Черную суспензию продували азотом и затем фильтровали через слой целита. Осадок на фильтре промывали DCM (3 × 5 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (6*R*)-6-бензилокси-15-(дифторметил)-12,12-диметил-6-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-17-амина (290 мг, 24%) в виде флуоресцентного желтого масла. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 525,22, обнаруженное 526,4 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,40 минуты (способ E LC).

**Стадия 7. (6*R*)-17-Амино-15-(дифторметил)-12,12-диметил-6-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (соединение 213)**



[001150] Добавляли палладий на угле (160 мг, 5% вес/вес, 0,1503 ммоль) в дегазированный раствор (6*R*)-6-бензилокси-15-(дифторметил)-12,12-диметил-6-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-17-амина (290 мг, 0,4304 ммоль) в THF (8 мл) при комнатной температуре. Черную суспензию продували азотом в течение 5 мин., затем барботировали водород через суспензию в течение 5 мин. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода. Черную суспензию продували азотом и затем фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали с помощью DCM (3 × 5 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением флуоресцентного желтого масла, которое очищали путем хроматографии с обращенной фазой с применением градиента от 5% до 80% ацетонитрила в воде (+ 0,02% HCl) с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества после лиофилизации (45 мг, чистота 94,5%). Данное твердое вещество дополнительно очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 1% до 10% EtOAc в DCM с получением (6*R*)-17-амино-15-(дифторметил)-12,12-диметил-6-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (29 мг, 15%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 7,58 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,18 (t, *J*=53,7 Гц, 1H), 5,86 (s, 2H), 5,20 (s, 1H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,27-2,14 (m, 1H), 2,12-1,98 (m, 1H), 1,89-1,75 (m, 1H), 1,71-1,57 (m, 1H), 1,54-1,37 (m, 5H), 1,34 (s, 3H), 1,29 (s, 3H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*6) δ -78,22 (s, 3F), от -114,57 до -115,76 (m, 1F), -115,76 до -116,87 (m, 1F) ppm. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 435,1694, обнаруженное 436,3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,21 минуты (способ C LC).

**Пример 118. Получение (6*R*)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,10-диола (диастереомера 1) (соединения 214) и (6*R*)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,10-диола (диастереомера 2) (соединения 215)**



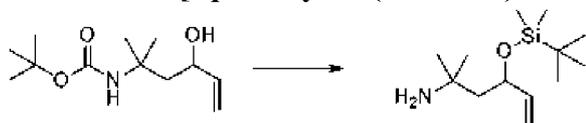
**Стадия 1. *tert*-Бутил-*N*-(3-гидрокси-1,1-диметилпент-4-енил)карбамат**



[001151] Раствор *tert*-бутил-*N*-(1,1-диметил-3-оксопропил)карбамата (3,29 г, 14,712 ммоль) охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота и обрабатывали по каплям с помощью

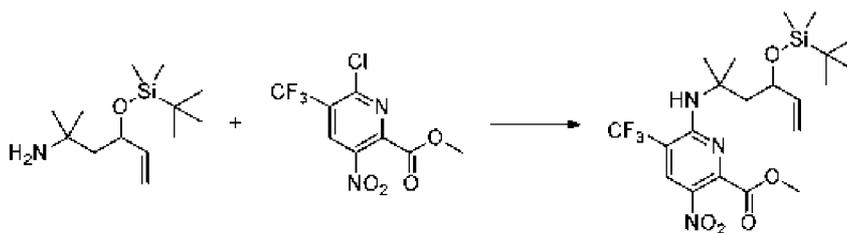
бром(винил)магния (35 мл 1 М, 35 ммоль) на протяжении 30 минут. Реакционную смесь выдерживали при данной температуре в течение 30 мин. и затем переносили на ледяную баню при 0°C и выдерживали при данной температуре в течение 3 ч. Смесь затем гасили с помощью 200 мл насыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl. Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (120 г, загружали в сухом виде, элюировали с помощью 0% до 45% диэтилового эфира в гексанах на протяжении 40 минут), что обеспечивало получение *трет*-бутил-*N*-(3-гидрокси-1,1-диметилпент-4-енил)карбамата (1,9 г, 47%) в виде прозрачной жидкости. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,96-5,81 (m, 1H), 5,30-5,19 (m, 2H (виниловый протон и OH)), 5,12-5,05 (m, 1H), 4,39-4,31 (m, 1H), 1,84-1,71 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

**Стадия 2. 4-[*трет*-Бутил(диметил)силил]окси-2-метилгекс-5-ен-2-амин**



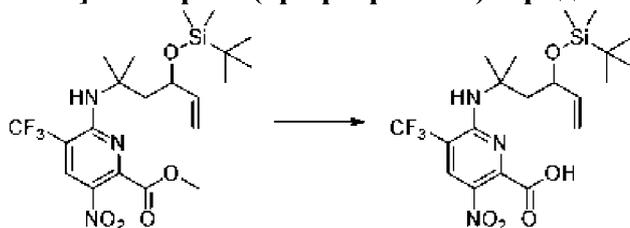
[001152] Охлаждали раствор *трет*-бутил-*N*-(3-гидрокси-1,1-диметилпент-4-енил)карбамата (2,23 г, 9,7246 ммоль) и 2,6-лутидина (4,2559 г, 4,6 мл, 39,718 ммоль) в сухом DCM (60 мл) до 0°C. Затем добавляли по каплям *трет*-бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат (15,539 г, 13,5 мл, 58,785 ммоль) на протяжении 15 мин. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч., затем разбавляли дихлорметаном (100 мл) и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (150 мл). Двухфазную смесь перемешивали в течение 15 мин. и слои разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали дихлорметаном (3 × 100 мл) и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали путем хроматографии с обращенной фазой (буфер А: вода, забуференная с помощью 0,05% TFA; буфер В: ацетонитрил, забуференный с помощью 0,05% TFA, элюирование от 30% буфера В до 90% буфера В на протяжении 40 минут), что обеспечивало получение 4-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-2-метилгекс-5-ен-2-амин (0,91 г, 38%) в виде прозрачного желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,88 (ddd, J=17,2, 10,2, 7,0 Гц, 1H), 5,23-5,14 (m, 1H), 5,08-5,00 (m, 1H), 4,38 (dd, J=12,2, 6,6 Гц, 1H), 1,61 (dd, J=14,0, 7,2 Гц, 1H), 1,47 (dd, J=14,0, 4,9 Гц, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,11 (s, 3H), 0,06 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд: расч. 243,2018, обнаруженное 244,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,82 минуты (способ G LC).

**Стадия 3. Метил-6-[[3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилпент-4-енил]амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат**



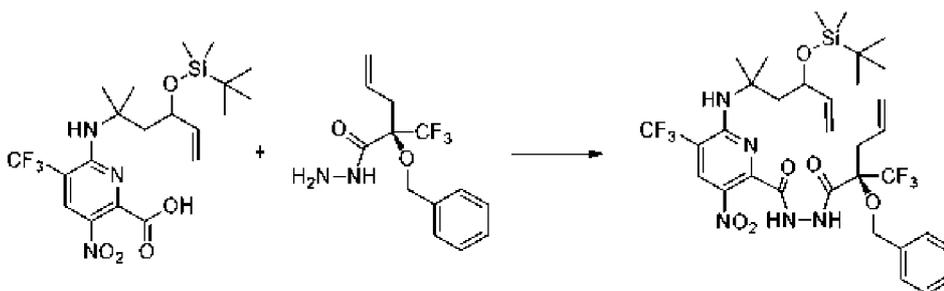
[001153] В раствор метил-6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (1 г, 3,514 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) добавляли 4-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-2-метилгекс-5-ен-2-амин (0,91 г, 3,7378 ммоль) и DIEA (1,4098 г, 1,9 мл, 10,908 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. и затем нагревали при 40°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (120 г, загружали в сухом виде, элюировали от 0% до 10% диэтилового эфира в гексанах на протяжении 45 минут) с получением метил-6-[[3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметил-пент-4-енил]амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (0,96 г, 56%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: расч. 491,2063, обнаруженное 492,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 4,56 минуты (способ G LC).

**Стадия 4. 6-[[3-[*трет*-Бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилпент-4-енил]амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота**



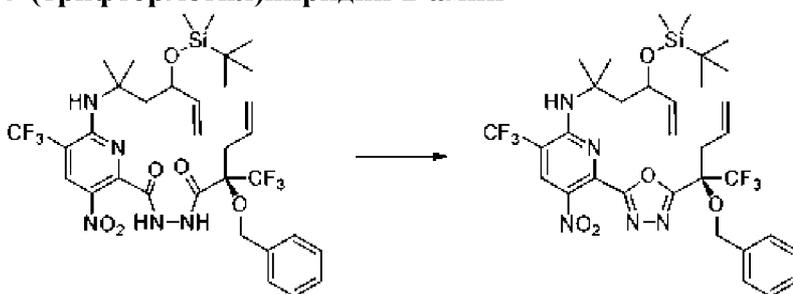
[001154] В раствор метил-6-[[3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилпент-4-енил]амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (0,96 г, 1,9529 ммоль) в THF (30 мл) и MeOH (9 мл) добавляли раствор LiOH (0,6 г, 25,054 ммоль) в воде (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и подкисляли с помощью 5% водного раствора лимонной кислоты до pH=2. Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 75 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 6-[[3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилпент-4-енил]амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (0,95 г, 100%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: расч. 477,1907, обнаруженное 477,9 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 4,18 минуты (способ G LC).

**Стадия 5. N'-[(2R)-2-Бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]-6-[[3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилпент-4-енил]амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразид**



[001155] В смесь (2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-енгидразида (0,7 г, 2,4283 ммоль) и 6-[[3-*tert*-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилпент-4-енил]амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (0,95 г, 1,9495 ммоль) в EtOAc (30 мл) добавляли пиридин (782,4 мг, 0,8 мл, 9,8913 ммоль) и раствор пропилфосфонового ангидрида (2,5656 г, 2,4 мл, 50% вес/вес в EtOAc, 4,0316 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную смесь добавляли 1 М водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (200 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 100 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Масляный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (40 г, загружали в сухом виде, элюирование от 0% до 45% диэтилового эфира в гексанах на протяжении 30 минут), что обеспечивало получение *N*'-[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]-6-[[3-*tert*-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилпент-4-енил]амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (1 г, 69%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: расч. 747,2887, обнаруженное 748,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 4,52 минуты (способ G LC).

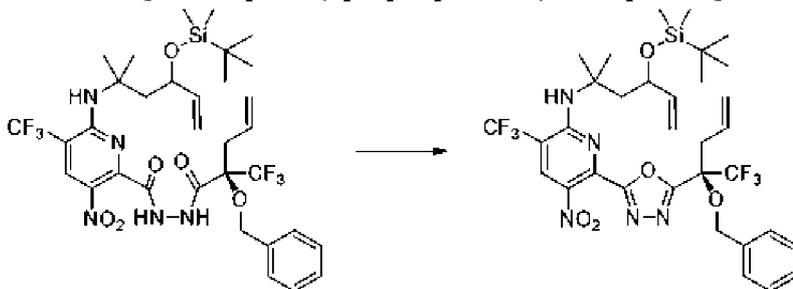
**Стадия 6. 6-[5-[(1*R*)-1-Бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*'-[3-*tert*-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилпент-4-енил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин**



[001156] В раствор *N*'-[(2*R*)-2-бензилокси-2-(трифторметил)пент-4-еноил]-6-[[3-*tert*-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилпент-4-енил]амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (0,32 г, 0,4279 ммоль) и DIEA (185,5 мг, 0,25 мл, 1,4353 ммоль) в ацетонитриле (7 мл) добавляли TsCl (125 мг, 0,6557 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в этилацетате (75 мл). Органический слой промывали 5% водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 75 мл), водой (2 × 75 мл), солевым раствором (75 мл), высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали.

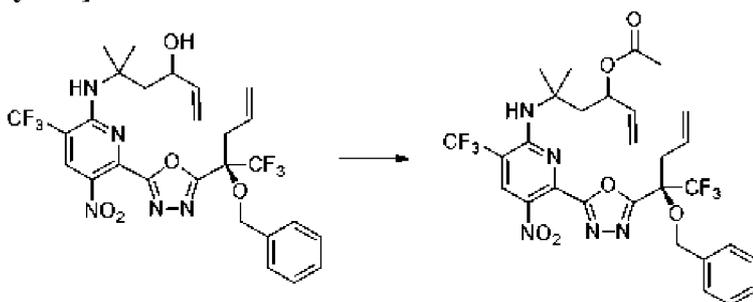
Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (12 г, загружали в сухом виде и элюировали с помощью от 0% до 15% диэтилового эфира в гексанах на протяжении 30 минут), что обеспечивало получение 6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-[3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметил-пент-4-енил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амина в виде прозрачного желтого масла (311 мг, 100%). ESI-MS масса/заряд: расч. 729,2781, обнаруженное 730,4 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 4,9 минуты (способ G LC).

**Стадия 7. 5-[[6-[5-[(1*R*)-1-Бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-5-метилгекс-1-ен-3-ол**



[001157] В раствор 6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-[3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилпент-4-енил]-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амина (790 мг, 1,0825 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляли водный 1 н. HCl (1,6 мл 1 М, 1,6 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5-[[6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-5-метилгекс-1-ен-3-ола (0,67 г, 100%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: расч. 615,1916, обнаруженное 616,3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 4,06 минуты (способ G LC).

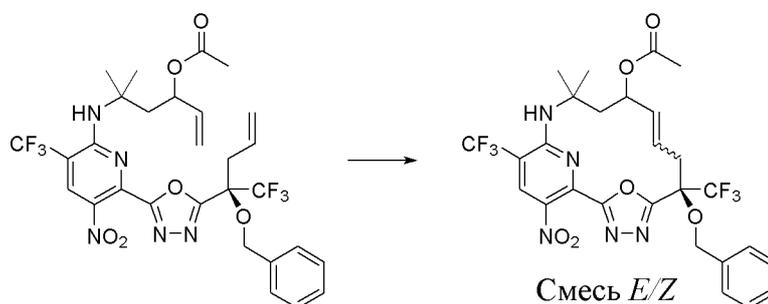
**Стадия 8. [3-[[6-[5-[(1*R*)-1-Бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-3-метил-1-винилбутил]ацетат**



[001158] В раствор 5-[[6-[5-[(1*R*)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-5-метилгекс-1-ен-3-ола

(146,5 мг, 0,238 ммоль) в безводном дихлорметане (3 мл) добавляли пиридин (58,68 мг, 60 мкл, 0,7418 ммоль), уксусный ангидрид (43,28 мг, 40 мкл, 0,4239 ммоль) и каталитическое количество DMAP (7,9 мг, 0,0647 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 20% этилацетата в гексане с получением [3-[[6-[5-[(1R)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-3-метил-1-винилбутил]ацетата (154,5 мг, 99%) в виде светло-желтого геля. ESI-MS масса/заряд: расч. 657,2022, обнаруженное 658,7 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 4,11 минуты (способ G LC).

**Стадия 9. [(6R)-6-Бензилокси-12,12-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,8,14(18),15-гексаен-10-ил]ацетат (смесь E/Z)**

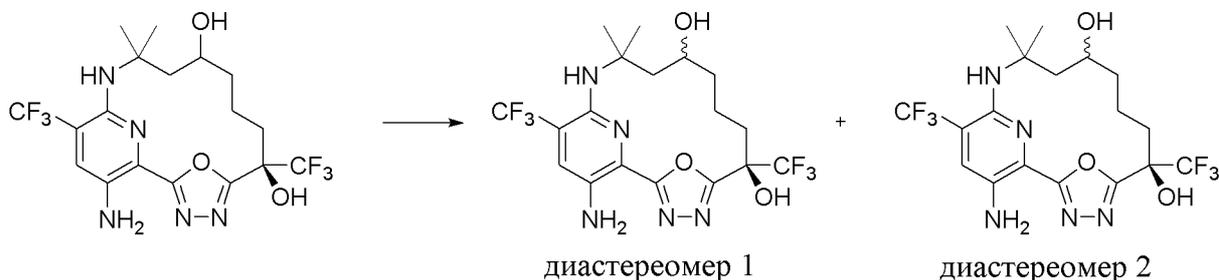


[001159] Катализатор Чжана 1В (145 мг, 0,1973 ммоль) перемешивали в толуоле (40 мл) при комнатной температуре и дегазировали с помощью N<sub>2</sub> в течение 30 минут. Отдельно дегазировали [3-[[6-[5-[(1R)-1-бензилокси-1-(трифторметил)бут-3-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-3-метил-1-винилбутил]ацетат (353 мг, 0,5315 ммоль) в толуоле (10 мл) с помощью N<sub>2</sub> в течение 15 минут и затем добавляли порциями в предварительно нагретую (110°C) колбу, содержащую катализатор в толуоле, с эффективным перемешиванием. Смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч. Добавляли большее количество катализатора Чжана 1В (64 мг, 0,0871 ммоль) и обеспечивали продолжение реакции при той же температуре в течение еще 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли EtOAc (50 мл) и солевой раствор (40 мл). Органический слой разделяли и высушивали над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (40 г колонка) с применением градиента от 0% до 20% этилацетата в гексанах, что обеспечивало получение [(6R)-6-бензилокси-12,12-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,8,14(18),15-гексаен-10-ил]ацетата (смеси E/Z) (149 мг, 20%) в виде коричневого масла. ESI-MS масса/заряд: расч. 629,1709, обнаруженное 630,5 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,96 минуты (способ G LC).

**Стадия 10. (6R)-6-Бензилокси-12,12-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаен-10-ол (смесь E/Z)**



**3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,10-диол (диастереомер 1) (соединение 214) и (6R)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,10-диол (диастереомер 2) (соединение 215)**

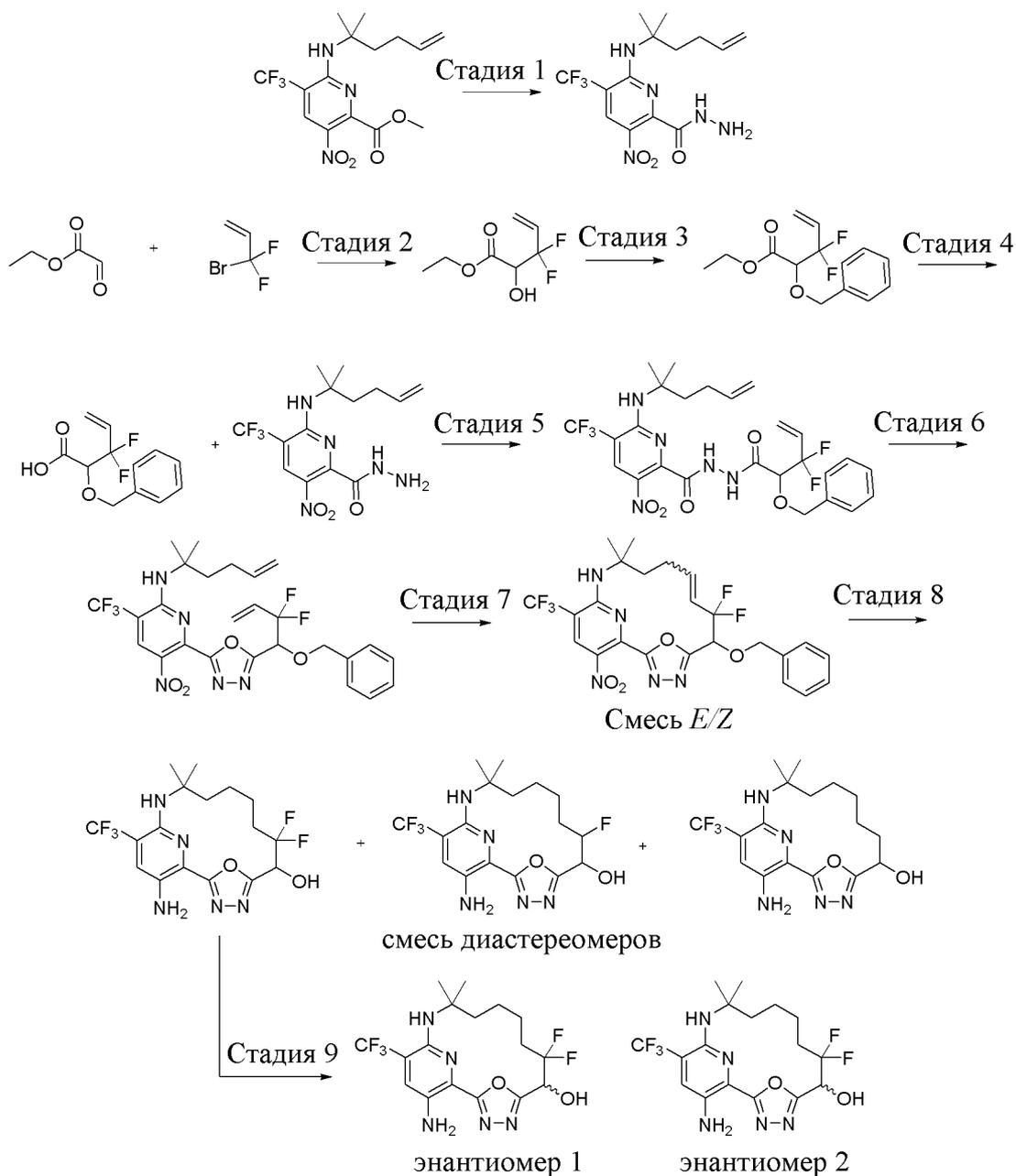


[001162] Рацемический (6R)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,10-диол (75 мг, 0,1358 ммоль) очищали путем хиральной SFC с применением колонки Chiral Cel OJ (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм) при элюировании с 12% MeOH (20 mM NH<sub>3</sub>) в 88% CO<sub>2</sub> при скорости потока, составляющей 70 мл/мин., что обеспечивало получение (6R)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,10-диола (диастереомера 1) (19,9 мг, 62%) в виде желтого твердого вещества и элюируемого первым пика. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,63 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,97 (s, 2H), 4,47 (s, 1H), 4,28 (d, J=5,4 Гц, 1H), 3,89-3,76 (m, 1H), 3,60 (d, J=13,7 Гц, 1H), 2,37 (t, J=13,1 Гц, 1H), 1,95 (tt, J=11,3, 5,6 Гц, 1H), 1,75-1,60 (m, 1H), 1,59-1,47 (m, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,03 (dd, J=13,7, 9,8 Гц, 1H). ESI-MS масса/заряд: расч. 469,15485, обнаруженное 470,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,52 минуты (способ A LC).

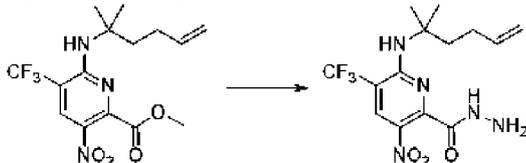
[001163] Элюируемый вторым пик получали в виде желтого твердого вещества, (6R)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6,10-диола (диастереомера 2) (25,5 мг, 79%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,60 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,00 (s, 2H), 4,48 (s, 1H), 4,31 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3,76 (d, J=14,2 Гц, 1H), 3,65 (d, J=12,9 Гц, 1H), 2,44 (t, J=12,9 Гц, 2H), 1,97 (dd, J=13,6, 9,5 Гц, 1H), 1,70-1,52 (m, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,11 (dd, J=13,8, 8,9 Гц, 1H). ESI-MS масса/заряд: расч. 469,15485, обнаруженное 470,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,49 минуты (способ A LC).

**Пример 119. Получение 17-амино-7-фтор-12,12-диметил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (смеси диастереомеров) (соединения 216), 17-амино-12,12-диметил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (соединения 217), 17-амино-7,7-дифтор-12,12-диметил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 218) и 17-амино-7,7-дифтор-12,12-диметил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-**

тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2)  
(соединения 219)



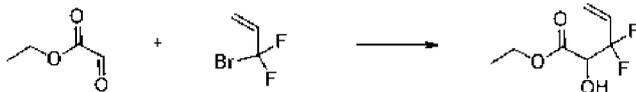
Стадия 1. 6-(1,1-Диметилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразид



[001164] В раствор метил-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (2,72 г, 7,5280 ммоль) в MeOH (60 мл) в пробирке для работы под давлением добавляли моногидрат гидразина (3,35 г, 66,919 ммоль). Смесь перемешивали при 85°C в течение 4 ч. и охлаждали до комнатной температуры и

концентрировали. Остаток совместно выпаривали с толуолом (2 × 20 мл) и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании с градиентом от 20% до 60% EtOAc в гептанах) с получением 6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (2,7 г, 99%) в виде бледно-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,34 (s, 1H), 5,84-5,71 (m, 1H), 5,44 (br. s. 1H), 5,04-4,93 (m, 2H), 3,39 (br. s. 3H), 2,09-1,93 (m, 4H), 1,49 (s, 6H). <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -64,45 (s, 3F). ESI-MS масса/заряд: расч. 361,1362, обнаруженное 362,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,96 минуты (способ E LC).

### Стадия 2. Этил-3,3-дифтор-2-гидрокси-пент-4-еноат



[001165] В раствор 3-бром-3,3-дифтор-проп-1-ена (4,8 г, 30,582 ммоль) и этил-2-оксоацетата в толуоле (5,9 мл 50% вес/об., 28,896 ммоль) в DMF (60 мл) и воде (18 мл) при 10°C добавляли индий (7 г, 60,966 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли смесь лед-вода (200 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин., разбавляли *трет*-бутилметиловым эфиром (100 мл), фильтровали через диатомовую землю и осадок на фильтре промывали *трет*-бутилметиловым эфиром. Водную фазу обратно экстрагировали с помощью <sup>4</sup>BuOCH<sub>3</sub> (2 × 100 мл). Объединенные органические слои высушивали с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток (5,8 г) очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (от 50% до 100% дихлорметана в пентане) с получением этил-3,3-дифтор-2-гидроксипент-4-еноата (4,283 г, 82%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,10-5,93 (m, 1H), 5,82-5,72 (m, 1H), 5,58 (d, J=11,0 Гц, 1H), 4,43-4,27 (m, 3H), 3,22 (d, J=6,4 Гц, 1H), 1,34 (t, J=7,1 Гц, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ от -107,00 до -107,85 (m, 1F), от -108,89 до -109,75 (m, 1F). ESI-MS масса/заряд: расч. 180,0598, обнаруженное 181,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,47 минуты. (способ E LC).

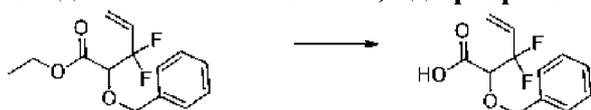
### Стадия 3. Этил-2-бензилокси-3,3-дифтор-пент-4-еноат



[001166] В раствор этил-3,3-дифтор-2-гидрокси-пент-4-еноата (2,45 г, 11,832 ммоль) в дихлорметане (19 мл) и безводном гептане (38 мл) при 0°C добавляли бензил-2,2,2-трихлорацетимидат (7 г, 27,72 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. и добавляли по каплям трифлатную кислоту (400 мг, 2,6653 ммоль) с получением белого осадка. Обеспечивали медленное нагревание смеси до комнатной температуры и ее перемешивали при комнатной температуре (от 5 до 19°C) в течение ночи и затем охлаждали до 0°C и разбавляли дихлорметаном (50 мл). Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и два слоя разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2 × 30 мл). Объединенные органические слои высушивали с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии на

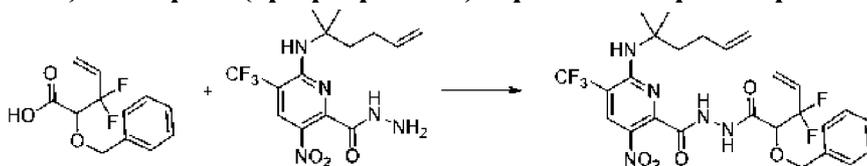
силикагеле (градиент: от 0% до 10% EtOAc в гептанах) обеспечивала получение этил-2-бензилокси-3,3-дифторпент-4-еноата (1,56 г, 46%) в виде прозрачного масла. Продукт не был способен к ионизации при LCMS.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45-7,31 (m, 5H), 6,16-6,00 (m, 1H), 5,80-5,71 (m, 1H), 5,56 (d,  $J=11,2$  Гц, 1H), 4,79 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 4,61 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 4,33-4,16 (m, 3H), 1,31 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  от -102,91 до -103,81 (m, 1F), от -106,39 до -107,27 (m, 1F). Время удерживания: 4,4 минуты (способ АА LC).

#### Стадия 4. 2-Бензилокси-3,3-дифторпент-4-еновая кислота



[001167] В раствор этил-2-бензилокси-3,3-дифторпент-4-еноата (1,55 г, 5,735 ммоль) в DCE (60 мл) добавляли гидроксид триметилолова (1,88 г, 10,397 ммоль). Смесь перемешивали при 82°C в течение 30 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли силикагель (8 г). Смесь концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (градиент от 0% до 15% MeOH в дихлорметане) обеспечивала получение 2-бензилокси-3,3-дифторпент-4-еновой кислоты (1,14 г, 78%) в виде бесцветного масла. Продукт не был способен к ионизации при LCMS.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42-7,31 (m, 5H), 6,13-5,97 (m, 1H), 5,77 (dt,  $J=17,4, 2,2$  Гц, 1H), 5,58 (d,  $J=11,0$  Гц, 1H), 4,83-4,70 (m, 2H), 4,25 (t,  $J=9,4$  Гц, 1H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  от -103,47 до -104,44 (m, 1F), от -106,04 до -106,95 (m, 1F). Время удерживания: 1,86 минуты (способ E LC).

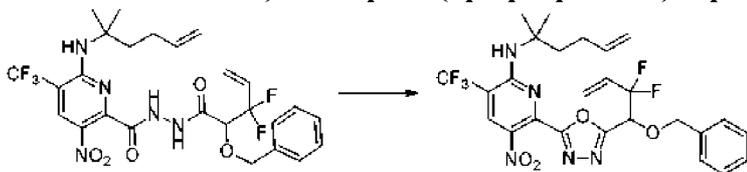
#### Стадия 5. *N*'-(2-Бензилокси-3,3-дифторпент-4-еноил)-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразид



[001168] В высушенную колбу объемом 250 мл загружали 2-бензилокси-3,3-дифторпент-4-еновую кислоту (806 мг, 3,3276 ммоль) и дихлорметан (20 мл). Добавляли по каплям оксалилхлорид (573 мг, 0,3938 мл, 4,5144 ммоль), затем DMF (292 мг, 0,3093 мл, 3,9949 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 час. Добавляли по каплям раствор 6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (1,80 г, 4,9817 ммоль) и DIEA (1,3 г, 1,752 мл, 10,059 ммоль) в дихлорметане (10 мл) на протяжении 15 мин. После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (15 мл) и воду (15 мл). Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2  $\times$  30 мл). Объединенный органический слой высушивали с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем флеш-хроматографии на силикагеле (элюирование от 5% до 40% EtOAc в гептанах) и

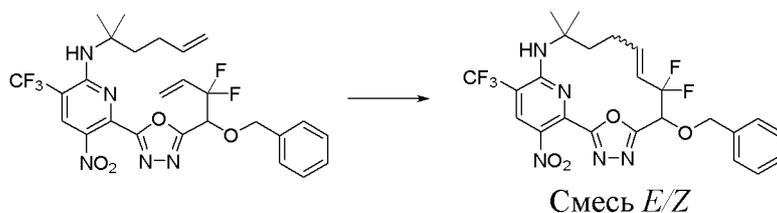
второй флеш-хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 5% EtOAc в дихлорметане) с получением *N*-(2-бензилокси-3,3-дифторпент-4-еноил)-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (1,33 г, 68%) в виде бледно-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,05 (d,  $J=6,1$  Гц, 1H), 8,74 (d,  $J=6,1$  Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,45-7,31 (m, 5H), 6,12-5,96 (m, 1H), 5,85-5,71 (m, 2H), 5,57 (d,  $J=11,0$  Гц, 1H), 5,46 (br. s. 1H), 5,08-4,91 (m, 2H), 4,88-4,77 (m, 2H), 4,26 (t,  $J=9,5$  Гц, 1H), 2,11-1,96 (m, 4H), 1,52 (d,  $J=1,5$  Гц, 6H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -64,50 (s, 3F), от -104,56 до -105,38 (m, 1F), от -106,39 до -107,22 (m, 1F). ESI-MS масса/заряд: расч. 585,2011, обнаруженное 586,2 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 2,23 минуты (способ E LC).

**Стадия 6. 6-[5-(1-Бензилокси-2,2-дифторбут-3-енил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-(1,1-диметилпент-4-енил)-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин**



[001169] В раствор *N*-(2-бензилокси-3,3-дифторпент-4-еноил)-6-(1,1-диметилпент-4-ениламино)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбогидразида (1,33 г, 2,2715 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли DIEA (1,76 г, 2,3720 мл, 13,618 ммоль) с последующим добавлением по каплям трифторметансульфонового ангидрида (961 мг, 3,4061 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли морфолин (1,2 г). Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. Добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (25 мл). Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном ( $2 \times 30$  мл). Объединенные органические слои высушивали с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем флеш-хроматографии на силикагеле (при элюировании с градиентом от 0% до 30% EtOAc в гептанах) с получением 6-[5-(1-бензилокси-2,2-дифторбут-3-енил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-(1,1-диметилпент-4-енил)-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (938 мг, 73%) в виде бледно-желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,52 (s, 1H), 7,41-7,29 (m, 5H), 6,08 (dq,  $J=17,5, 11,5$  Гц, 1H), 5,81-5,69 (m, 2H), 5,62-5,52 (m, 2H), 5,11-4,90 (m, 3H), 4,80 (d,  $J=11,7$  Гц, 1H), 4,59 (d,  $J=11,7$  Гц, 1H), 2,10-1,92 (m, 4H), 1,49 (s, 6H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -64,56 (s, 3F), от -103,99 до -104,84 (m, 1F), от -107,22 до -108,19 (m, 1F). ESI-MS масса/заряд: расч. 567,1905, обнаруженное 568,2 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 2,39 минуты (способ E LC).

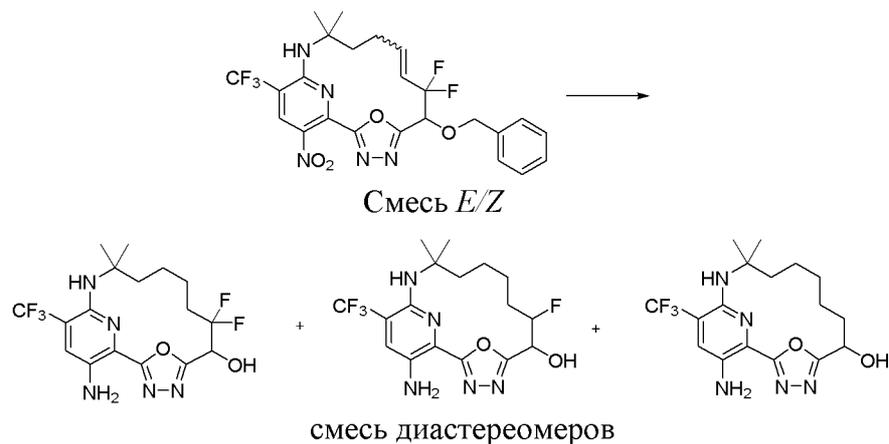
**Стадия 7. 6-Бензилокси-7,7-дифтор-12,12-диметил-17-нитро-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаен (смесь *E/Z*)**



[001170] В высушенную колбу объемом 1 л загружали 6-[5-(1-бензилокси-2,2-дифторбут-3-енил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-*N*-(1,1-диметилпент-4-енил)-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (420 мг, 0,7401 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (400 мл). Раствор барботировали азотом в течение 1 ч. и нагревали до 75°C. Быстро добавляли раствор катализатора Граббса 2-го поколения (130 мг, 0,1531 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (5 мл). Смесь перемешивали при 75°C в течение 40 мин. Добавляли дополнительное количество катализатора Граббса 2-го поколения (60 мг, 0,0707 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (5 мл). Смесь перемешивали при 75°C в течение 1 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли DMSO (385 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. и концентрировали на силикагеле (20 г). Остаток очищали путем флеш-хроматографии на силикагеле (при элюировании с градиентом от 0% до 30% EtOAc в гептанах) с получением неочищенного 6-бензилокси-7,7-дифтор-12,12-диметил-17-нитро-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаена (180 мг) в виде неочищенного бледно-желтого масла. Данный материал дополнительно очищали путем хроматографии с обращенной фазой (колонка: 100 г Aq C<sub>18</sub>. Градиент: от 5% до 95% MeCN в воде с модификатором, представляющим собой 0,1% муравьиной кислоты). Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части ацетонитрила. Остаток обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Органические слои объединяли и высушивали с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-бензилокси-7,7-дифтор-12,12-диметил-17-нитро-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаена (смеси *E/Z*) (160,2 мг, 40%) в виде бледно-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,46 (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 5H), 6,36-6,25 (m, 1H), 6,06-5,93 (m, 1H), 5,57 (br. s, 1H), 5,21 (dd, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 4,77-4,66 (m, 2H), 2,84 (t, J=12,5 Гц, 1H), 2,40-2,28 (m, 1H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,86 (dd, J=14,2, 6,8 Гц, 1H), 1,46 (s, 6H). <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -64,14 (s, 3F), от -92,09 до -92,96 (m, 1F), -110,61 (dd, J=254,8, 20,4 Гц, 1F). ESI-MS масса/заряд: расч. 539,1592, обнаруженное 540,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,3 минуты (способ E LC).

**Стадия 8.** 17-Амино-7,7-дифтор-12,12-диметил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол, 17-амино-7-фтор-12,12-диметил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (смесь диастереомеров) (соединение 216) и 17-амино-12,12-диметил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол

## (соединение 217)



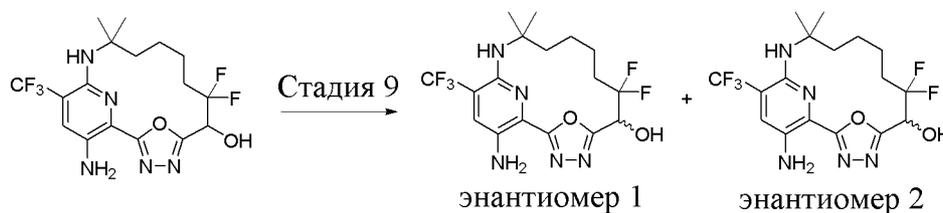
[001171] В раствор 6-бензилокси-7,7-дифтор-12,12-диметил-17-нитро-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,8,14,16-гексаена (смеси *E/Z*) (175 мг, 0,3244 ммоль) в MeOH (15 мл) в колбе объемом 100 мл добавляли 10% Pd/C (влажность 50%, 82 мг, 5% вес/вес, 0,0385 ммоль). Воздух в колбе три раза заменяли азотом посредством вакуума. Азот шесть раз заменяли водородом посредством вакуума. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (баллон) в течение 16 ч. Смесь фильтровали через диатомовую землю и осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование от 10% до 50% EtOAc в гептанах) с получением трех продуктов.

[001172] Основной продукт, 17-амино-7,7-дифтор-12,12-диметил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (102 мг, 73%), выделяли в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28 (s, 1H), 5,38-5,27 (m, 1H), 4,94 (br. s. 2H), 4,46 (br. s. 1H), 3,29 (d,  $J=7,3$  Гц, 1H), 2,54-2,10 (m, 4H), 1,97-1,73 (m, 2H), 1,64-1,49 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -63,87 (s, 3F), от -101,77 до -103,92 (m, 2F), ESI-MS масса/заряд: расч. 421,1537, обнаруженное 422,3 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 3,15 минуты (способ С LC).

[001173] Монодефторированный побочный продукт (20 мг) дополнительно очищали путем хроматографии на силикагеле (градиент от 20% до 50% EtOAc в гептанах). Требуемые фракции концентрировали при пониженном давлении и остаток лиофилизировали с получением 17-амино-7-фтор-12,12-диметил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (смеси диастереомеров) (16 мг, 12%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,56 (s, 1H), 6,58 (d,  $J=6,1$  Гц, 0,5H), 6,52 (d,  $J=6,6$  Гц, 0,5H), 6,00-5,85 (m, 2H), 5,29-4,77 (m, 2H), 4,62 (s, 0,5H), 4,56 (s, 0,5H), 3,05-2,80 (m, 1H), 2,17-1,97 (m, 1H), 1,95-1,62 (m, 3H), 1,60-1,41 (m, 3H), 1,39-1,27 (m, 6H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -62,22 (s, 3F), от -184,41 до -186,39 (m, 1F). ESI-MS масса/заряд: расч. 403,1631, обнаруженное 404,2 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 3,09 минуты (способ С LC).

[001174] Бисдефторированный побочный продукт (10 мг) очищали путем хроматографии на силикагеле (градиент от 20% до 70% МТВЕ в гептанах) и подвергали сублимационной сушке с получением 17-амино-12,12-диметил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (8 мг, 6%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,55 (s, 1H), 6,06 (d,  $J=6,1$  Гц, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,98-4,89 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 2,63-2,51 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,59-1,37 (m, 6H), 1,34 (s, 3H), 1,30 (s, 3H),  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -62,18 (s, 3F). ESI-MS масса/заряд: расч. 385,1726, обнаруженное 386,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,62 минуты (способ ВВ LC).

**Стадия 9. 17-Амино-7,7-дифтор-12,12-диметил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 218) и 17-амино-7,7-дифтор-12,12-диметил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 219)**

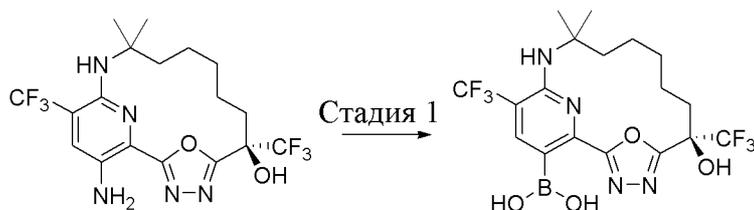


[001175] Рацемический 17-амино-7,7-дифтор-12,12-диметил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (102 мг, 0,2382 ммоль) подвергали разделению посредством SFC с применением следующих условий: колонка Phenomenex Lux 5 мкм, Cellulose 4 (250 × 21,2 мм); 6,7 мг/введение; элюент: 10% EtOH (0,1% диэтиламина) в 90%  $\text{CO}_2$ ; скорость потока: 75 мл/мин.; концентрация: 22,2 мг/мл в метаноле (без модификатора); объем введения: 300 мкл; давление на выходе: 100 бар; длина волны: 250 нм; температура: 40°C.

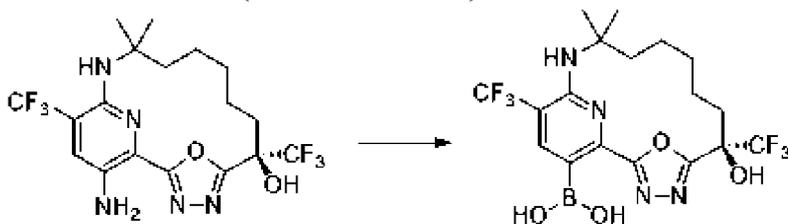
[001176] Фракции, содержащие первое элюируемое соединение, концентрировали при пониженном давлении. Остаток поглощали в ацетонитриле (2,2 мл) и добавляли воду (1,8 мл). Полученный прозрачный желтый раствор подвергали сублимационной сушке с получением материала, который очищали снова путем хроматографии на силикагеле (градиент от 30% до 50% EtOAc в гептане) с последующей сублимационной сушкой с получением 17-амино-7,7-дифтор-12,12-диметил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (40 мг, 40%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,59 (s, 1H), 7,19 (d,  $J=6,4$  Гц, 1H), 5,97 (s, 2H), 5,32-5,22 (m, 1H), 4,61 (s, 1H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,47-2,31 (m, 1H), 2,27-2,11 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 1H), 1,64-1,42 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,35-1,29 (m, 1H), 1,27 (s, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -62,30 (s, 3F), от -99,00 до -100,99 (m, 2F). ESI-MS масса/заряд: расч. 421,1537, обнаруженное 422,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 4,45 минуты (способ АА LC).

[001177] Фракции, содержащие второе элюируемое соединение, концентрировали при пониженном давлении. Остаток поглощали в ацетонитриле (2,5 мл) и добавляли воду (2,2 мл). Полученный прозрачный желтый раствор лиофилизировали с получением материала, который очищали снова путем хроматографии на силикагеле (градиент от 30% до 50% EtOAc в гептане) с последующим лиофилизированием с получением 17-амино-7,7-дифтор-12,12-диметил-15-(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (41 мг, 41%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,59 (s, 1H), 7,19 (d,  $J=6,4$  Гц, 1H), 5,97 (s, 2H), 5,32-5,23 (m, 1H), 4,61 (s, 1H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,46-2,31 (m, 1H), 2,28-2,11 (m, 1H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,89-1,75 (m, 1H), 1,63-1,42 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,35-1,29 (m, 1H), 1,27 (s, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -62,29 (s, 3F), от -99,01 до -100,95 (m, 2F). ESI-MS масса/заряд: расч. 421,1537, обнаруженное 422,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 4,45 минуты (способ АА LC).

**Пример 120. Получение [(6R)-6-гидрокси-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-17-ил]бороновой кислоты (соединения 220)**



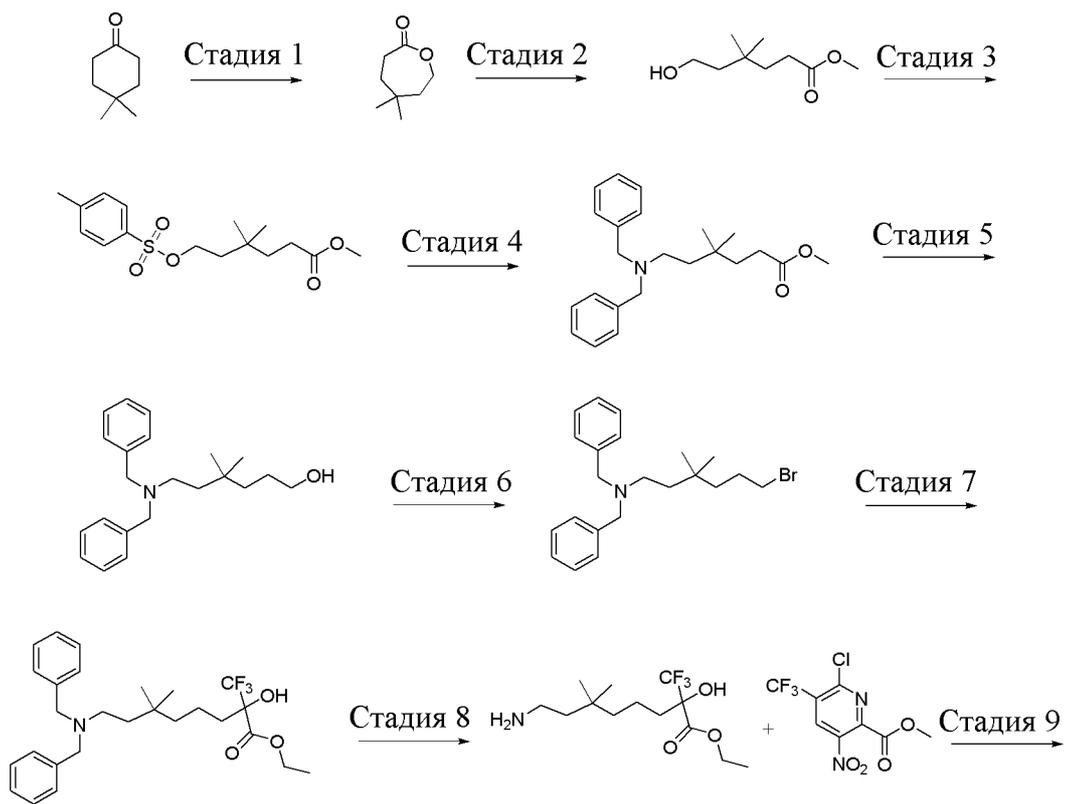
**Стадия 1. [(6R)-6-Гидрокси-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-17-ил]бороновая кислота (соединение 220)**

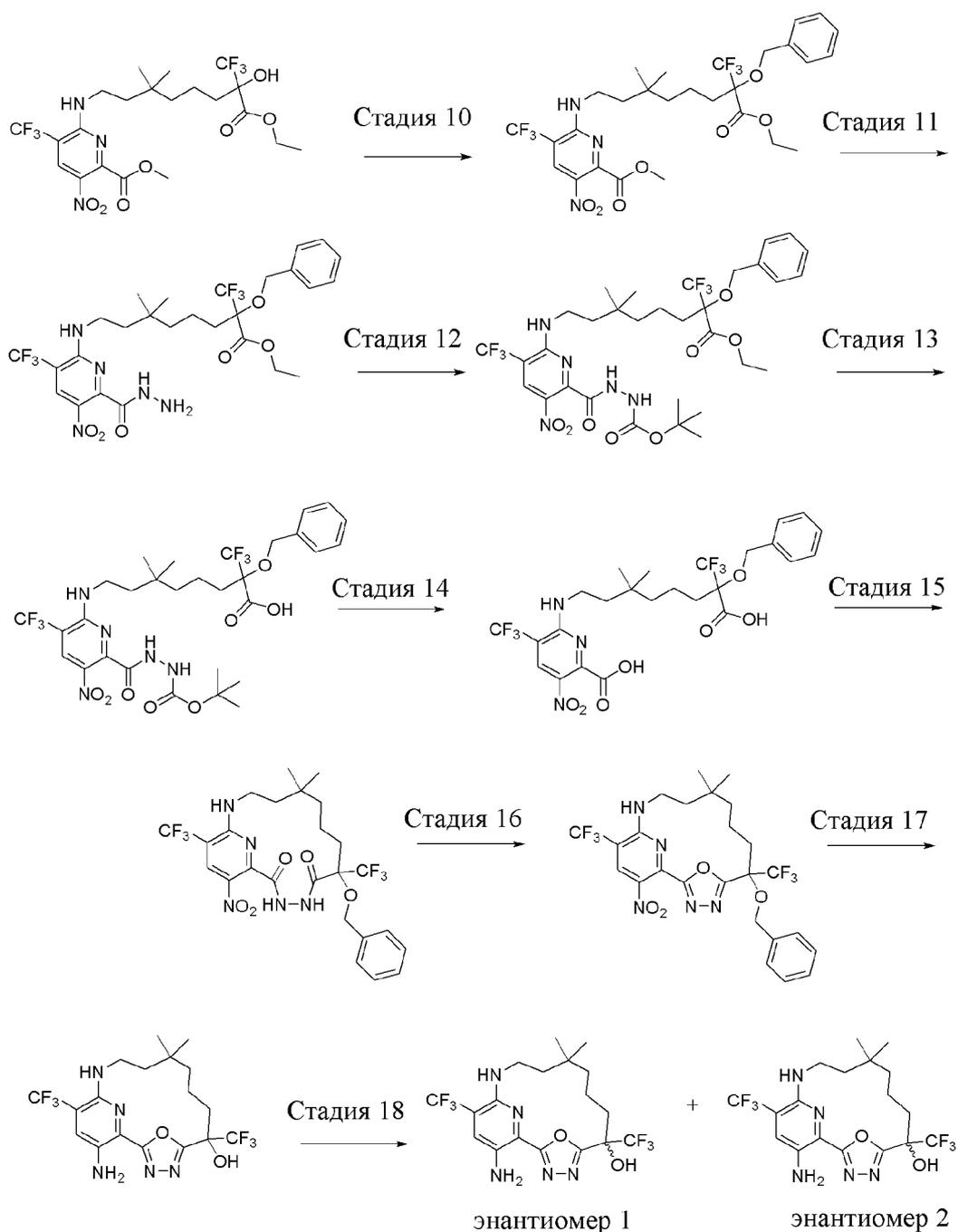


[001178] В раствор (6R)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (225 мг, 0,4963 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (375 мг, 1,4767 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли *трет*-бутилнитрит (346,80 мг, 0,4 мл, 3,3631 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 15 минут. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и неочищенный материал объединяли с другой партией из данной той же реакции с использованием (6R)-17-амино-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (117 мг, 0,2581 ммоль), бис(пинаколато)дибора (160 мг, 0,6301 ммоль), *трет*-бутилнитрита (108,38 мг, 0,125 мл, 1,051 ммоль) и ацетонитрила (3 мл). Объединенные неочищенные продукты

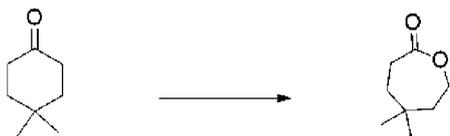
очищали путем хроматографии с обращенной фазой (колонка C<sub>18</sub>, градиент от 5% до 100% метанола в воде с модификатором, представляющим собой 0,1% муравьиной кислоты), во время которой пинаколовый сложный эфир бороновой кислоты гидролизовали до бороновой кислоты, с получением [(6*R*)-6-гидрокси-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-17-ил]бороновой кислоты (37 мг, чистота 42%) в виде желтого твердого вещества. Данный материал (0,0322 ммоль) объединяли с двумя другими партиями того же материала, полученного в результате аналогичных способов синтеза (12 мг, чистота 78%, 0,0194 ммоль) и (17 мг, чистота 60%, 0,0212 ммоль), и объединенный материал дополнительно очищали путем хроматографии с обращенной фазой (колонка C<sub>18</sub>, градиент от 5% до 100% ацетонитрила в основной воде (буфер бикарбоната аммония/гидроксида аммония, pH=10)) с получением после лиофилизации [(6*R*)-6-гидрокси-12,12-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(17),2,4,14(18),15-пентаен-17-ил]бороновой кислоты (8,8 мг, общий выход 2%) в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,73 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,34-2,21 (m, 1H), 2,09-1,96 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,63-1,53 (m, 1H), 1,43 (br. s., 7H), 1,36 (s, 3H), 1,29-1,18 (m, 1H). <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -62,02 (s, 3F), -78,34 (s, 3F). ESI-MS масса/заряд: расч. 482,156, обнаруженное 481,2 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 3,81 минуты (способ BB LC).

**Пример 121. Получение 17-амино-10,10-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (соединения 221) и 17-амино-10,10-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (соединения 222)**





### Стадия 1. 5,5-Диметилноксепан-2-он



[001179] В раствор 4,4-диметилциклогексанона (6,1 г, 48,338 ммоль) в дихлорметане (120 мл) добавляли *мета*-хлорпероксибензойную кислоту (17,5 г, 75% вес/вес, 76,058 ммоль). Смесь перемешивали в темноте при комнатной температуре в течение 2 дней и фильтровали. Осадок на фильтре промывали смесью дихлорметан-пентан (1:1, 20 мл). Фильтрат добавляли в смесь карбоната натрия (6 г, 56 ммоль), воды (50 мл) и 10% водного раствора тиосульфата натрия (50 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в

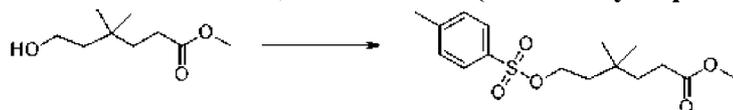
течение 10 мин. и переносили в делительную воронку. Органический слой промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл) и соевым раствором (20 мл) и высушивали с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 5,5-диметилгексан-2-она (6,87 г, 100%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,22-4,18 (m, 2H), 2,62-2,58 (m, 2H), 1,67-1,63 (m, 2H), 1,58-1,54 (m, 2H), 1,02 (s, 6H). ESI-MS масса/заряд: расч. 142,0994, обнаруженное 143,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,54 минуты (способ E LC).

### Стадия 2. Метил-6-гидрокси-4,4-диметилгексаноат



[001180] В раствор 5,5-диметилгексан-2-она (6,87 г, 48,314 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли серную кислоту (0,8 г, 0,4348 мл, 95% вес/вес, 7,7488 ммоль). Смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток поглощали диэтиловым эфиром (100 мл). Полученный раствор промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл), соевым раствором (20 мл) и высушивали с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане (100 мл) и снова высушивали с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 8,02 г бесцветного масла, которое состояло из 5:1 смеси требуемого продукта, метил-6-гидрокси-4,4-диметилгексаноата, и примеси, (6-метокси-3,3-диметил-6-оксогексил)-6-гидрокси-4,4-диметилгексаноата. Требуемый продукт, метил-6-гидрокси-4,4-диметилгексаноат, характеристика: ESI-MS масса/заряд: расч. 316,225, обнаруженное 317,3 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,98 минуты (способ E LC). Смесь неочищенного продукта переносили непосредственно на следующую стадию.

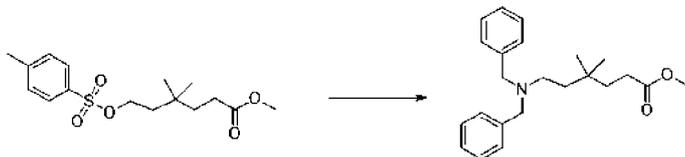
### Стадия 3. Метил-4,4-диметил-6-(*n*-толилсульфонилокси)гексаноат



[001181] В раствор 5:1 смеси 7,2 г метил-6-гидрокси-4,4-диметилгексаноата и примеси (6-метокси-3,3-диметил-6-оксогексил)-6-гидрокси-4,4-диметилгексаноата в дихлорметане (100 мл) при 0°C добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (10 г, 83,98 ммоль) с последующим добавлением тозилхлорида (10 г, 52,453 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли ледяную воду (100 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл), высушивали с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле при элюировании с градиентом от 0% до 30% этилацетата в гептанах с получением 11,8 г бесцветного масла, состоящего из смеси требуемого продукта, метил-4,4-диметил-6-(*p*-толилсульфонилокси)гексаноата, и примеси, 6-[4,4-диметил-6-(*n*-толилсульфонилокси)гексаноил]окси-4,4-диметилгексаноата, в соотношении 5:1.

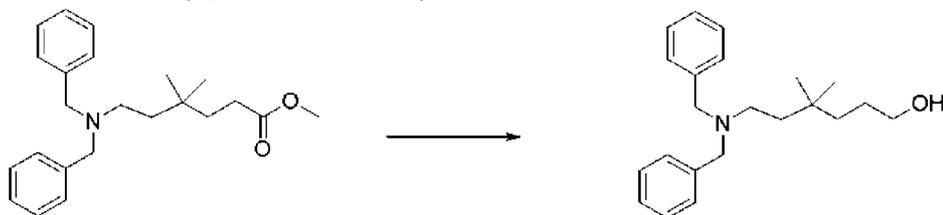
Требуемый продукт, метил-4,4-диметил-6-(*n*-толилсульфонилокси)гексаноат, характеристика: ESI-MS масса/заряд: расч. 470,2338, обнаруженное 471,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,27 минуты (способ E LC). Смесь неочищенного продукта переносили непосредственно на следующую стадию.

#### Стадия 4. Метил-6-(дибензиламино)-4,4-диметилгексаноат



[001182] В раствор 5:1 смеси 11,8 г метил-4,4-диметил-6-(*n*-толилсульфонилокси)гексаноата и примеси 6-[4,4-диметил-6-(*n*-толилсульфонилокси)гексаноил]окси-4,4-диметилгексаноата в *n*-бутаноле (150 мл) добавляли дибензиламин (21 г, 106,45 ммоль) с последующим добавлением DIEA (4 г, 5,3908 мл, 30,949 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 45 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток (47 г) растворяли в этилацетате (300 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (200 мл). Органический слой высушивали с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле при элюировании с градиентом от 0% до 20% этилацетата в гептанах с получением метил-6-(дибензиламино)-4,4-диметилгексаноата (7,59 г, 50% (3 стадии)) в виде бесцветного масла. ESI-MS масса/заряд: расч. 353,2355, обнаруженное 354,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,8 минуты (способ E LC).

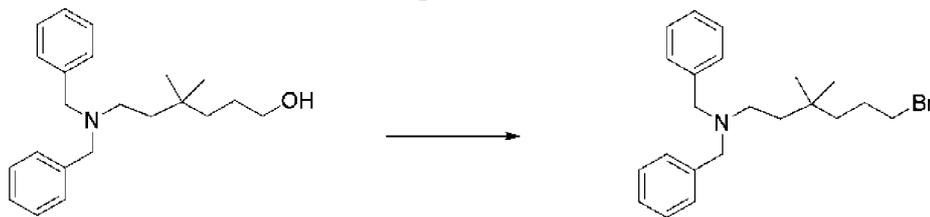
#### Стадия 5. 6-(Дибензиламино)-4,4-диметилгексан-1-ол



[001183] В суспензию LiAlH<sub>4</sub> (1,13 г, 29,773 ммоль) в THF (100 мл) при 0°C добавляли раствор метил-6-(дибензиламино)-4,4-диметилгексаноата (7,59 г, 21,471 ммоль) в THF (100 мл) на протяжении 10 мин. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и охлаждали до 0°C. Добавляли THF (150 мл) с последующим медленным добавлением раствора воды (1,2 г) в THF (10 мл), 25% водного раствора NaOH (1,2 г) и воды (3,6 г). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин., фильтровали через диатомовую землю и осадок на фильтре промывали с помощью THF. Фильтрат высушивали с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле при элюировании с градиентом от 0% до 40% этилацетата в гептанах с получением 6-(дибензиламино)-4,4-диметилгексан-1-ола (6,69 г, 96%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,49-7,16 (m, 10H), 3,57 (br. s. 4H), 3,51-3,37 (m, 3H), 2,52-2,30 (m, 2H), 1,62-1,51 (m, 3H), 1,42-1,30 (m, 3H), 0,80 (s, 6H).

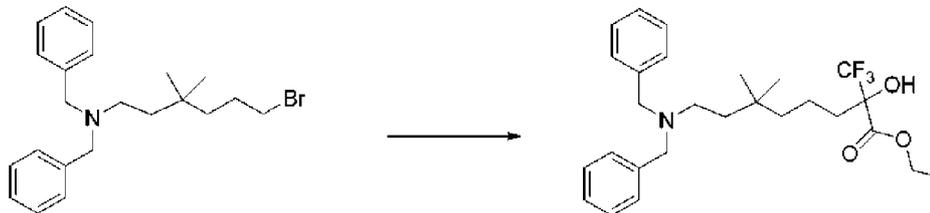
ESI-MS масса/заряд: расч. 325,2406, обнаруженное 326,3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,72 минуты (способ E LC).

**Стадия 6. *N, N*-Дибензил-6-бром-3,3-диметилгексан-1-амин**



[001184] В раствор 6-(дибензиламино)-4,4-диметилгексан-1-ола (6,69 г, 20,554 ммоль) в дихлорметане (200 мл) при 0°C добавляли тетрабромметан (8,2 г, 24,727 ммоль) и трифенилфосфин (6,6 г, 25,163 ммоль). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали на силикагеле и очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании с градиентом от 0% до 10% этилацетата в гептанах с получением *N, N*-дибензил-6-бром-3,3-диметилгексан-1-амина (6,04 г, 76%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42-7,28 (m, 8H), 7,26-7,19 (m, 2H), 3,57 (s, 4H), 3,25 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,47-2,38 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,49-1,42 (m, 2H), 1,23-1,15 (m, 2H), 0,80 (s, 6H). ESI-MS масса/заряд: расч. 387,1562, обнаруженное 388,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,95 минуты (способ E LC).

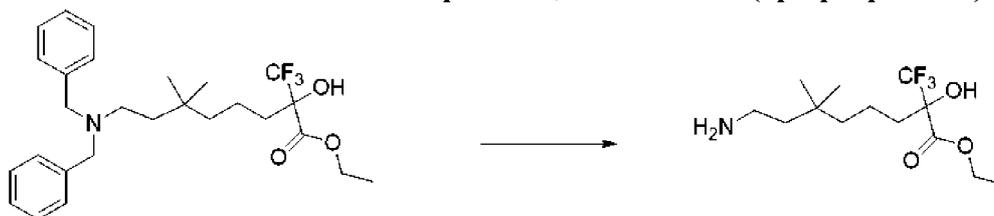
**Стадия 7. Этил-8-(дибензиламино)-2-гидрокси-6,6-диметил-2-(трифторметил)октаноат**



[001185] В высушенную трехгорлую колбу объемом 100 мл, оснащенную обратным холодильником, в атмосфере азота загружали магний (581 мг, 23,905 ммоль) и йод (185 мг, 0,7289 ммоль) и смесь перемешивали в чистом виде при комнатной температуре в течение 10 минут и затем нагревали до 40°C. Добавляли по каплям раствор *N, N*-дибензил-6-бром-3,3-диметилгексан-1-амина (4,61 г, 11,87 ммоль) в диэтиловом эфире (7 мл) на протяжении 8 минут. Смесь перемешивали при 40°C в течение 10 минут и затем при 30°C в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли диэтиловым эфиром (7 мл), затем ее добавляли по каплям посредством шприца на протяжении 15 минут в охлажденный раствор этилтрифторпирувата (2 г, 11,759 ммоль) в THF (45 мл) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 10 минут. Обеспечивали медленное нагревание реакционной смеси до комнатной температуры на протяжении 1 ч. и ее перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили с помощью насыщенного водного раствора хлорида аммония (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали

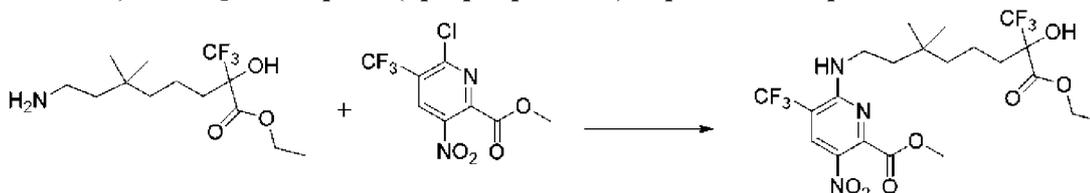
солевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток (6,5 г) очищали путем хроматографии на силикагеле при элюировании с градиентом от 0% до 40% этилацетата в гептанах с получением этил-8-(дибензиламино)-2-гидрокси-6,6-диметил-2-(трифторметил)октаноата (2,13 г, 37%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38-7,27 (m, 8H), 7,25-7,18 (m, 2H), 4,34 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,60-3,49 (m, 4H), 2,39 (dd,  $J=79,8, 5,1$  Гц, 2H), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,80-1,69 (m, 1H), 1,47-1,37 (m, 3H), 1,32 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H), 1,13-1,03 (m, 2H), 1,01-0,90 (m, 1H), 0,75 (s, 6H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -78,65 (s, 3F). ESI-MS масса/заряд: расч. 479,2647, обнаруженное 480,3 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,05 минуты (способ E LC).

#### Стадия 8. Этил-8-амино-2-гидрокси-6,6-диметил-2-(трифторметил)октаноат



[001186] Перемешивали смесь этил-8-(дибензиламино)-2-гидрокси-6,6-диметил-2-(трифторметил)октаноата (2,13 г, 4,4414 ммоль) и 20% гидроксида палладия на угле (360 мг, влажность 50%, 10% вес/вес, 0,2563 ммоль) в EtOH (60 мл) в атмосфере водорода (баллон) при комнатной температуре в течение 24 ч. Добавляли большее количество 20% гидроксида палладия на угле (360 мг, влажность 50%, 10% вес/вес, 0,2563 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере водорода (баллон) при комнатной температуре в течение 2 дней. Смесь фильтровали через диатомовую землю и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали и совместно выпаривали со смесью гептаны/EtOAc (с удалением следового количества EtOH) с получением этил-8-амино-2-гидрокси-6,6-диметил-2-(трифторметил)октаноата (1,32 г, 99%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,43-4,31 (m, 2H), 2,68 (dd,  $J=10,3, 6,1$  Гц, 2H), 2,15 (br. s. 3H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,55-1,42 (m, 1H), 1,34 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H), 1,30-1,14 (m, 4H), 1,10-0,99 (m, 1H), 0,85 (s, 6H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -78,64 (s, 3F). ESI-MS масса/заряд: расч. 299,1708, обнаруженное 300,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,69 минуты (способ E LC).

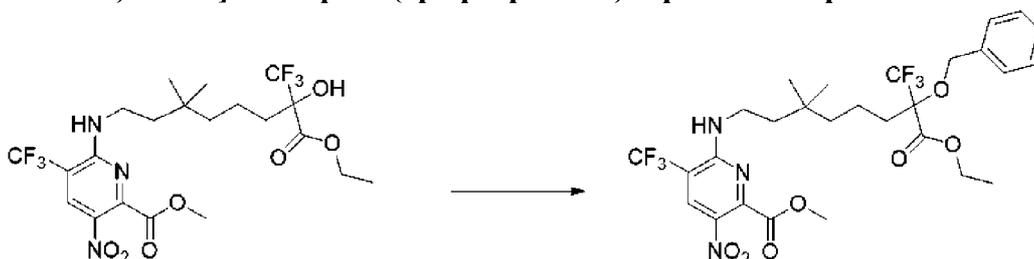
#### Стадия 9. Метил-6-[(7-этоксикарбонил-8,8,8-трифтор-7-гидрокси-3,3-диметилоктил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат



[001187] В раствор этил-8-амино-2-гидрокси-6,6-диметил-2-(трифторметил)октаноата (1,32 г, 4,4098 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) добавляли метил-6-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (1,3 г, 4,5682 ммоль) и DIEA (2,8 г, 3,7736 мл, 21,665 ммоль). Смесь перемешивали при температуре от 60 до 65°C в течение

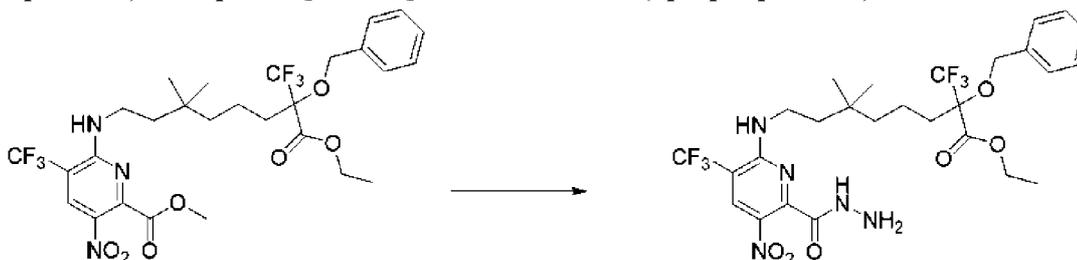
2,5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали на силикагеле. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле при элюировании с градиентом от 0% до 20% этилацетата в гептанах с получением метил-6-[(7-этоксикарбонил-8,8,8-трифтор-7-гидрокси-3,3-диметилоктил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (1,86 г, 77%) в виде бледно-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,47 (d,  $J=0,7$  Гц, 1H), 5,59 (br. s. 1H), 4,37 (q,  $J=6,9$  Гц, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,85 (s, 1H), 3,63-3,54 (m, 2H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,54-1,44 (m, 2H), 1,33 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H), 1,31-1,18 (m, 3H), 1,13-1,01 (m, 1H), 0,92 (d,  $J=2,4$  Гц, 6H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -64,31 (s, 3F), -78,63 (s, 3F). ESI-MS масса/заряд: расч. 547,1753, обнаруженное 548,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,24 минуты (способ E LC).

**Стадия 10. Метил-6-[(7-бензилокси-7-этоксикарбонил-8,8,8-трифтор-3,3-диметилоктил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат**



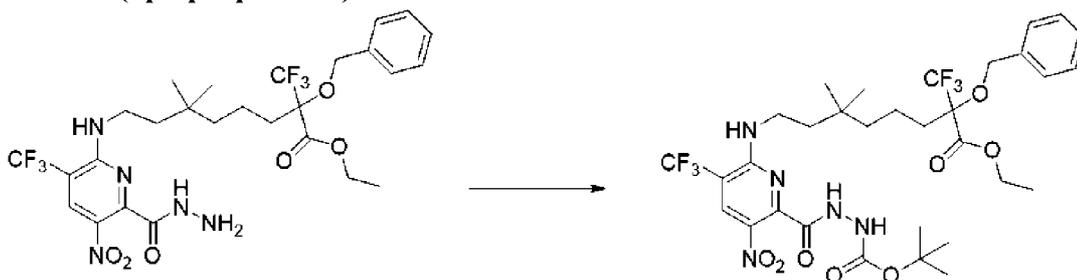
[001188] В раствор метил-6-[(7-этоксикарбонил-8,8,8-трифтор-7-гидрокси-3,3-диметилоктил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (1,63 г, 2,9775 ммоль) в DMF (16 мл) при 0°C добавляли порциями NaH (253 мг, 60% вес/вес, 6,3256 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Добавляли бензилбромид (766 мг, 4,4786 ммоль). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0,6 г). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли измельченный лед (80 г). Смесь перемешивали, пока большая часть льда не таяла. Осадок собирали путем фильтрования и растворяли в EtOAc (20 мл). Фильтрат экстрагировали смесью *трет*-бутилметилового эфира/гептаны (2:1, 2 × 80 мл). Все органические слои (осадок, растворенный в EtOAc, и промывочные жидкости на основе *трет*-бутилметилового эфира/гептанов) объединяли и высушивали с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле при элюировании с градиентом от 0% до 20% этилацетата в гептанах с получением метил-6-[(7-бензилокси-7-этоксикарбонил-8,8,8-трифтор-3,3-диметилоктил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (1,965 г, 95%) в виде бледно-желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,46 (s, 1H), 7,44-7,27 (m, 5H), 5,56 (br. s. 1H), 4,81 (d,  $J=10,8$  Гц, 1H), 4,64 (d,  $J=11,0$  Гц, 1H), 4,33 (qd,  $J=7,1, 0,9$  Гц, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,58-3,49 (m, 2H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 4H), 1,33 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H), 1,25-1,18 (m, 2H), 0,90 (s, 6H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -64,31 (s, 3F), -70,52 (s, 3F). ESI-MS масса/заряд: расч. 637,2223, обнаруженное 638,3 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,47 минуты (способ E LC).

**Стадия 11. Этил-2-бензилокси-8-[[6-(гидразинкарбонил)-5-нитро-3-**

**(трифторметил)-2-пиридил]амино]-6,6-диметил-2-(трифторметил)октаноат**

[001189] Перемешивали смесь метил-6-[(7-бензилокси-7-этоксикарбонил-8,8,8-трифтор-3,3-диметилоктил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (1,96 г, 2,8282 ммоль) и моногидрата гидразина (1,23 г, 24,57 ммоль) в MeOH (30 мл) в пробирке для работы под давлением при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток растворяли в EtOAc и промывали водой (20 мл). Органический слой высушивали с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле при элюировании с градиентом от 20% до 60% этилацетата в гептанах с получением этил-2-бензилокси-8-[[6-(гидразинкарбонил)-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-6,6-диметил-2-(трифторметил)октаноата (1,67 г, 93%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,33 (s, 1H), 7,43-7,29 (m, 5H), 5,48 (br. s. 1H), 4,82 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,64 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,38-4,29 (m, 2H), 4,11 (br. s. 2H), 3,55-3,45 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,60-1,42 (m, 4H), 1,33 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,28-1,20 (m, 3H), 0,92 (s, 6H). <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -64,28 (s, 3F), -70,40 (s, 3F). ESI-MS масса/заряд: расч. 637,2335, обнаруженное 638,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,27 минуты (способ E LC).

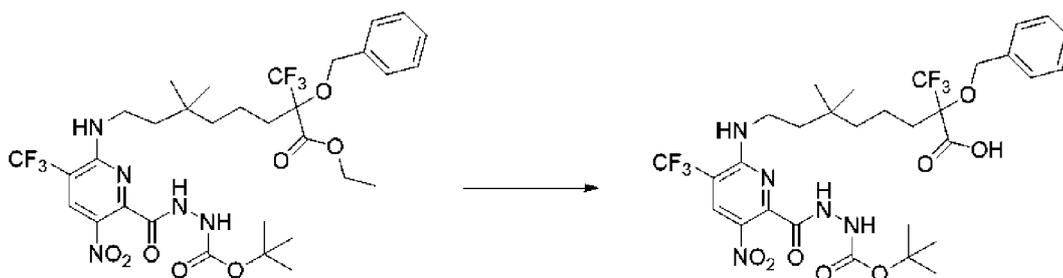
**Стадия 12. Этил-2-бензилокси-8-[[6-((трет-бутоксикарбониламино)карбамоил)-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-6,6-диметил-2-(трифторметил)октаноат**



[001190] В раствор этил-2-бензилокси-8-[[6-(гидразинкарбонил)-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-6,6-диметил-2-(трифторметил)октаноата (1,67 г, 2,6193 ммоль), 4-(диметиламино)пиридина (55 мг, 0,4502 ммоль) и диизопропилэтиламина (1,1 г, 1,4825 мл, 8,5111 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,5 г, 1,5789 мл, 6,8729 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали на силикагеле. Остаток очищали путем элюирования на силикагеле с градиентом от 0% до 30% этилацетата в гептанах с получением этил-2-бензилокси-8-[[6-((трет-бутоксикарбониламино)карбамоил)-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-6,6-диметил-2-(трифторметил)октаноата (1,21 г, 63%) в виде бледно-

желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,50 (s, 1H), 7,44-7,28 (m, 5H), 5,50 (br. s. 1H), 4,80 (d,  $J=10,8$  Гц, 1H), 4,64 (d,  $J=10,3$  Гц, 1H), 4,38-4,28 (m, 2H), 3,58-3,47 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,58 (s, 9H), 1,55-1,47 (m, 6H), 1,39-1,30 (m, 5H), 0,89 (s, 6H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -63,97 (s, 3F), от -70,41--70,51 (m, 3F). ESI-MS масса/заряд: расч. 737,2859, обнаруженное 682,3 ( $\text{M}-55$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,68 минуты (способ E LC).

**Стадия 13. 2-Бензилокси-8-[[6-[(трет-бутоксикарбониламино)карбамоил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-6,6-диметил-2-(трифторметил)октановая кислота**



[001191]

В

раствор

этил-2-бензилокси-8-[[6-[(трет-

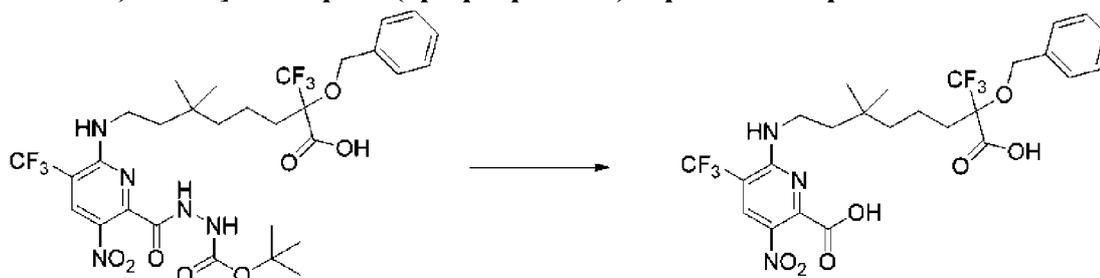
бутоксикарбониламино)карбамоил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-6,6-диметил-2-(трифторметил)октаноата (1 г, 1,3556 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли раствор NaOH (230 мг, 5,7504 ммоль) в воде (5 мл). Смесь перемешивали при 45°C в течение 5 ч. и при 43°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части MeOH. Остаток разбавляли водой (10 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям водный раствор HCl (1 н., 5,3 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои высушивали с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-бензилокси-8-[[6-[(трет-бутоксикарбониламино)карбамоил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-6,6-диметил-2-(трифторметил)октановой кислоты (914 мг, 95%), загрязненной некоторым количеством побочного бис-Вос-продукта, в виде бледно-желтой пены. ESI-MS масса/заряд: расч. 709,25464, обнаруженное 654,2 ( $\text{M}-55$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 4,9 минуты (способ AA LC).

Стадия

14.

6-[(7-Бензилокси-7-карбокси-8,8,8-трифтор-3,3-

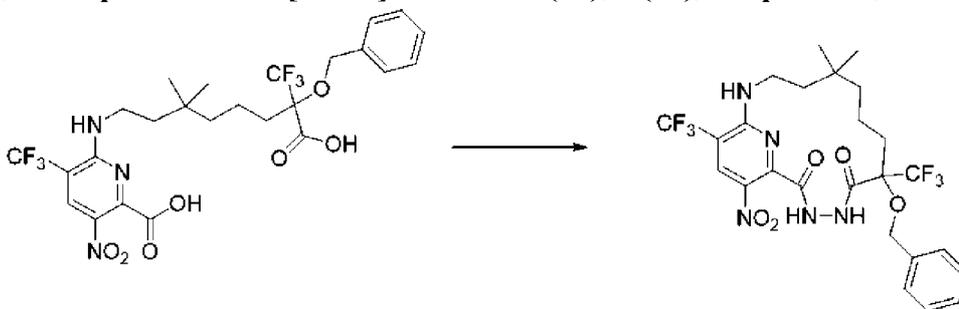
диметилоктил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота



[001192] В раствор 2-бензилокси-8-[[6-[(трет-бутоксикарбониламино)карбамоил]-5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-6,6-диметил-2-(трифторметил)октановой

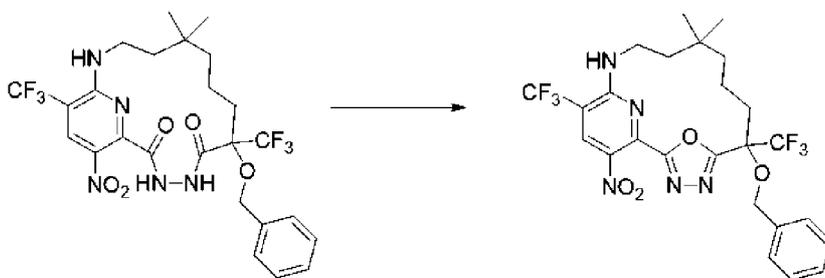
кислоты (914 мг, 1,2880 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли по каплям HCl в 1,4-диоксане (10 мл, 4 М, 40 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении при 30°C и совместно выпаривали с EtOAc (3 × 20 мл). Остаток очищали путем хроматографии с обращенной фазой (градиент от 5% до 80% ацетонитрила в воде). Требуемые фракции концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали сублимационной сушке с получением 6-[(7-бензилокси-7-карбокси-8,8,8-трифтор-3,3-диметилоктил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (450 мг, 57%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ от -63,16 до -63,54 (m, 3F), от -70,23 до -70,52 (m, 3F). ESI-MS масса/заряд: расч. 595,1753, обнаруженное 596,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,2 минуты (способ С LC).

**Стадия 15. 9-Бензилокси-5,5-диметил-15-нитро-9,17-бис(трифторметил)-2,11,12,18-тетразабицикло[12.3.1]октадека-1(17),14(18),15-триен-10,13-дион**



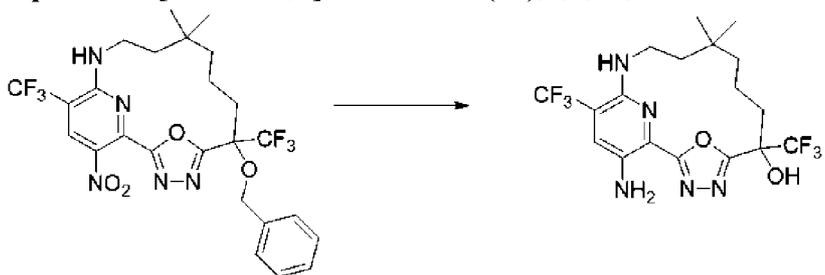
[001193] В раствор 6-[(7-бензилокси-7-карбокси-8,8,8-трифтор-3,3-диметилоктил)амино]-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (42 мг, 0,0635 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли DIEA (60 мг, 0,4642 ммоль), 1-гидрокси-7-азабензотриазол в диметилацетамиде (0,16 мл, 1 М, 0,16 ммоль) и гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония (80 мг, 0,1809 ммоль). Смесь перемешивали при 30°C и добавляли по каплям раствор гидразина в THF (0,08 мл, 1 М, 0,08 ммоль), разбавленный в DMF (5 мл), в течение периода, составляющего 16 ч. После добавления реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 3 ч. и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 40% этилацетата в гептане обеспечивала получение 9-бензилокси-5,5-диметил-15-нитро-9,17-бис(трифторметил)-2,11,12,18-тетразабицикло[12.3.1]октадека-1(17),14(18),15-триен-10,13-диона (37 мг, 84%, чистота=85%) в виде бледно-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,39 (br. s. 1H), 8,06 (br. s. 1H), 7,49-7,28 (m, 4H), 7,03-6,89 (m, 2H), 5,44 (br. s. 1H), 4,69-4,51 (m, 1H), 4,46-4,18 (m, 2H), 3,28-3,13 (m, 1H), 2,38-2,24 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 1H), 1,92-1,74 (m, 1H), 1,45-1,29 (m, 5H), 0,99 (s, 3H), 0,93 (s, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -63,92 (s, 3F), -74,18 (s, 3F). ESI-MS масса/заряд: расч. 591,1916, обнаруженное 592,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 4,62 минуты (способ AA LC).

**Стадия 16. 6-Бензилокси-10,10-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетраза трицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен**



[001194] В раствор 9-бензилокси-5,5-диметил-15-нитро-9,17-бис(трифторметил)-2,11,12,18-тетразабicyclo[12.3.1]октадека-1(17),14(18),15-триен-10,13-диона (55 мг, 0,0895 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при 0°C добавляли DIEA (70 мг, 0,5416 ммоль) с последующим добавлением по каплям трифторметансульфонового ангидрида (51 мг, 0,1808 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 50 мин. Добавляли морфолин (150 мг) с гашением реакции. После перемешивания в течение 5 мин. при 0°C смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (6 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (градиент от 0% до 30% этилацетата в гептане) обеспечивала получение 6-бензилокси-10,10-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаена (46 мг, 87%) в виде бледно-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,54 (s, 1H), 7,37-7,27 (m, 5H), 5,99-5,88 (m, 1H), 5,00-4,90 (m, 2H), 3,68-3,54 (m, 1H), 3,51-3,39 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 1H), 2,29-2,18 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,51-1,31 (m, 5H, перекрывались гептанами), 0,89 (s, 3H, перекрывались гептанами), 0,87 (s, 3H, перекрывались гептанами). <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -64,16 (s, 3F), -73,53 (s, 3F). ESI-MS масса/заряд: расч. 573,1811, обнаруженное 574,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 5,19 минуты (способ АА LC).

**Стадия 17. 17-Амино-10,10-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол**

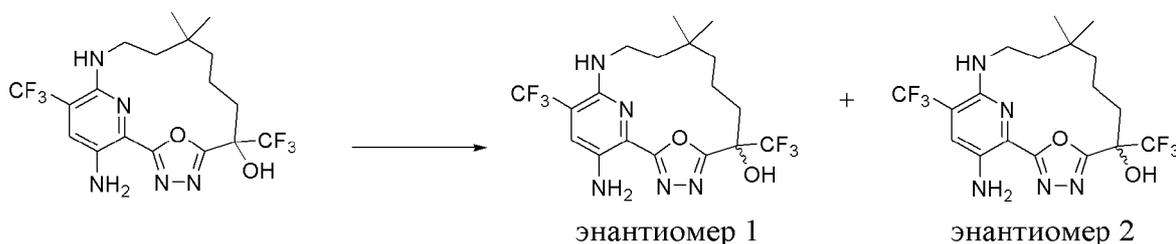


[001195] В раствор 6-бензилокси-10,10-диметил-17-нитро-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаена (46 мг, 0,0779 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 10% палладий на угле (46 мг, влажность 50%, 5% вес/вес, 0,0216 ммоль). Воздух в колбе 3 раза заменяли азотом посредством вакуума. Азот в колбе 6 раз заменяли водородом посредством вакуума. С помощью шприца добавляли аммиак в MeOH (0,38 мл, 2 М, 0,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (баллон) при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через целит с промыванием с помощью EtOAc и фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток

растворяли в MeOH (5 мл). Добавляли 10% Pd/C (60 мг, влажность 50%, 5% вес/вес, 0,0282 ммоль). Воздух в колбе 3 раза заменяли азотом посредством вакуума. Азот в колбе 6 раз заменяли водородом посредством вакуума. С помощью шприца добавляли аммиак в MeOH (0,38 мл, 2 М, 0,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (баллон) при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через целит с промыванием с помощью EtOAc и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (градиент от 10% до 40% EtOAc в гептанах) обеспечивала получение

17-амино-10,10-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (25 мг, 71%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32 (s, 1H), 4,82 (br. s. 1H), 3,77 (br. s. 1H), 3,56 (td,  $J=12,8, 4,2$  Гц, 1H), 3,33 (td,  $J=12,9, 4,5$  Гц, 1H), 2,33-2,16 (m, 2H), 1,88-1,61 (m, 3H), 1,59-1,41 (m, 3H), 1,33-1,14 (m, 2H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -64,09 (s, 3F), -79,37 (s, 3F). ESI-MS масса/заряд: расч. 453,1599, обнаруженное 454,2 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 4,67 минуты (способ AA LC).

**Стадия 18.** 17-Амино-10,10-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 1) (соединение 221) и 17-амино-10,10-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (энантиомер 2) (соединение 222)



[001196] Рацемический 17-амино-10,10-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол (41 мг, 0,0905 ммоль) очищали путем SFC с применением следующих условий: колонка Phenomenex Lux 5 мкм, Cellulose 4 (250×21,2 мм); 9,6 мг/введение; элюент: 10% MeOH, 90%  $\text{CO}_2$ ; скорость потока: 75 мл/мин.; концентрация: 13,7 мг/мл в метаноле (без модификатора); объем введения: 700 мкл, давление на выходе: 100 бар; длина волны: 220 нм; температура: 40°C.

[001197] Фракции, содержащие первое элюируемое соединение в результате хирального разделения при SFC, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали снова путем хроматографии на силикагеле (градиент от 0% до 40% EtOAc в гептанах) и подвергали сублимационной сушке с получением 17-амино-10,10-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 1) (13 мг, 32%, 99,9% э. о.) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,57 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,18 (t,  $J=5,3$  Гц, 1H), 5,89-5,79 (m, 2H), 3,48-3,35 (m, 1H), 3,28-3,15 (m, 1H), 2,24-2,12 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,77-1,57 (m, 3H), 1,55-1,44 (m, 1H), 1,43-1,26 (m, 2H), 0,87 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).  $^{19}\text{F}$

ЯМР (377 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -62,94 (s, 3F), -78,03 (s, 3F). ESI-MS масса/заряд: расч. 453,15994, обнаруженное 454,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 4,68 минуты (способ AA LC).

[001198] Фракции, содержащие второе элюируемое соединение в результате хирального разделения при SFC, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали снова путем хроматографии на силикагеле (градиент от 0% до 40% EtOAc в гептанах) и подвергали сублимационной сушке с получением 17-амино-10,10-диметил-6,15-бис(трифторметил)-19-окса-3,4,13,18-тетразатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола (энантиомера 2) (18 мг, 44%, 99,9% э. о.) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,57 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,18 (t, J=5,1 Гц, 1H), 5,91-5,76 (m, 2H), 3,47-3,35 (m, 1H), 3,28-3,16 (m, 1H), 2,24-2,12 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,77-1,57 (m, 3H), 1,54-1,44 (m, 1H), 1,43-1,26 (m, 2H), 0,87 (s, 3H), 0,83 (s, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -62,94 (s, 3F), -78,03 (s, 3F). ESI-MS масса/заряд: расч. 453,15994, обнаруженное 454,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 4,68 минуты (способ AA LC).

### **Пример 122. Анализ биологической активности**

#### Анализ опосредованного CFTR тока короткого замыкания в камере Уссинга

[001199] Эксперименты в камере Уссинга проводили с применением клеток бронхиального эпителия человека (HBE), полученных от субъектов с CF, гетерозиготных по F508del и мутации с минимальной функцией CFTR (F508del/MF-HBE), и культивированных как описано ранее (Neuberger T, Burton B, Clark H, Van Goor F Methods Mol Biol 2011;741:39-54). Через четыре дня апикальную среду удаляли и клетки выращивали на границе раздела водной и воздушной сред в течение >14 дней перед применением. Это приводило к образованию монослоя из полностью дифференцированных цилиндрических клеток, на которых присутствовали реснички, что является признаком, который характерен для бронхиального дыхательного эпителия человека.

[001200] Для изолирования опосредованного CFTR тока короткого замыкания (I<sub>SC</sub>) клетки F508del/MF-HBE, выращенные во вкладышах для культивирования клеток Costar® Snapwell™, устанавливали в камеру Уссинга и измеряли трансэпителиальный I<sub>SC</sub> в условиях регистрации с фиксацией потенциала (V<sub>удерживаемый</sub> = 0 мВ) при 37°C. Базолатеральный раствор содержал (в mM) 145 NaCl, 0,83 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 3,3 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1,2 MgCl<sub>2</sub>, 1,2 CaCl<sub>2</sub>, 10 глюкозы, 10 HEPES (pH регулировали до 7,4 с помощью NaOH), а апикальный раствор содержал (в mM) 145 глюконата Na, 1,2 MgCl<sub>2</sub>, 1,2 CaCl<sub>2</sub>, 10 глюкозы, 10 HEPES (pH регулировали до 7,4 с помощью NaOH) и 30 мкМ амилорида для блокирования эпителиальных натриевых каналов. Форсколин (20 мкМ) добавляли на апикальную поверхность для активации CFTR, с последующим добавлением на апикальную поверхность смеси ингибиторов CFTR, состоящей из BPO, GlyH-101 и ингибитора CFTR 172 (каждый при конечной аналитической концентрации 20 мкМ) для специфического изолирования токов CFTR. Опосредованный CFTR I<sub>SC</sub> (мкА/см<sup>2</sup>) при каждом условии определяли на основе пикового ответа на форсколин по сравнению с током в стационарном состоянии после ингибирования.

#### Идентификация соединений-стимуляторов

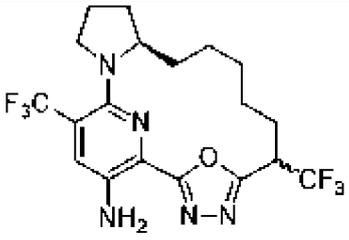
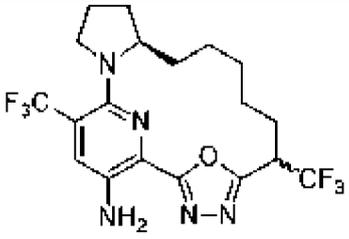
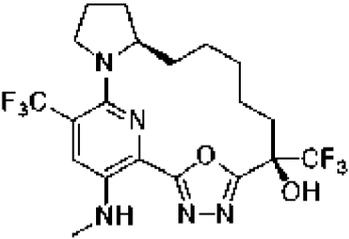
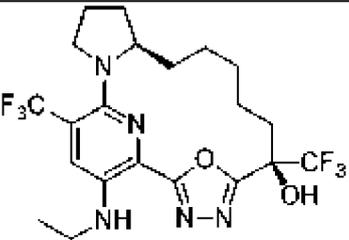
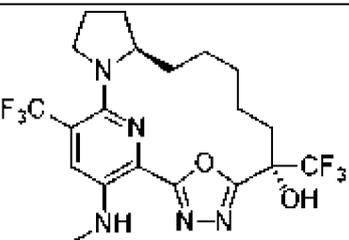
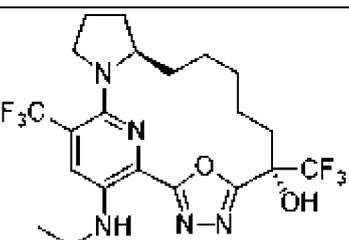
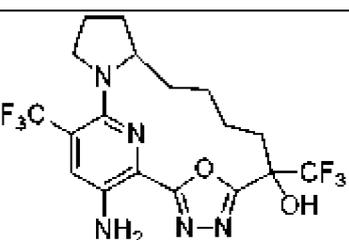
[001201] Активность соединений-стимуляторов CFTR в отношении опосредованного CFTR  $I_{SC}$  определяли в исследовании в камере Уссинга, как описано выше. Культуры клеток F508del/MF-НВЕ инкубировали с соединениями-стимуляторами при диапазоне концентраций в комбинации с 10 мкМ (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ<sup>6</sup>-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона в течение 18-24 часов при 37°C и в присутствии 20% сыворотки человека. Концентрации соединений-стимуляторов и (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ<sup>6</sup>-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, применяемые во время 18-24-часовых периодов инкубации, поддерживали на постоянном уровне во время измерения опосредованных CFTR  $I_{SC}$  в камере Уссинга, чтобы удостовериться, что соединения присутствовали во время всего эксперимента. Эффективность и действенность предполагаемых стимуляторов F508del сравнивали с таковыми для известного стимулятора от Vertex, ивакафтора (*N*-[2,4-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамид).

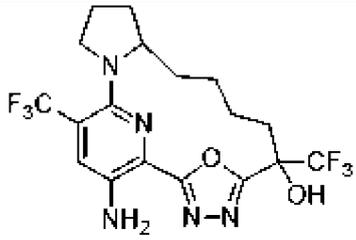
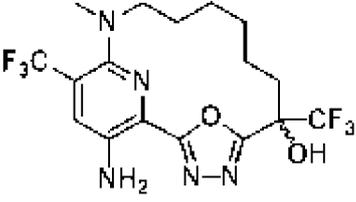
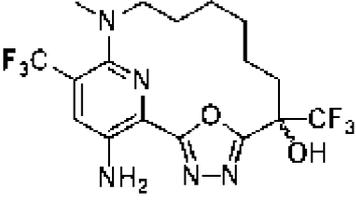
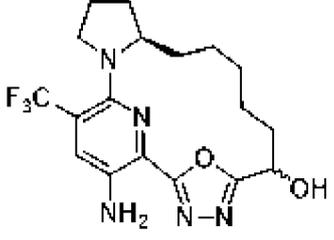
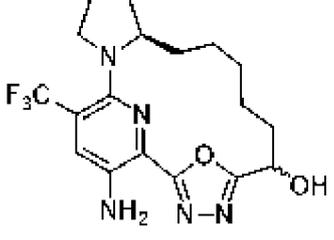
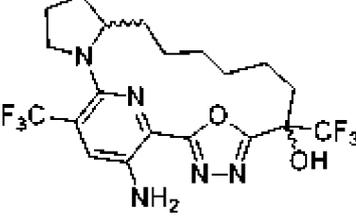
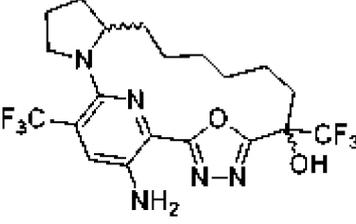
[001202] В следующей таблице представлены значения модулирующей CFTR активности для иллюстративных соединений по настоящему изобретению, полученные с применением анализа, описанного в данном примере ( $EC_{50}$ : +++ составляет <500 нМ; ++ составляет 500 нМ - 1 мкМ; + составляет >1 мкМ; и ND означает «не определяли в данном анализе»).

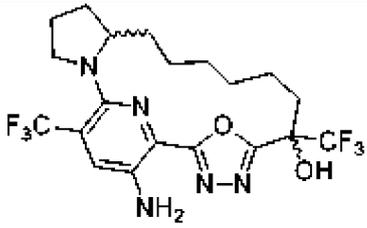
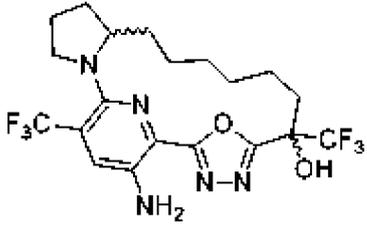
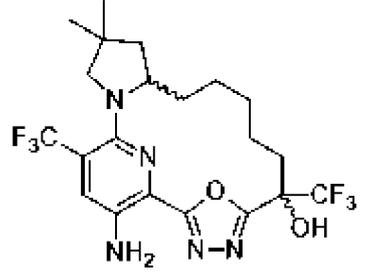
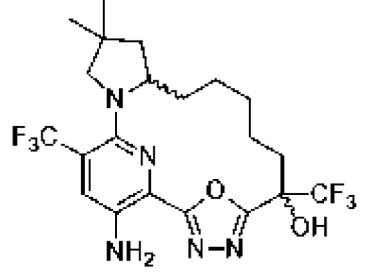
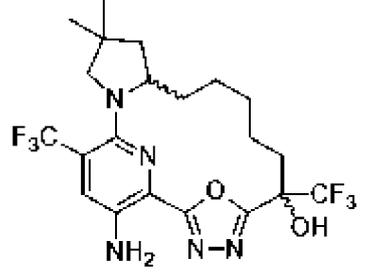
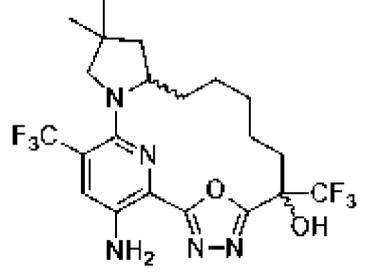
**Таблица 10. Биологическая активность**

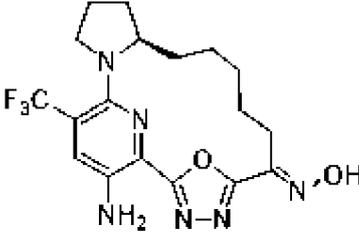
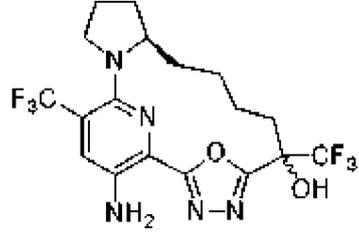
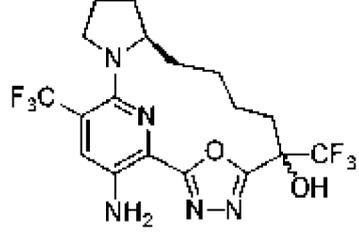
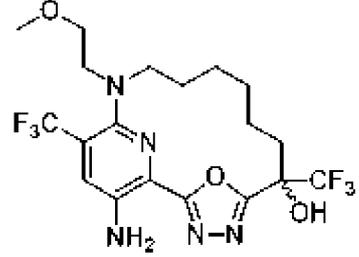
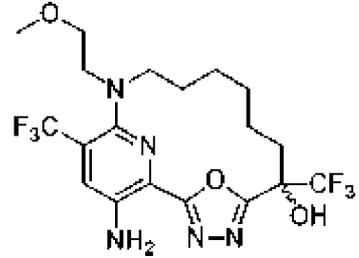
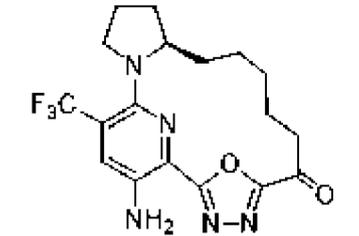
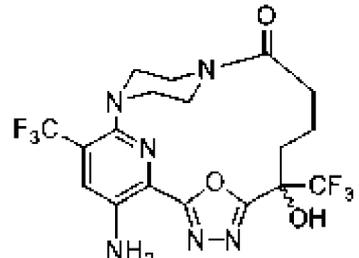
| <u>№ соединения</u> | <u>Структура</u> | <u>EC50</u> |
|---------------------|------------------|-------------|
| 1                   |                  | ND          |
| 2                   |                  | ND          |
| 3                   |                  | ND          |

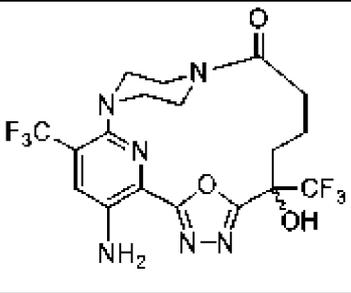
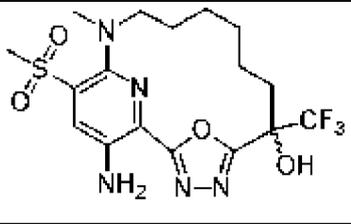
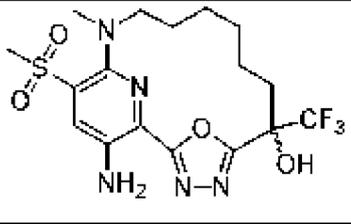
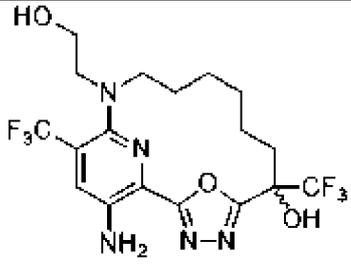
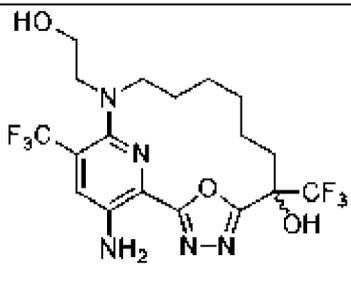
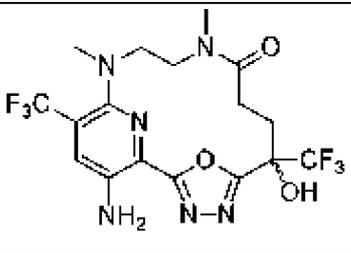
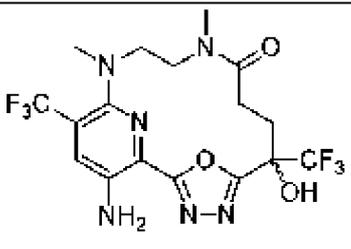
|    |  |     |
|----|--|-----|
| 4  |  | +++ |
| 5  |  | +   |
| 6  |  | ++  |
| 7  |  | +++ |
| 8  |  | +++ |
| 9  |  | +++ |
| 10 |  | +   |

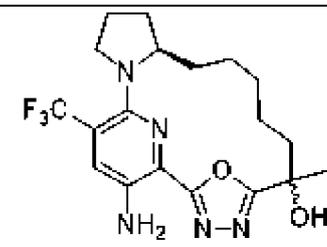
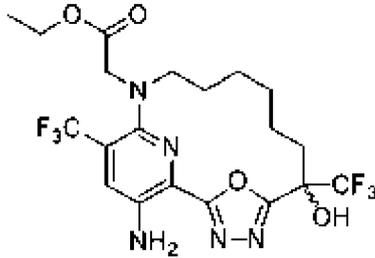
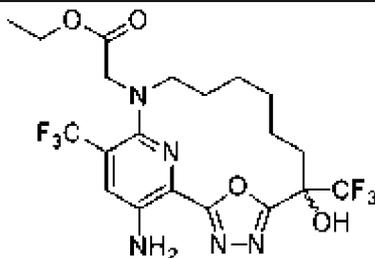
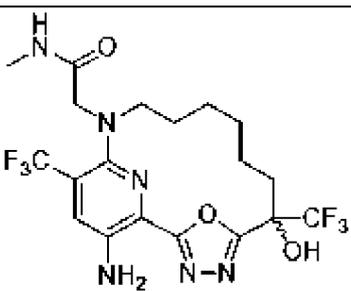
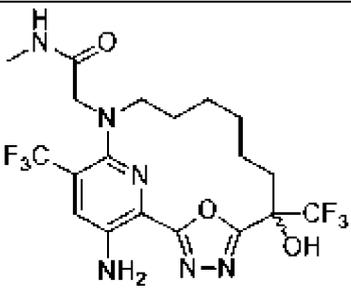
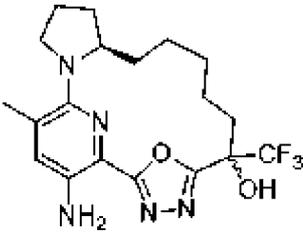
|    |   |     |
|----|---|-----|
| 11 |    | +   |
| 12 |    | ND  |
| 13 |    | +++ |
| 14 |   | +++ |
| 15 |  | +   |
| 16 |  | +   |
| 17 |  | +++ |

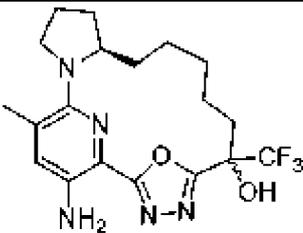
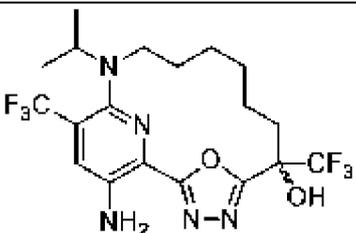
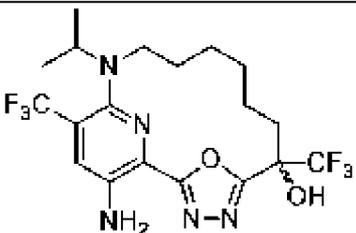
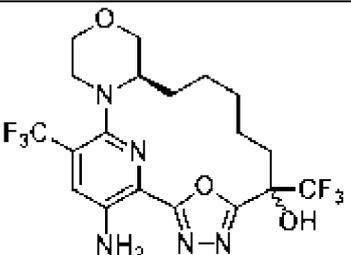
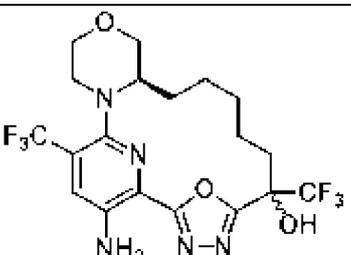
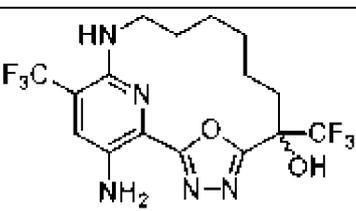
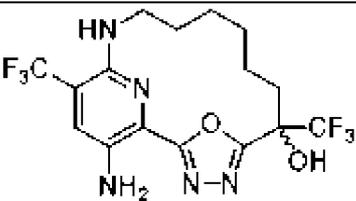
|    |   |     |
|----|---|-----|
| 18 |    | +++ |
| 19 |    | +++ |
| 20 |    | ++  |
| 21 |   | +++ |
| 22 |  | ND  |
| 23 |  | +++ |
| 24 |  | +++ |

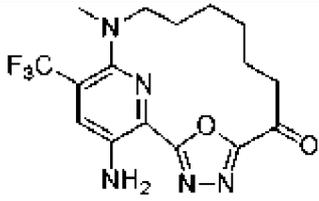
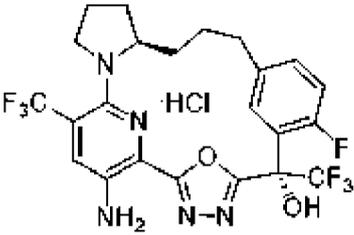
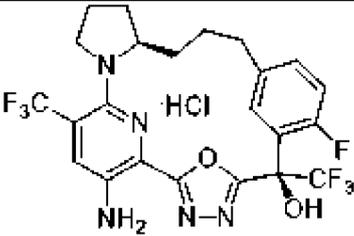
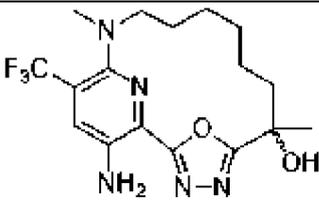
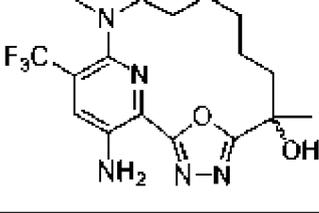
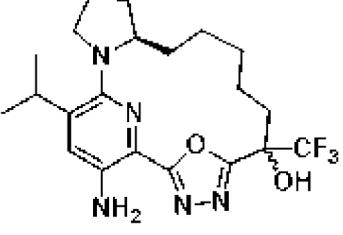
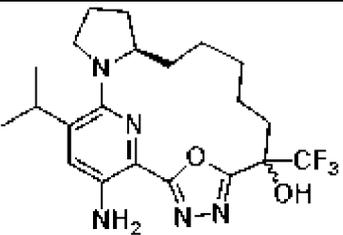
|    |   |     |
|----|---|-----|
| 25 |    | +++ |
| 26 |    | +   |
| 27 |    | ND  |
| 28 |   | ND  |
| 29 |  | +++ |
| 30 |  | ND  |

|    |   |     |
|----|---|-----|
| 31 |    | +++ |
| 32 |    | +++ |
| 33 |    | +   |
| 34 |   | +++ |
| 35 |  | +   |
| 36 |  | +++ |
| 37 |  | +++ |

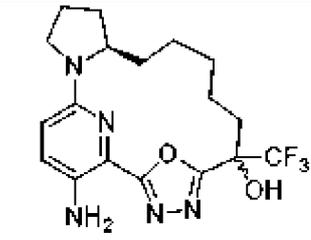
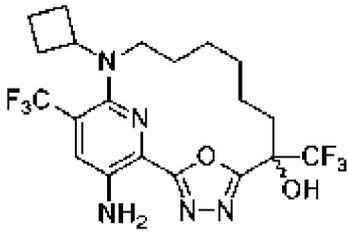
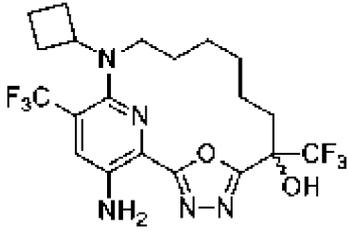
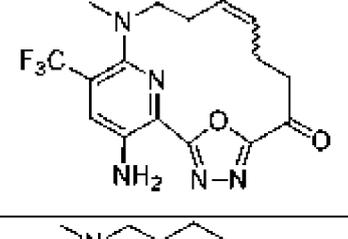
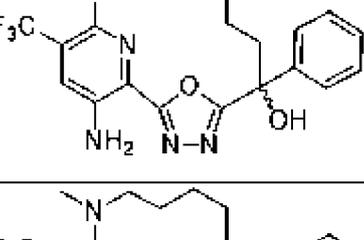
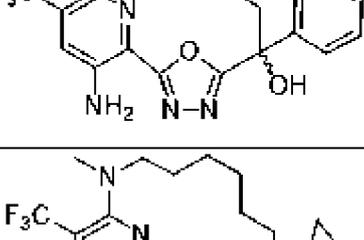
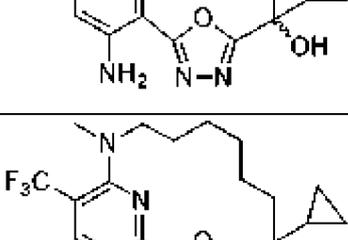
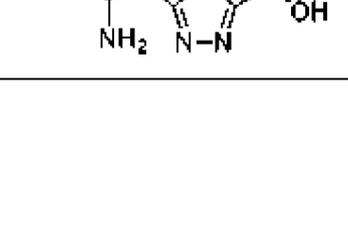
|    |   |     |
|----|---|-----|
| 38 |    | +   |
| 39 |    | +++ |
| 40 |    | ++  |
| 41 |   | +++ |
| 42 |  | ND  |
| 43 |  | ND  |
| 44 |  | ++  |

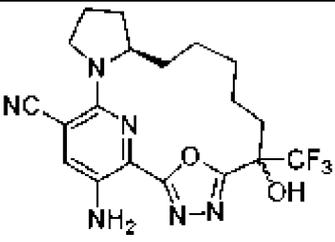
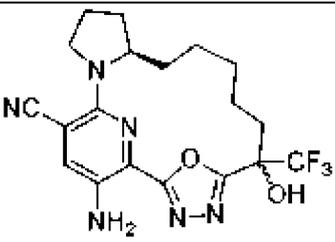
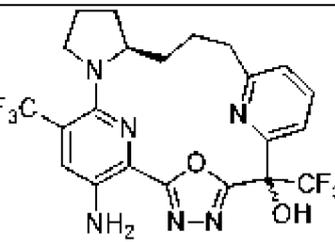
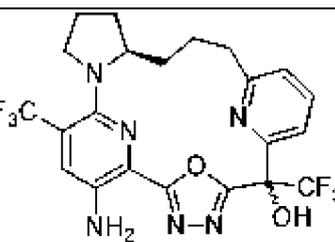
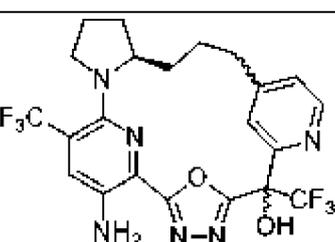
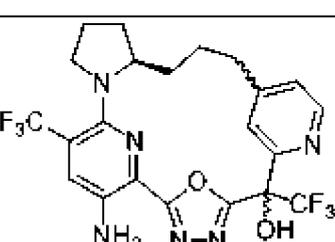
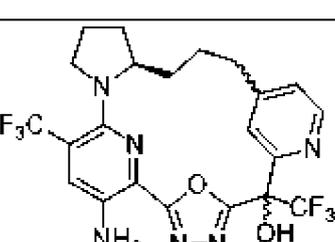
|    |   |     |
|----|---|-----|
| 45 |    | +++ |
| 46 |    | +++ |
| 47 |    | ND  |
| 48 |   | +++ |
| 49 |  | ND  |
| 50 |  | ND  |

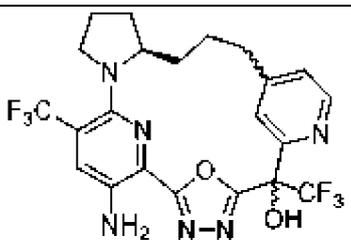
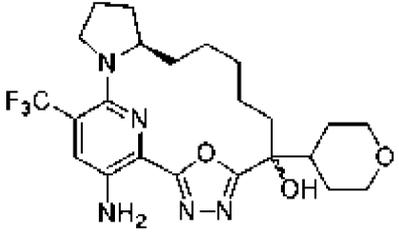
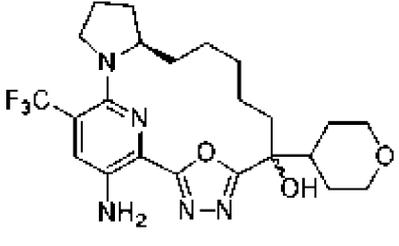
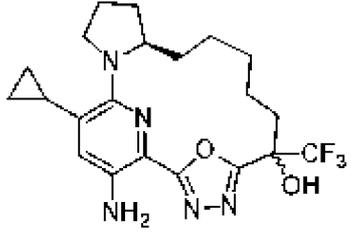
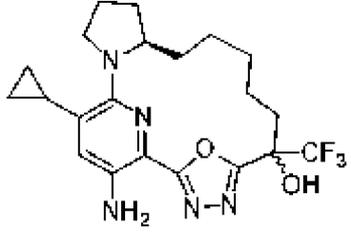
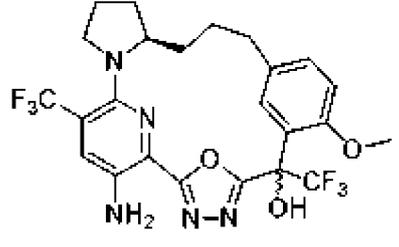
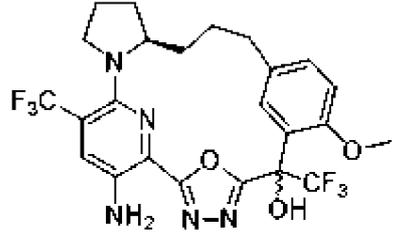
|    |   |     |
|----|---|-----|
| 51 |    | +++ |
| 52 |    | +++ |
| 53 |    | +   |
| 54 |   | +++ |
| 55 |  | +   |
| 56 |  | +++ |
| 57 |  | ND  |

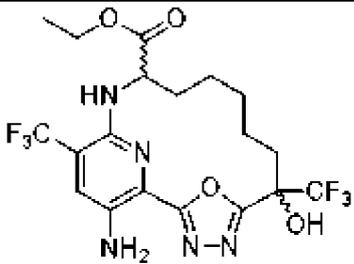
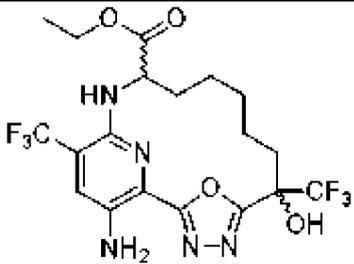
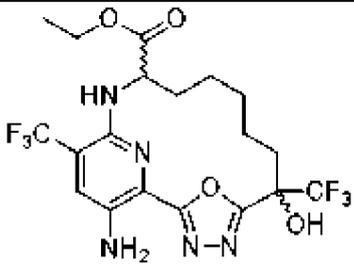
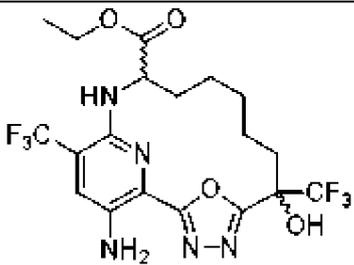
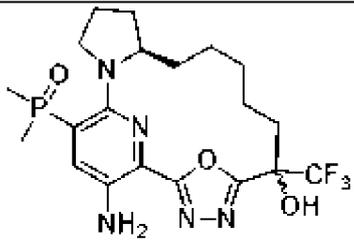
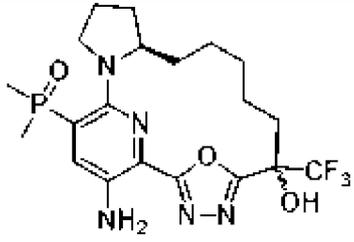
|    |   |     |
|----|---|-----|
| 58 |    | +++ |
| 59 |    | +++ |
| 60 |    | +++ |
| 61 |   | +++ |
| 62 |  | +++ |
| 63 |  | +++ |
| 64 |  | ND  |

|    |  |     |
|----|--|-----|
| 65 |  | +++ |
| 66 |  | +++ |
| 67 |  | ND  |
| 68 |  | ND  |
| 69 |  | ND  |
| 70 |  | +++ |
| 71 |  | +++ |

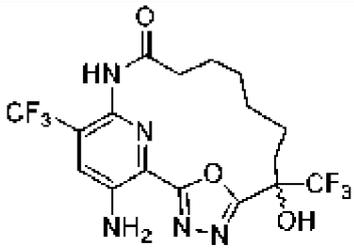
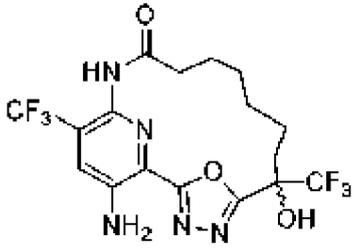
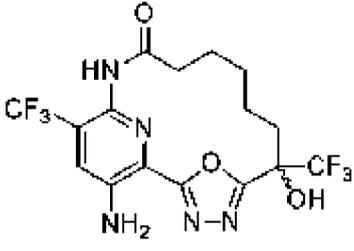
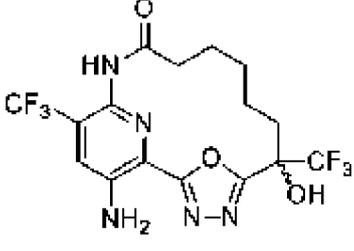
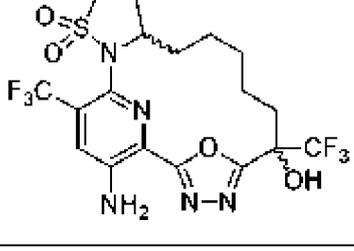
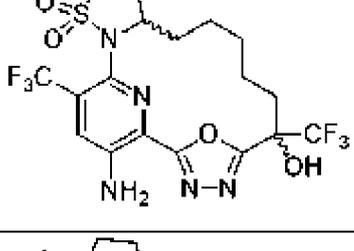
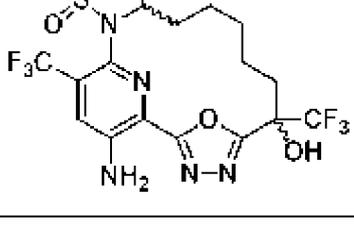
|    |   |     |
|----|---|-----|
| 72 |    | +   |
| 73 |    | +++ |
| 74 |    | ND  |
| 75 |   | +++ |
| 76 |  | +++ |
| 77 |  | +   |
| 78 |  | +++ |
| 79 |  | +   |

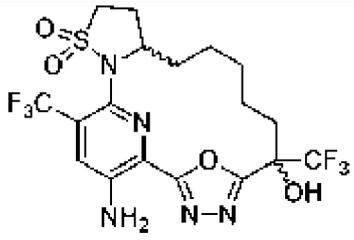
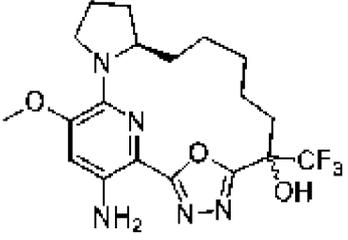
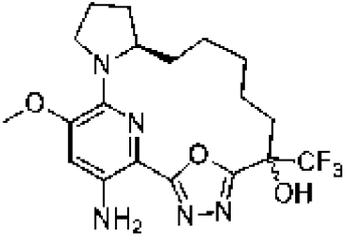
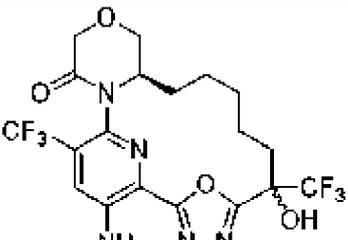
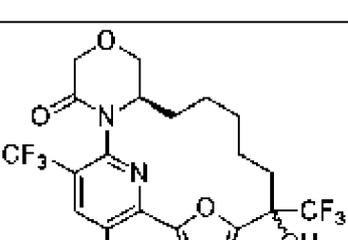
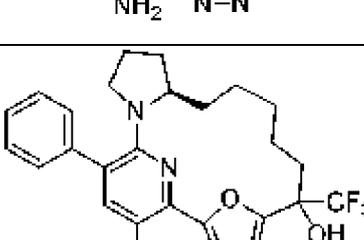
|    |   |     |
|----|---|-----|
| 80 |    | +++ |
| 81 |    | +   |
| 82 |    | +++ |
| 83 |   | ++  |
| 84 |  | +++ |
| 85 |  | +   |
| 86 |  | +   |

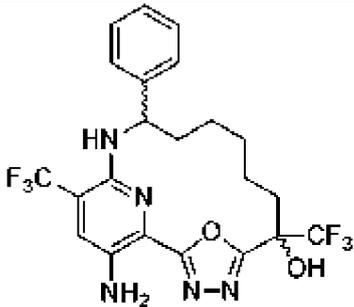
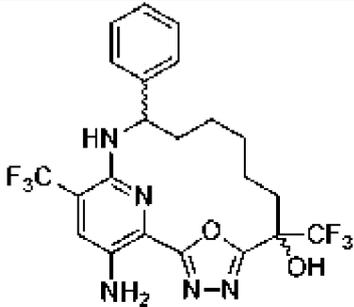
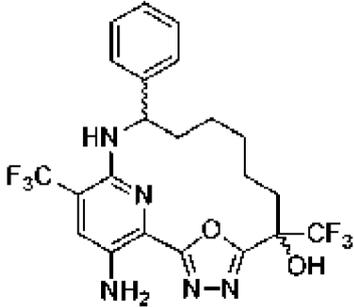
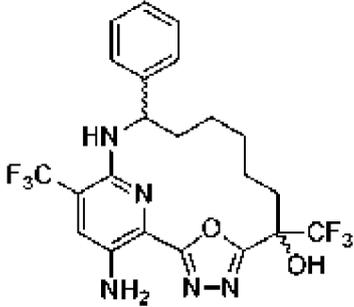
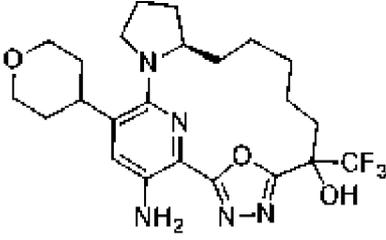
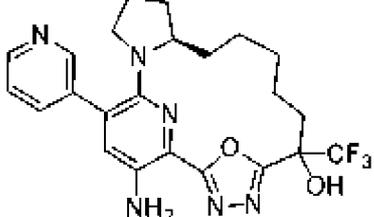
|    |   |     |
|----|---|-----|
| 87 |    | +++ |
| 88 |    | +++ |
| 89 |    | +   |
| 90 |   | +++ |
| 91 |  | +   |
| 92 |  | +   |
| 93 |  | +++ |

|    |   |     |
|----|---|-----|
| 94 |    | +++ |
| 95 |    | +++ |
| 96 |    | ND  |
| 97 |  | +   |
| 98 |  | +   |
| 99 |  | +   |

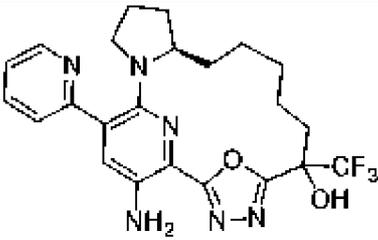
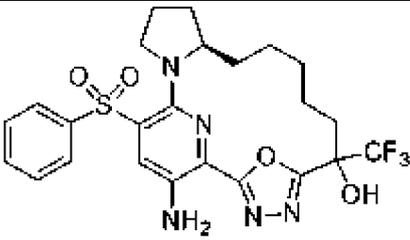
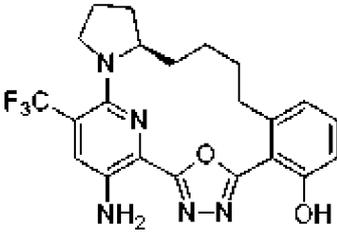
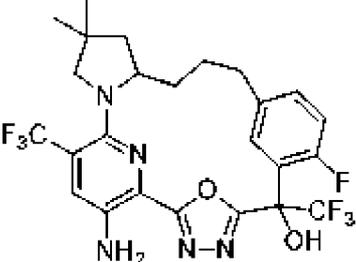
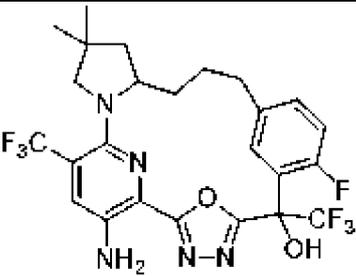
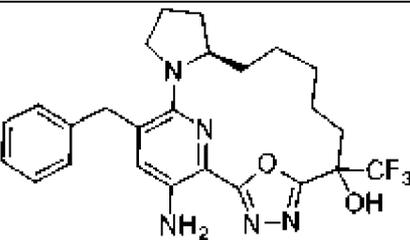
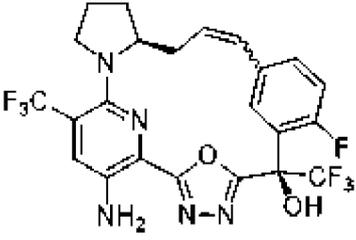
|     |  |     |
|-----|--|-----|
| 100 |  | ++  |
| 101 |  | +++ |
| 102 |  | +++ |
| 103 |  | +++ |
| 104 |  | +++ |
| 105 |  | +   |

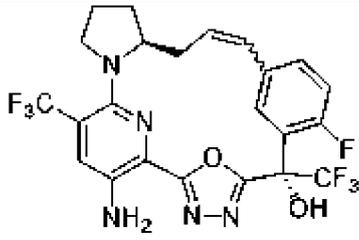
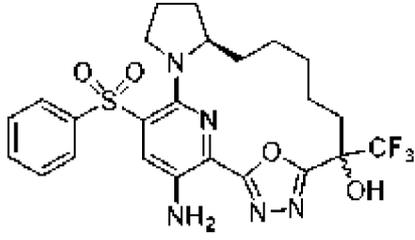
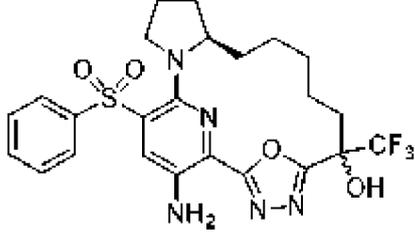
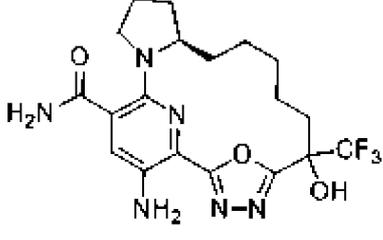
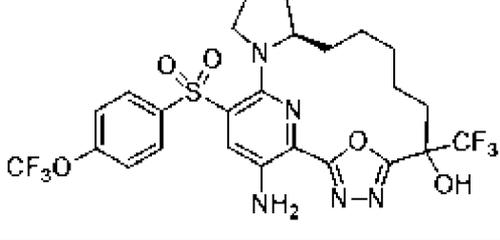
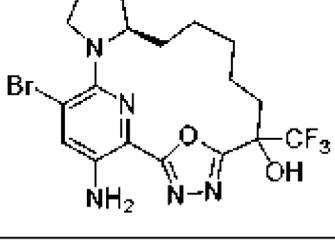
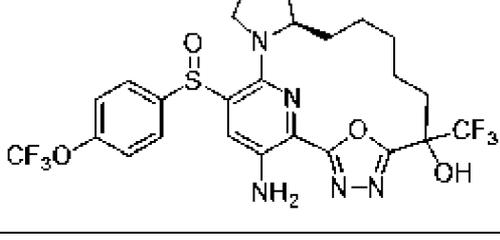
|     |   |     |
|-----|---|-----|
| 106 |    | +++ |
| 107 |    | +   |
| 108 |    | +++ |
| 109 |   | +   |
| 110 |  | +++ |
| 111 |  | +   |
| 112 |  | ++  |

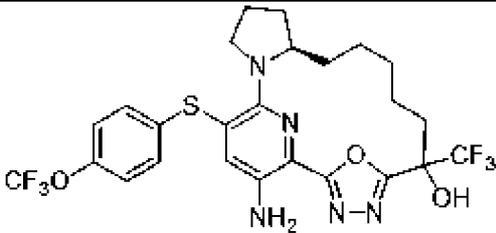
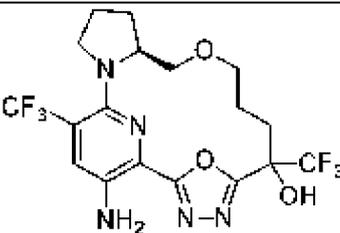
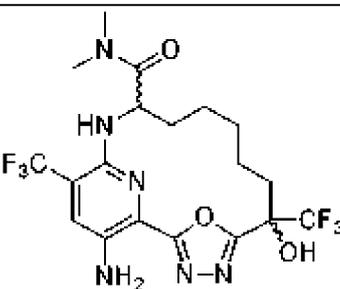
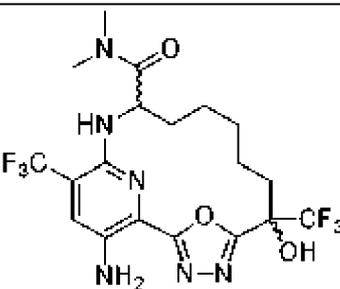
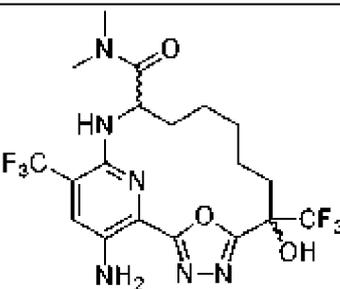
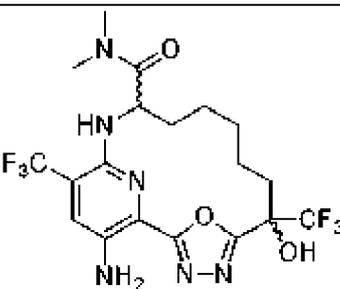
|     |   |     |
|-----|---|-----|
| 113 |    | +   |
| 114 |    | +++ |
| 115 |    | +   |
| 116 |   | +++ |
| 117 |  | +   |
| 118 |  | +   |

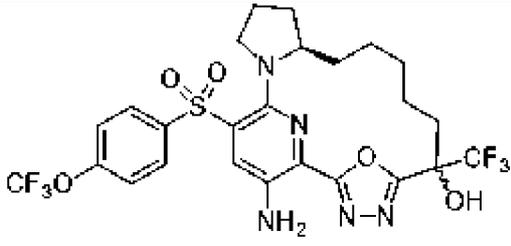
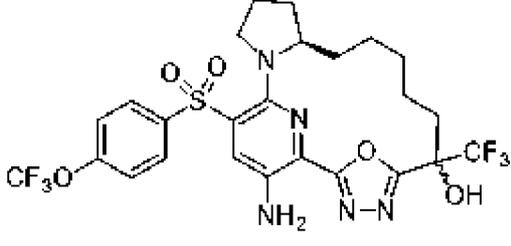
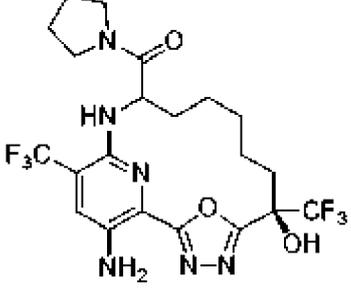
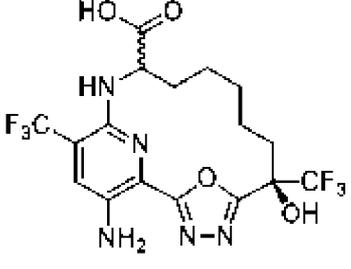
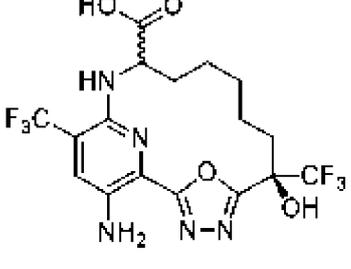
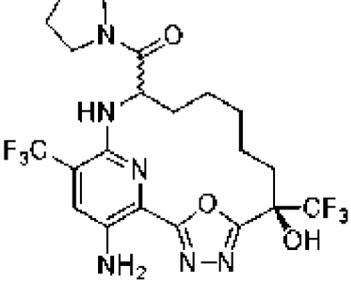
|     |   |     |
|-----|---|-----|
| 119 |    | +++ |
| 120 |    | +++ |
| 121 |   | ND  |
| 122 |  | +   |
| 123 |  | +   |
| 124 |  | ND  |

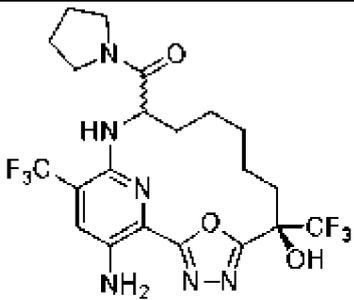
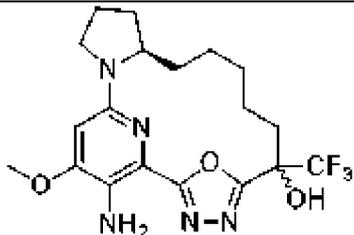
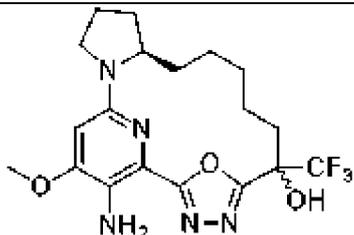
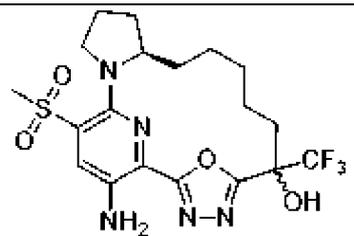
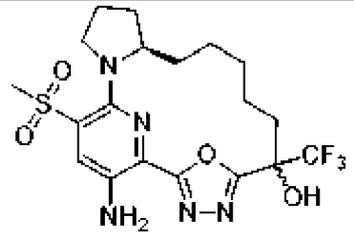
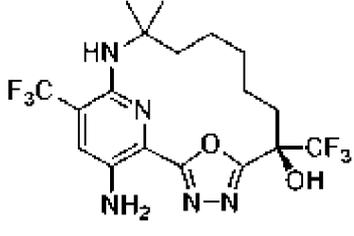
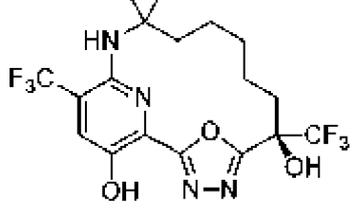
|     |  |     |
|-----|--|-----|
| 125 |  | +   |
| 126 |  | +   |
| 127 |  | +++ |
| 128 |  | +++ |
| 129 |  | +++ |
| 130 |  | +   |
| 131 |  | +++ |

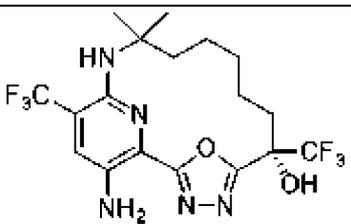
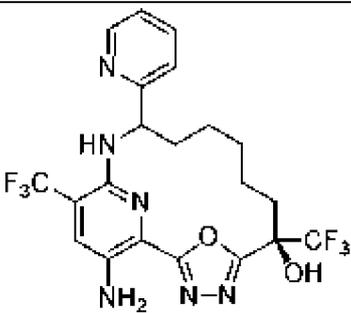
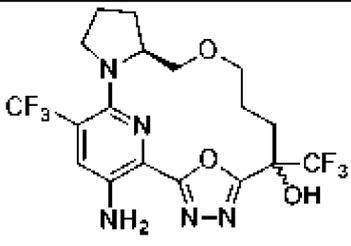
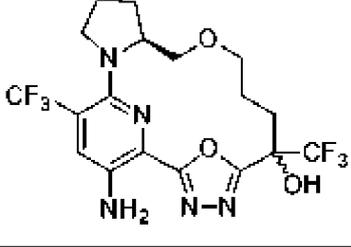
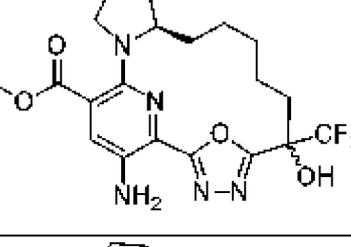
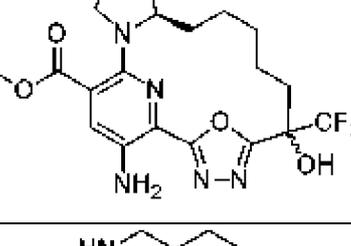
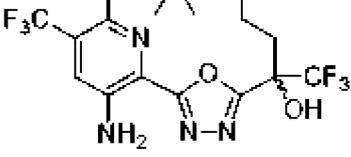
|     |   |     |
|-----|---|-----|
| 132 |    | +   |
| 133 |    | +++ |
| 134 |    | +   |
| 135 |   | +++ |
| 136 |  | +++ |
| 137 |  | +++ |
| 138 |  | +++ |

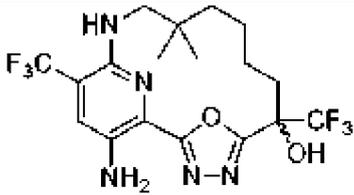
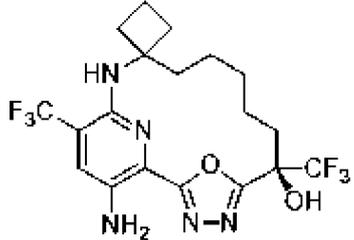
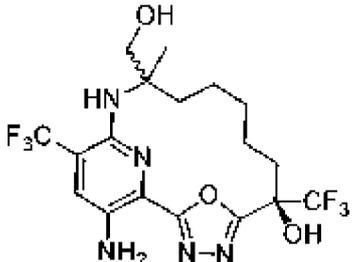
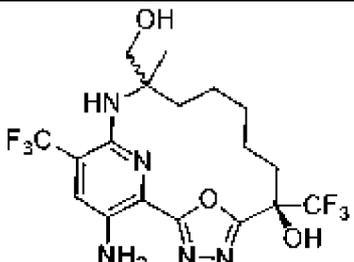
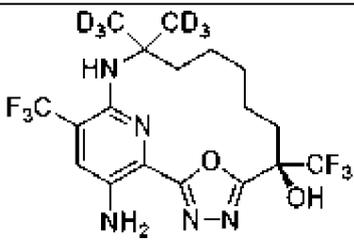
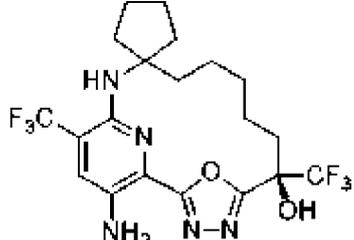
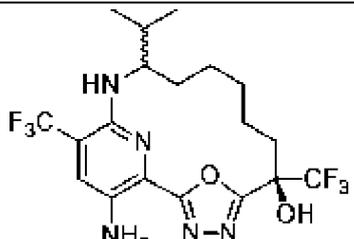
|     |  |     |
|-----|--|-----|
| 139 |     | +   |
| 140 |     | +   |
| 141 |     | +++ |
| 142 |    | +   |
| 143 |  | +++ |
| 144 |   | +++ |
| 145 |  | +++ |

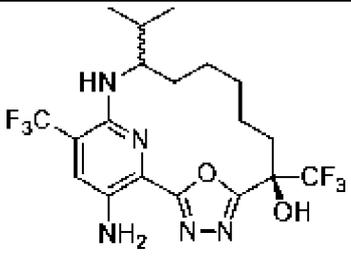
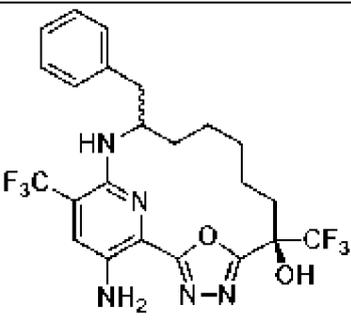
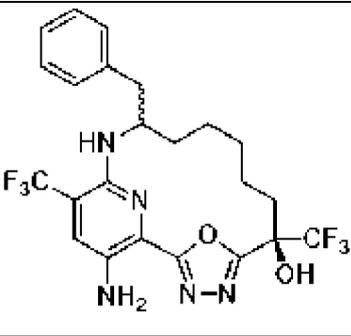
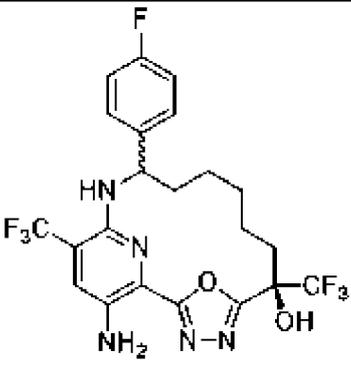
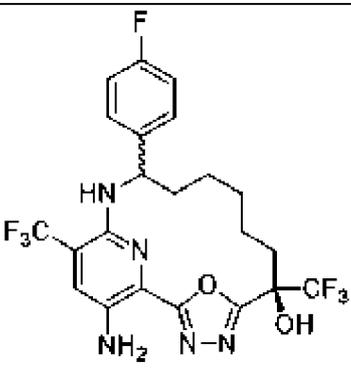
|     |   |     |
|-----|---|-----|
| 146 |   | +++ |
| 147 |    | +++ |
| 148 |    | +++ |
| 149 |   | +   |
| 150 |  | +   |
| 151 |  | +   |

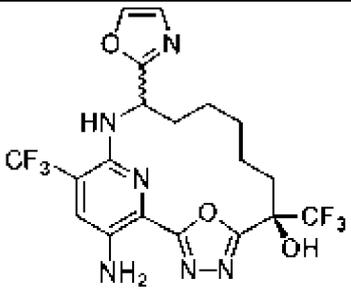
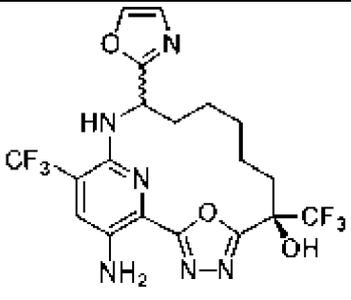
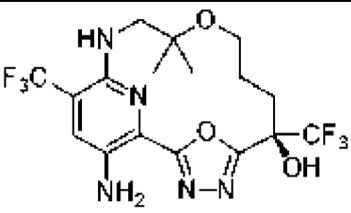
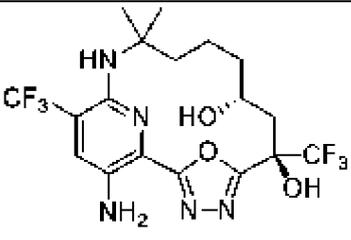
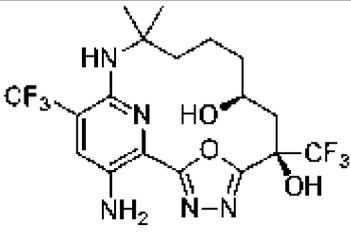
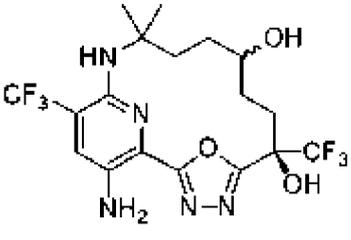
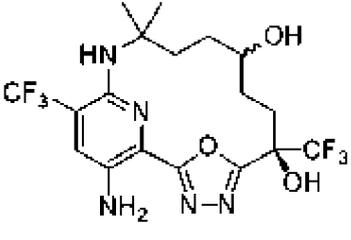
|     |   |     |
|-----|---|-----|
| 152 |   | +++ |
| 153 |   | +   |
| 154 |    | +   |
| 155 |  | +   |
| 156 |  | +++ |
| 157 |  | +++ |

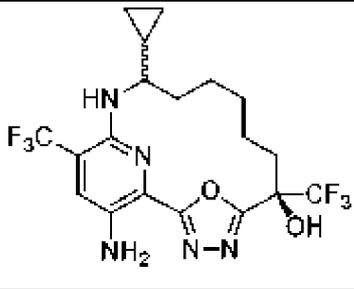
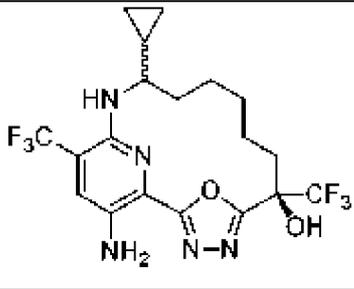
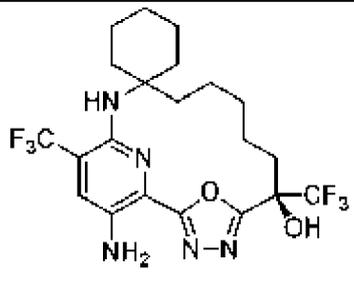
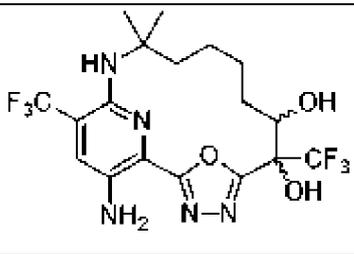
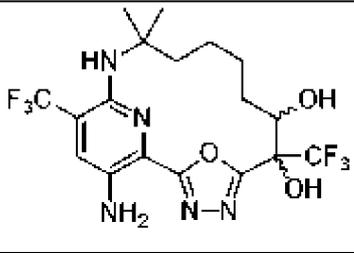
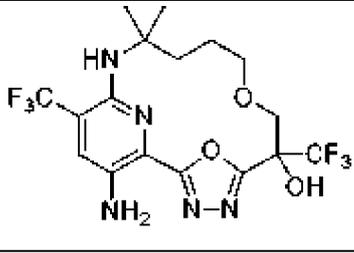
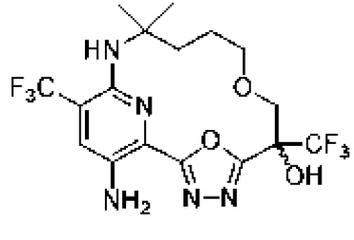
|     |   |     |
|-----|---|-----|
| 158 |    | +   |
| 159 |    | +   |
| 160 |    | +   |
| 161 |   | +++ |
| 162 |  | ND  |
| 163 |  | +++ |
| 164 |  | +   |

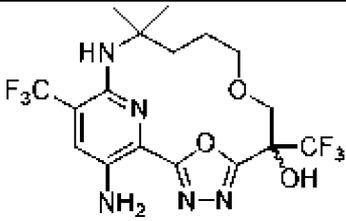
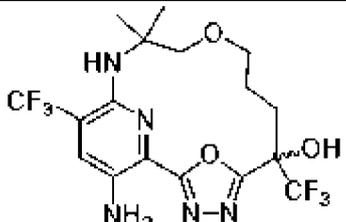
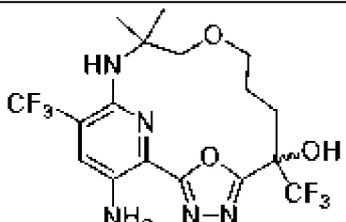
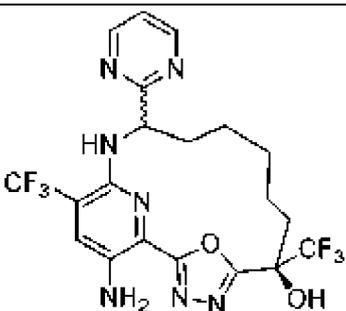
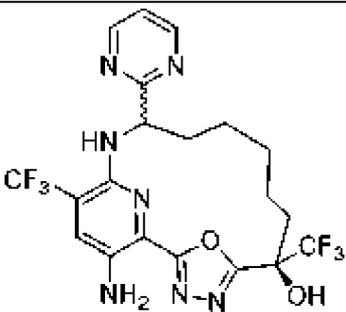
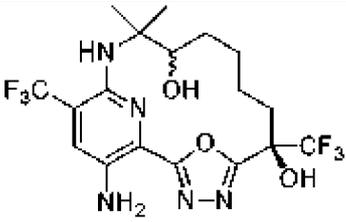
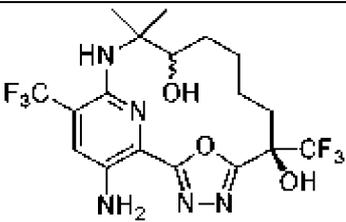
|     |   |     |
|-----|---|-----|
| 165 |    | +   |
| 166 |    | +++ |
| 167 |    | +++ |
| 168 |   | +   |
| 169 |  | +   |
| 170 |  | +++ |
| 171 |  | +++ |

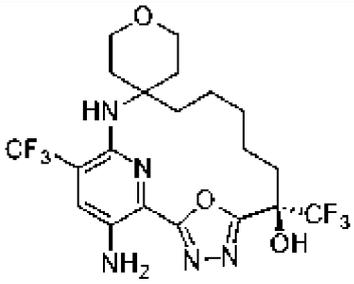
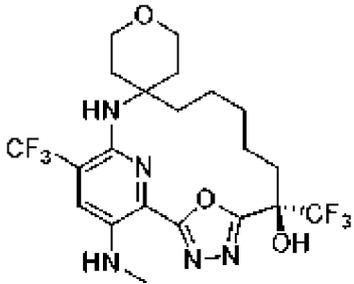
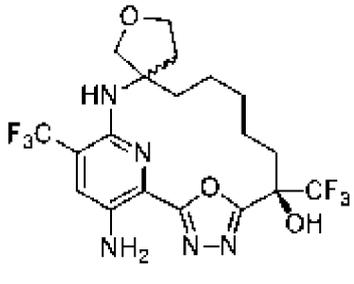
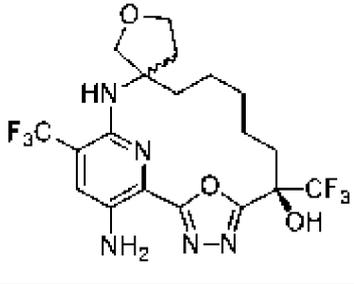
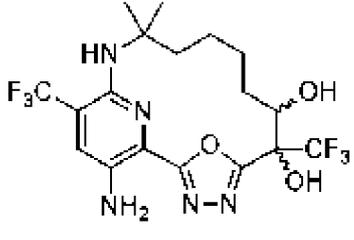
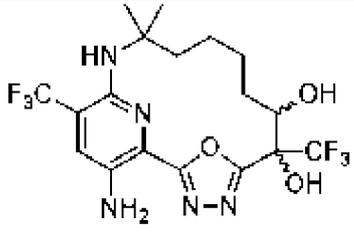
|     |   |     |
|-----|---|-----|
| 172 |    | +++ |
| 173 |    | +++ |
| 174 |    | +++ |
| 175 |   | +++ |
| 176 |  | +++ |
| 177 |  | +++ |
| 178 |  | +++ |

|     |   |     |
|-----|---|-----|
| 179 |    | +++ |
| 180 |    | +++ |
| 181 |   | ND  |
| 182 |  | +++ |
| 183 |  | ND  |

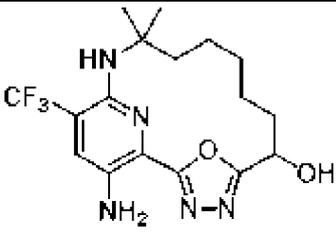
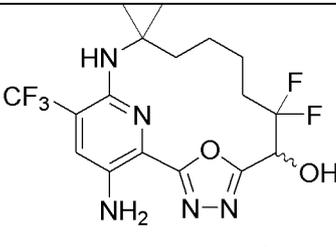
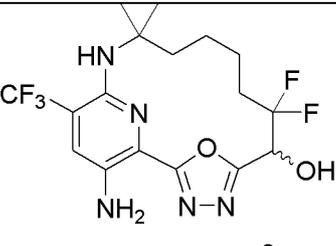
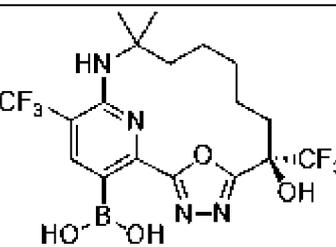
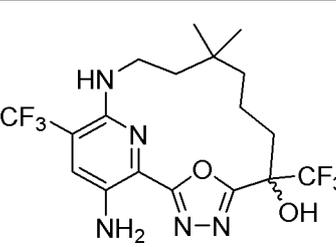
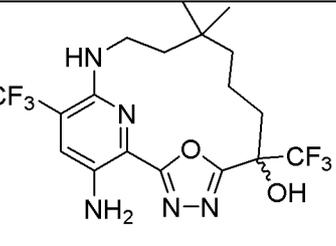
|     |   |     |
|-----|---|-----|
| 184 |    | +++ |
| 185 |    | ND  |
| 186 |    | +++ |
| 187 |  | +++ |
| 188 |  | +++ |
| 189 |  | +   |
| 190 |  | +++ |

|     |   |     |
|-----|---|-----|
| 191 |    | +++ |
| 192 |    | +++ |
| 193 |   | +++ |
| 194 |  | +++ |
| 195 |  | +   |
| 196 |  | ND  |
| 197 |  | +++ |

|     |   |     |
|-----|---|-----|
| 198 |    | ND  |
| 199 |    | +++ |
| 200 |    | ND  |
| 201 |   | +++ |
| 202 |  | ND  |
| 203 |  | +++ |
| 204 |  | +++ |

|     |   |     |
|-----|---|-----|
| 205 |    | +++ |
| 206 |    | ND  |
| 207 |   | +++ |
| 208 |  | +++ |
| 209 |  | ND  |
| 210 |  | ND  |

|     |                             |    |
|-----|-----------------------------|----|
| 211 |                             | ND |
| 212 |                             | ND |
| 213 |                             | ND |
| 214 | <p>диастереомер 1</p>       | ND |
| 215 | <p>диастереомер 2</p>       | ND |
| 216 | <p>смесь диастереомеров</p> | ND |

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 217 |                        | ND |
| 218 |  <p>энантиомер 1</p>   | ND |
| 219 |  <p>энантиомер 2</p>   | ND |
| 220 |                       | ND |
| 221 |  <p>энантиомер 1</p> | ND |
| 222 |  <p>энантиомер 2</p> | ND |

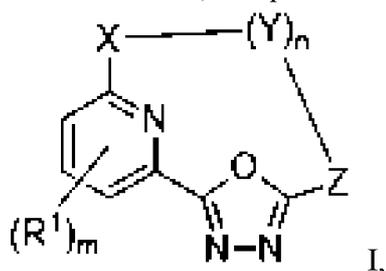
#### Другие варианты осуществления

[001203] В вышеизложенном обсуждении раскрыты и описаны только типичные варианты осуществления настоящего изобретения. Специалисту в данной области техники будет понятно из такого обсуждения и из прилагаемых графических материалов и формулы

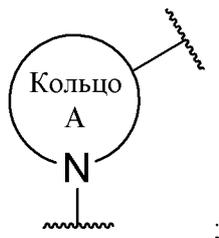
изобретения, что в них могут быть внесены различные изменения, модификации и вариации, не выходящие за рамки сущности и объема этого изобретения, как определено в следующей формуле изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из соединений формулы I,



и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, где



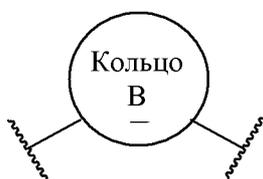
X выбран из -N(RX1)- и

Кольцо А представляет собой 4-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из C1-Салкила и оксо;

RX1 выбран из H, C1-Салкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидрокси, оксо, -ORX2 и -N(RX2)2) и C3-С8циклоалкила;

каждый RX2 независимо выбран из H и C1-Салкила;

каждый Y независимо выбран из -C(RY)2-, -O-, -CO-, -NRYN- и



где каждый RYN независимо выбран из H, C1-С4алкила и CO2RYN1, где каждый RYN1 независимо выбран из C1-С4алкила и C3-С6циклоалкила;

каждый RY независимо выбран из водорода, гидрокси, галогена, C1-Салкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидрокси, C1-Салкокси и Q), C3-С8циклоалкила, C6-С10арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена), 5-10-членного гетероарила, -ORY1, -CO2RY1, -CORY1, -CON(RY1)2 и -N(RY1)2;

или два RY при одном и том же атоме взяты вместе с образованием кольца, выбранного из C3-С8циклоалкила и 3-7-членного гетероцикла; или два RY, один из которых находится при одном атоме, а второй находится при смежном атоме, взяты вместе с образованием пи-связи;

каждый RY1 независимо выбран из водорода и C1-Салкила, или два RY1, связанные с одним и тем же атомом азота, взятые вместе, образуют 3-6-членный гетероцикл;

Кольцо В выбрано из

С6-С10арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, С1-Сбалкила и С1-Сбалкокси),

С3-С8циклоалкила,

5-10-членного гетероарила и

3-6-членного гетероциклила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из С1-Сбалкила);

каждый Q независимо выбран из

С1-Сбалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена,

оксо,

С6-С10арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -OCF<sub>3</sub>) и

С3-С8циклоалкила,

С3-С8циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из

галогена,

CN,

С1-Сбалкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, -NH<sub>2</sub> и -NHCOMe),

С1-Сбалкокси,

С6-С10арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из С1-Сбалкила) и

С3-С8циклоалкила,

С6-С10арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена,

CN,

С1-Сбалкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и гидроксид),

С1-Сбалкокси, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из

галогена,

С3-С8циклоалкила (необязательно замещенного CF<sub>3</sub>),

С3-С8циклоалкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> и С1-Сбалкила) и

С6-С10арила,

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

галогена,

С1-Сбалкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными

из галогена),

С3-С8циклоалкила (необязательно замещенного 1-3 группами CF<sub>3</sub>) и

3-10-членного гетероциклила,

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

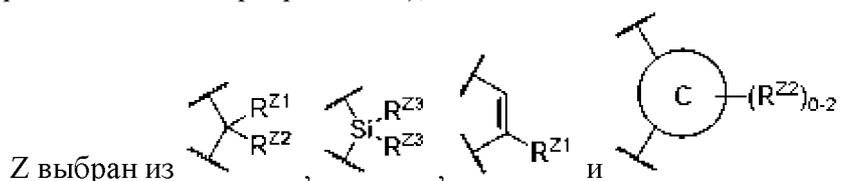
С1-Сбалкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и С3-С8циклоалкила) и

оксо;

каждый R1 независимо выбран из галогена, С1-С6фторалкила, С1-Сбалкила (необязательно замещенного группой, выбранной из гидроксидной, С6-С10арила и 5-6-членного гетероарила), -OR<sub>2</sub>, -N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -CO-N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -CN, С3-С8циклоалкила, С6-С10арила, 5-6-членного гетероарила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из С1-Сбалкила), 3-6-членного гетероциклила, -B(OR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,

-SO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -SR<sub>2</sub>, -SOR<sub>2</sub>, -PO(OR<sub>2</sub>)<sub>2</sub> и -PO(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>;

каждый R2 независимо выбран из водорода, С1-Сбалкила (необязательно замещенного 1-6 группами, независимо выбранными из галогена), С1-С6фторалкила и С6-С10арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из С1-С6фторалкила и С1-С6фторалкокси);



из С6-С10арила и 5-10-членного гетероарила;

RZ1 выбран из водорода, -CN, С1-Сбалкила (необязательно замещенного 1-3 гидроксидной), С1-С6фторалкила, 3-6-членного гетероциклила, С3-С6циклоалкила, С6-С10арила и 5-6-членного гетероарила;

RZ2 выбран из водорода, галогена, гидроксидной, NH<sub>2</sub>, NH(CO)(С1-Сбалкил) и С1-Сбалкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из С3-С10циклоалкила),

или RZ1 и RZ2, взятые вместе, образуют группу, выбранную из оксо и =N-OH;

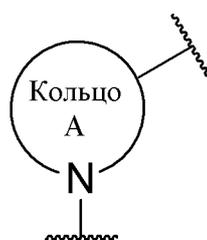
каждый RZ3 независимо выбран из гидроксидной, С1-Сбалкокси, С1-Сбалкила и С6-С10арила; или два RZ3 взяты вместе с образованием 3-6-членного гетероциклила;

n выбран из 4, 5, 6, 7 и 8; и

m выбран из 0, 1, 2 и 3.

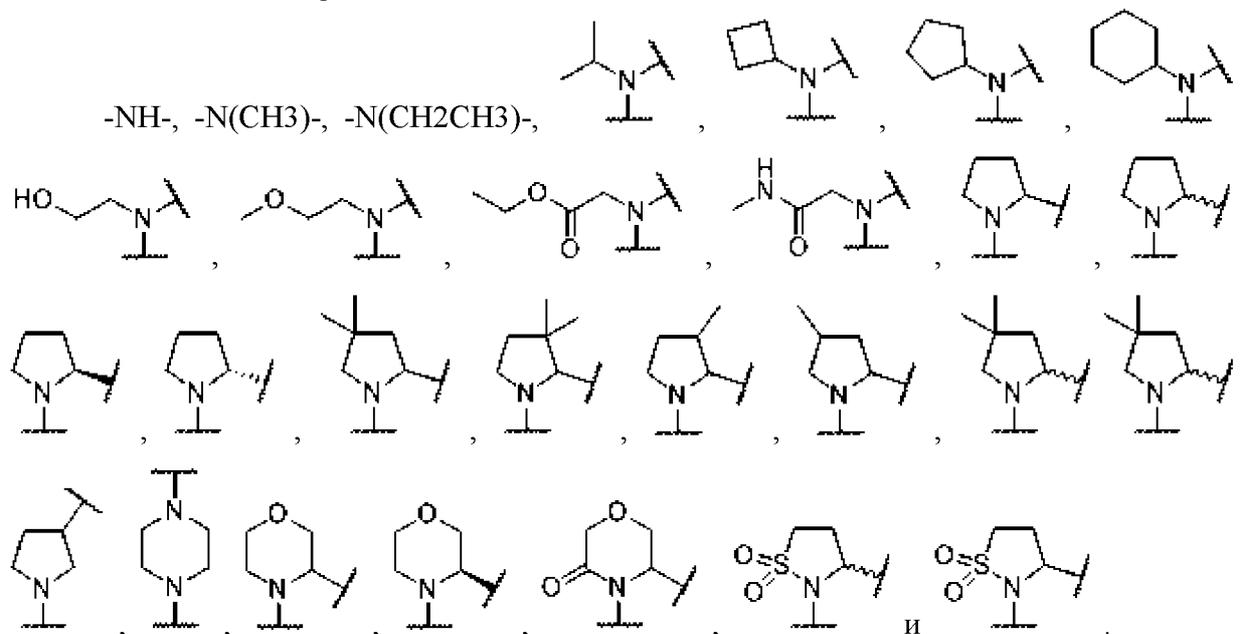
2. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где X представляет собой -N(RX<sub>1</sub>)-.

3. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая



соль по п. 1, где X представляет собой

4. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где X выбран из:



5. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4, где

каждый RY независимо выбран из водорода, гидроксид, галогена, C1-C6алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксид, C1-C6алкокси и Q), C3-C8циклоалкила, C6-C10арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена), 5-10-членного гетероарила, -CO<sub>2</sub>RY<sub>1</sub> и -CON(RY<sub>1</sub>)<sub>2</sub>;

или два RY при одном и том же атоме взяты вместе с образованием кольца, выбранного из C3-C8циклоалкила и 3-7-членного гетероцикла;

или два RY, один из которых находится при одном атоме, а второй находится при смежном атоме, взяты вместе с образованием пи-связи.

6. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-5, где каждый RY<sub>1</sub> независимо выбран из водорода и C1-C6алкила, или два RY<sub>1</sub>, связанные с одним и тем же атомом азота, взятые вместе, образуют 3-6-членный гетероцикл.

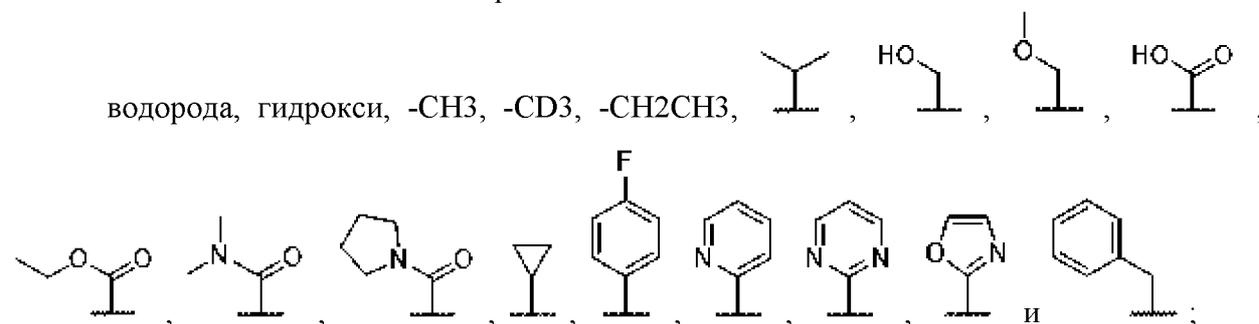
7. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-6, где каждый Q независимо выбран из C6-C10арила.

8. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая

соль по любому из пп. 1-7, где каждый Q представляет собой фенил.

9. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-8, где

каждый RY независимо выбран из:



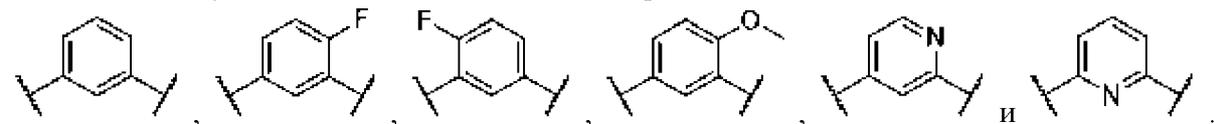
или два RY при одном и том же атоме взяты вместе с образованием кольца, выбранного из циклобутила, циклопентила, циклогексила, тетрагидропирила и тетрагидрофурила;

или два RY, один из которых находится при одном атоме, а второй находится при смежном атоме, взяты вместе с образованием пи-связи.

10. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-9, где Кольцо В выбрано из С6-С10арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и С1-Сбалкокси) и 5-10-членного гетероарила.

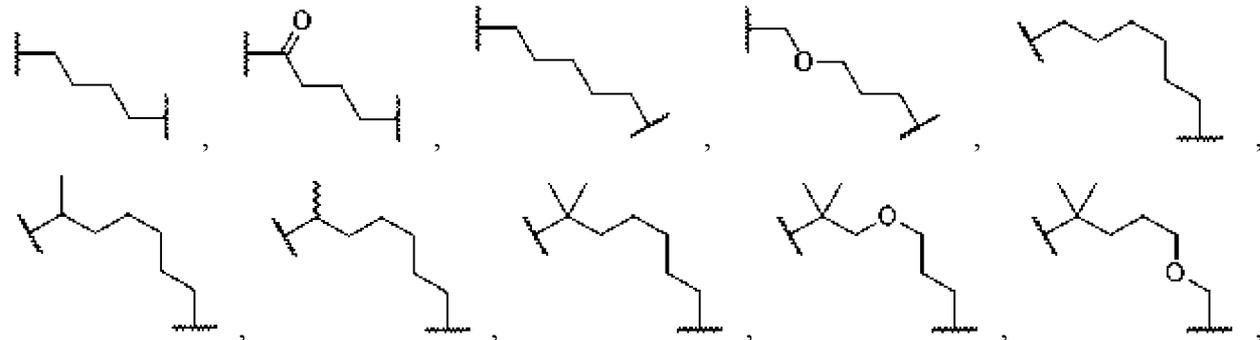
11. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-10, где Кольцо В выбрано из фенила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и С1-Сбалкокси) и пиридила.

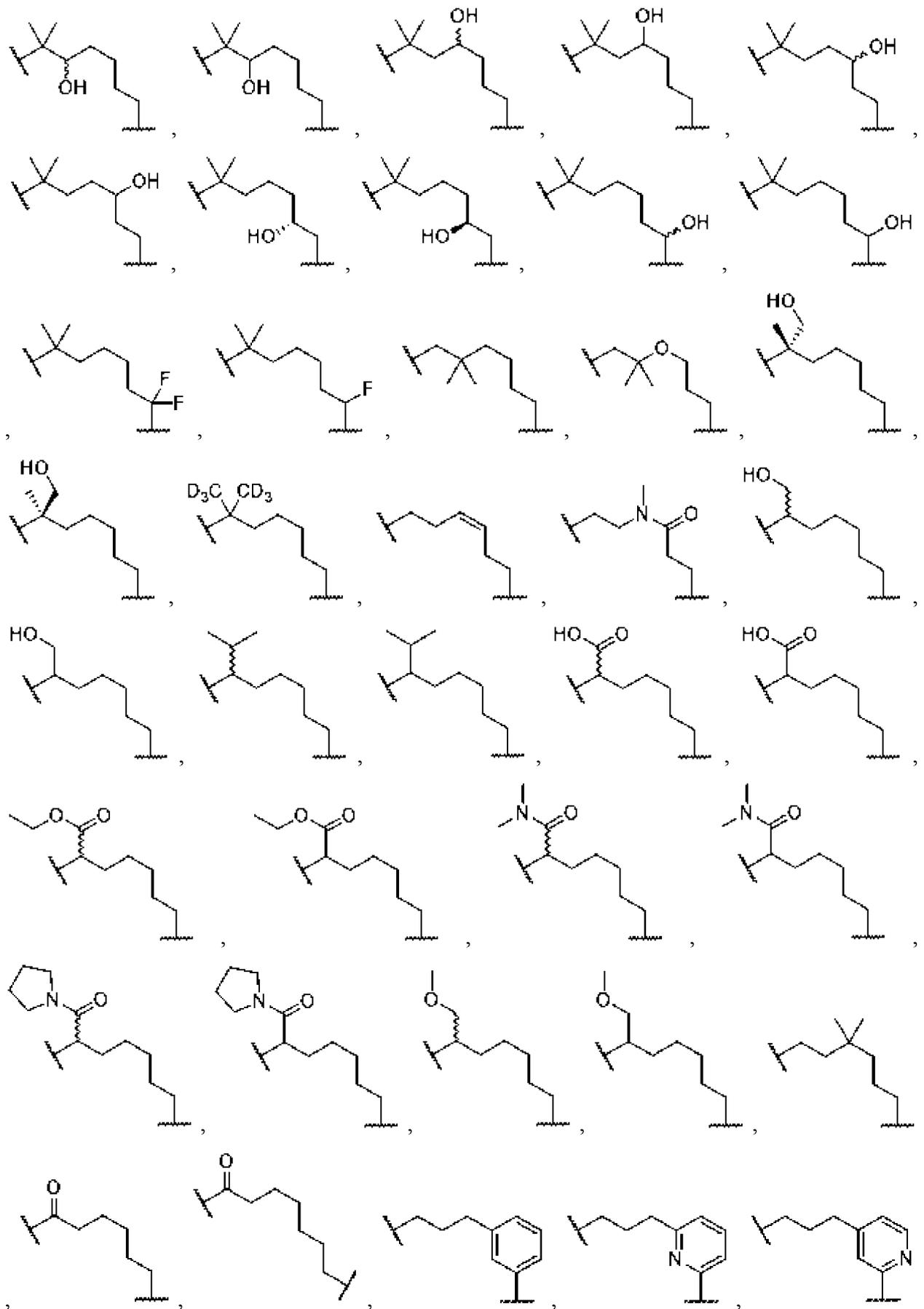
12. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-11, где Кольцо В выбрано из

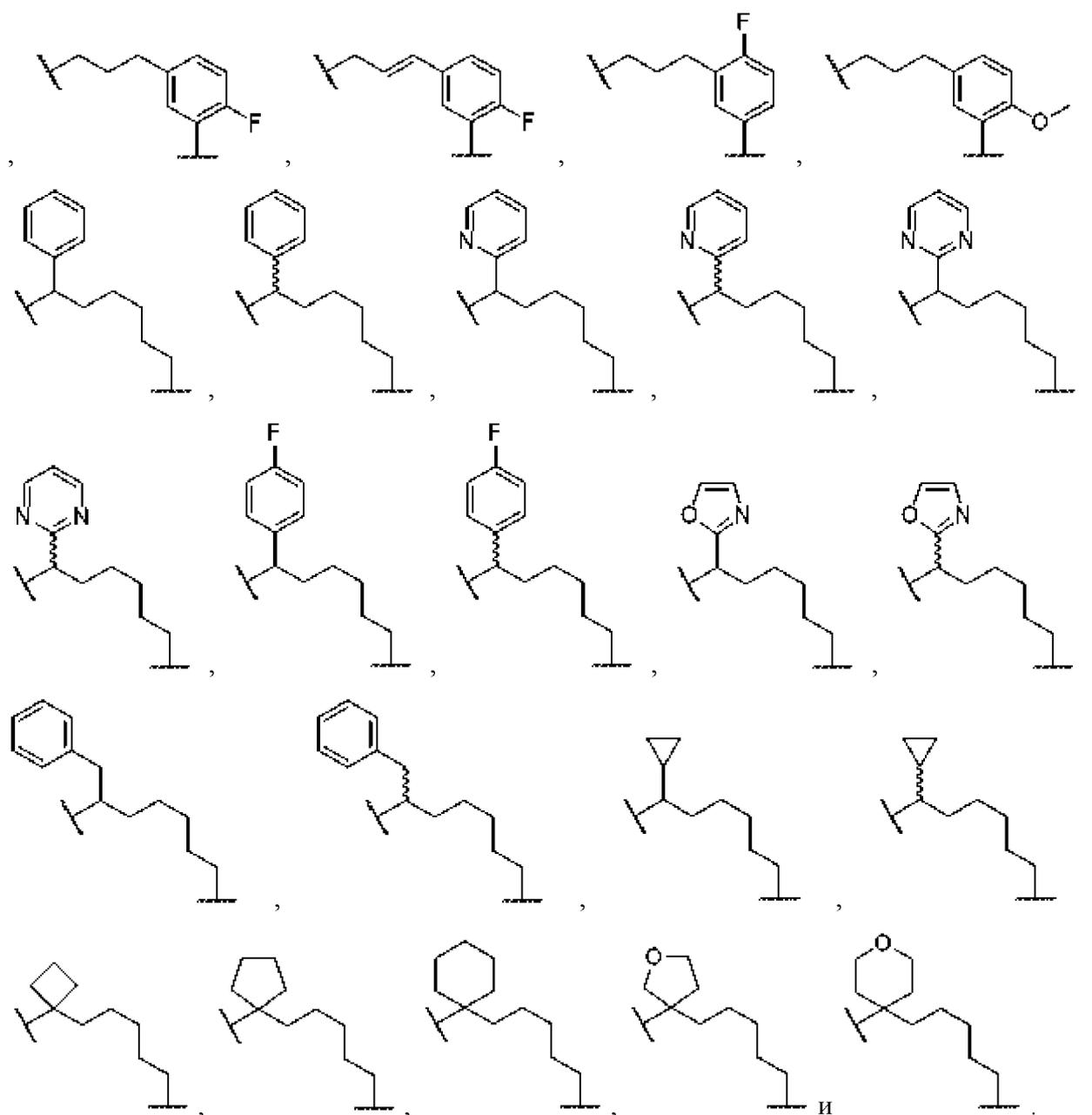


13. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-12, где n выбран из 4, 5, 6 и 7.

14. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-13, где  $-(Y)_n$ - представляет собой группу, выбранную из





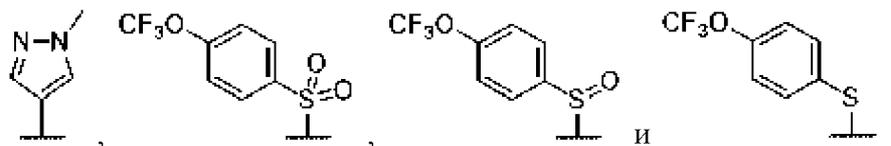


15. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-14, где каждый R1 независимо выбран из галогена, C1-C6фторалкила, C1-C6алкила (необязательно замещенного группой, выбранной из C6-C10арила), -OR2, -N(R2)2, -CO2R2, -CO-N(R2)2, -CN, C1-C6алкокси, C3-C8циклоалкила, C6-C10арила, 5-6-членного гетероарила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C1-C6алкила), 3-6-членного гетероциклила, -B(OR2)2, -SO2R2, -SR2, -SOR2 и -PO(R2)2.

16. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-15, где каждый R2 независимо выбран из C6-C10арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C1-C6фторалкокси).

17. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-16, где каждый R1 независимо выбран из -Br, -CF3,

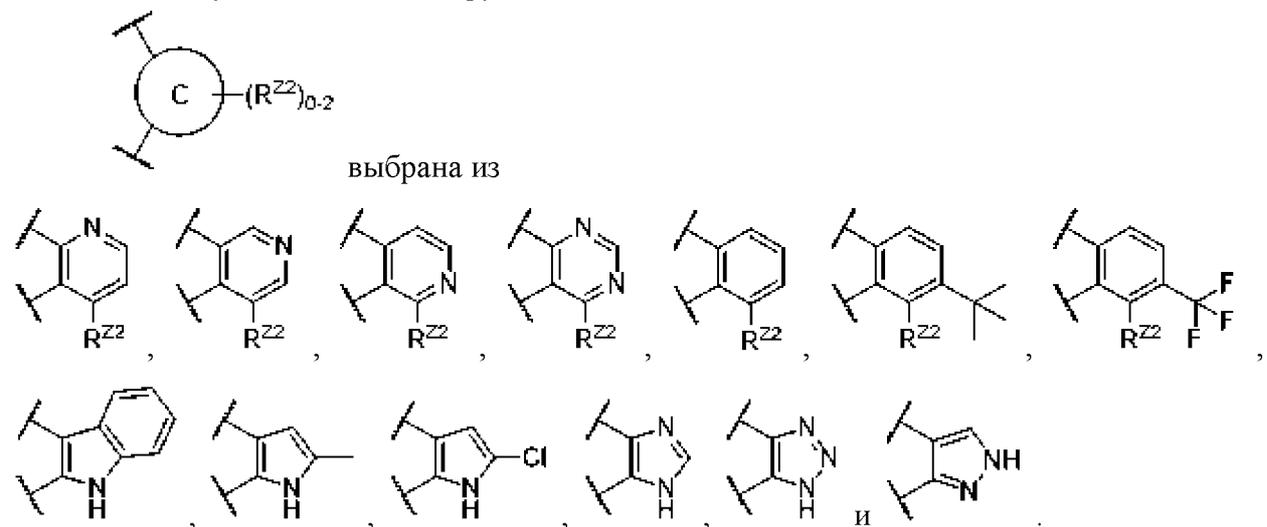
-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CN, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CONH<sub>2</sub>,  
 -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>Ph, PO(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, B(OH)<sub>2</sub>, фенила, пиридила,  
 тетрагидропиридила, тетрагидрофуридила, циклопропила, циклогексила, имидазолила,



18. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая

соль по любому из пп. 1-17, где Z выбран из ; где Кольцо С выбрано из С6-С10арила.

19. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-18, где группа



20. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-19, где группа



21. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-20, где RZ1 выбран из водорода, С1-Сбалкила (необязательно замещенного 1-3 гидроксидными группами), С1-Сбфторалкила, 3-6-членного гетероцикла, С3-Сбциклоалкила, С6-С10арила и 5-6-членного гетероарила.

22. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-21, где RZ2 выбран из водорода, галогена, гидроксидной группы и С1-Сбалкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из С3-

C10циклоалкила).

23. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-22, где

RZ1 выбран из водорода, C1-Сбалкила (необязательно замещенного 1-3 гидрокси), C1-С6фторалкила, 3-6-членного гетероциклила, C3-С6циклоалкила и C6-С10арила; и

RZ2 выбран из водорода, галогена и гидрокси;

или RZ1 и RZ2, взятые вместе, образуют группу, выбранную из оксо и =N-OH.

24. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-23, где

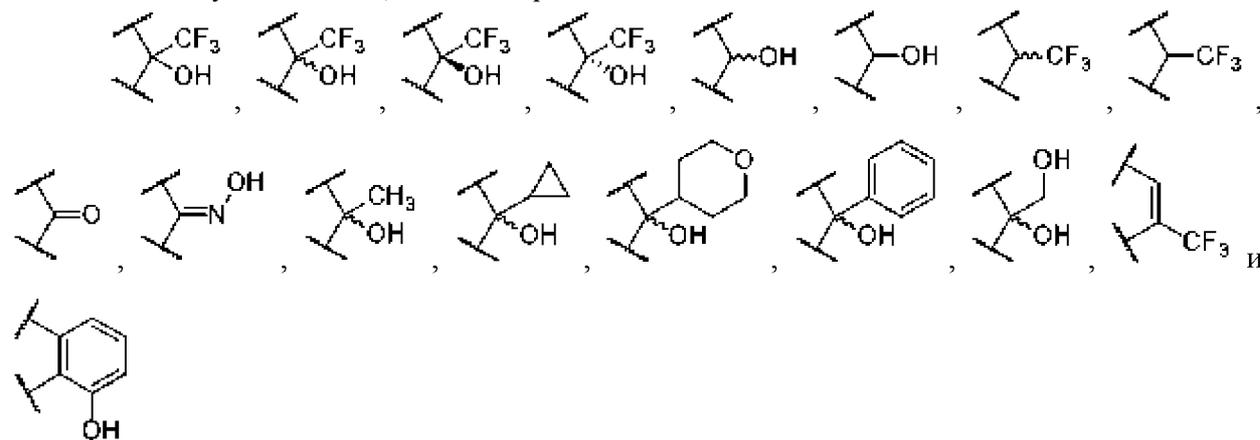
RZ1 выбран из водорода, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, фенила, циклопропила и тетрагидропиранила; и

RZ2 выбран из водорода, галогена и гидрокси;

или RZ1 и RZ2, взятые вместе, образуют группу, выбранную из оксо и =N-OH.

25. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-24, где RZ2 представляет собой гидрокси.

26. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-25, где Z выбран из

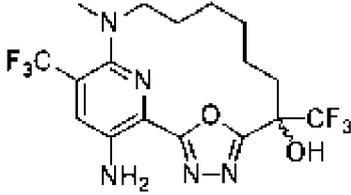
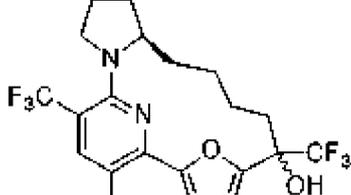
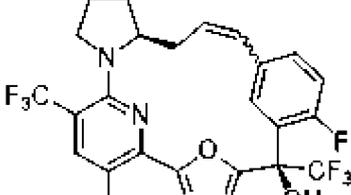
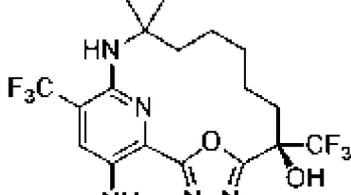
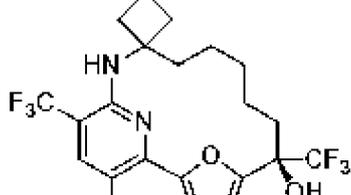
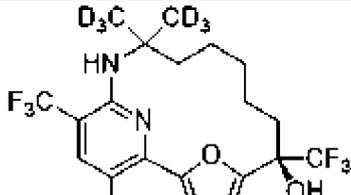
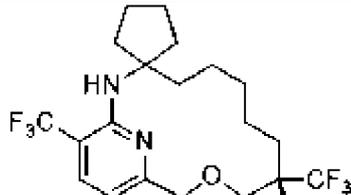


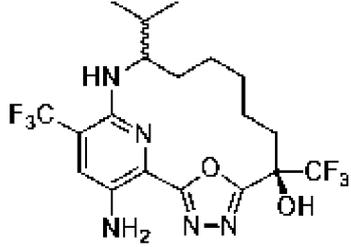
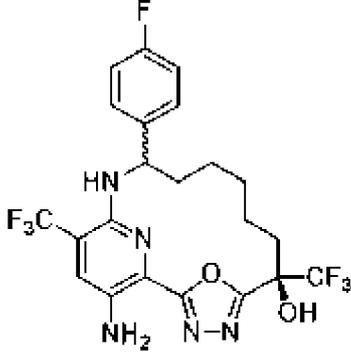
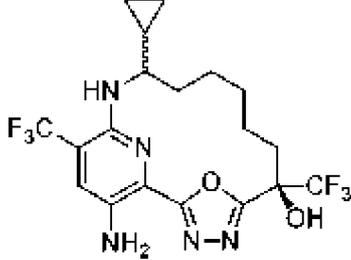
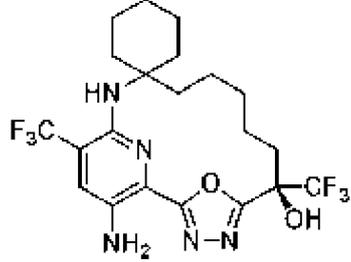
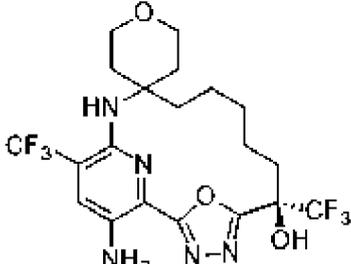
27. Соединение, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-26, где m выбран из 1 и 2.

28. Соединение, выбранное из соединений в таблице 10, их фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных любого из вышеуказанных.

29. Соединение по п. 28, где соединение выбрано из

| Соед. № | Структура |
|---------|-----------|
| 4       |           |

| Соед. № | Структура  |
|---------|--|
| 19      |    |
| 32      |    |
| 138     |    |
| 163     |   |
| 173     |  |
| 176     |  |
| 177     |  |

| Соед. № | Структура  |
|---------|--|
| 178     |    |
| 182     |    |
| 192     |   |
| 193     |  |
| 205     |  |

30. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, соль или дейтерированное производное по любому из пп. 1-29 и фармацевтически приемлемый носитель.

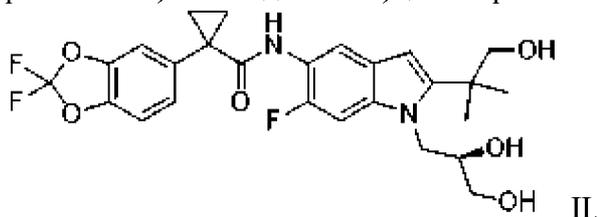
31. Фармацевтическая композиция по п. 30, дополнительно содержащая одно или более дополнительных терапевтических средств.

32. Фармацевтическая композиция по п. 31, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают соединение с модулирующей CFTR активностью или

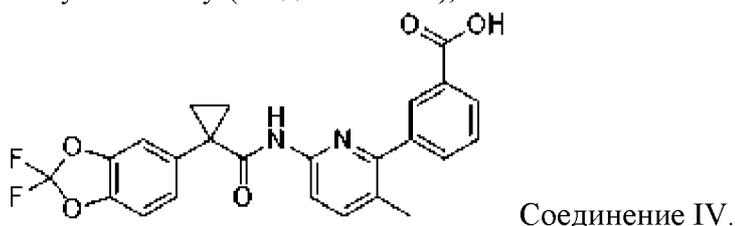
его соль или дейтерированное производное.

33. Фармацевтическая композиция по п. 31 или п. 32, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают корректор CFTR.

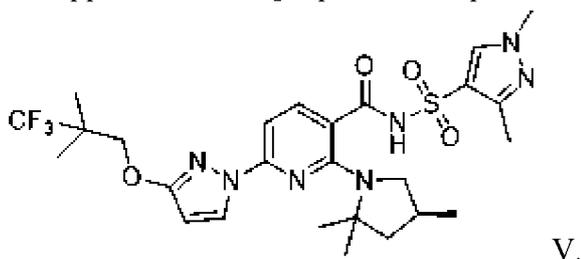
34. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-33, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают (R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамид (соединение II),



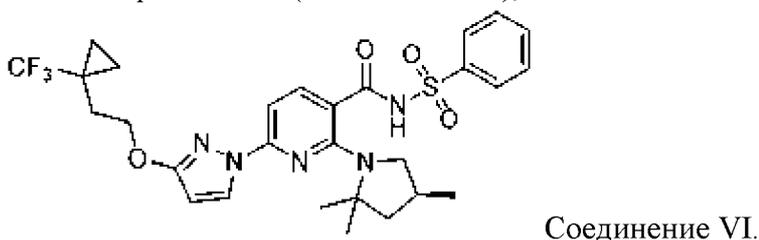
35. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-34, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают 3-(6-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбоксамидо)-3-метилпиридин-2-ил)бензойную кислоту (соединение IV),



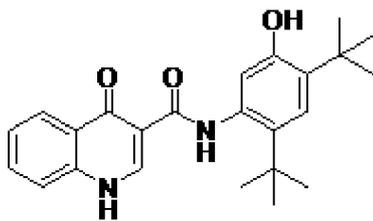
36. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-35, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (соединение V),



37. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-36, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают N-(бензолсульфонил)-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (соединение VI),

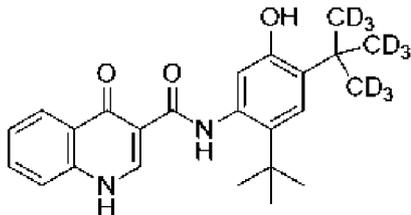






Соединение III,

и N-(2-(трет-бутил)-5-гидрокси-4-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)фенил)-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоксамид (соединения III-d),



Соединение III-d.

45. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-44, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают по меньшей мере одно соединение, выбранное из FDL-176, PTI-808, GLPG1837, GLPG2451/ABBV-2451 (ицентикафтора), GLPG3067/ABBV-3067 (навокафтора) и ABBV-191.

46. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-45, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают амплификатор CFTR.

47. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-46, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают PTI-428.

48. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-47, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают средство, обеспечивающее сквозное прочитывание CFTR.

49. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-48, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают ELX-02.

50. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-49, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают средство терапии на основе нуклеиновой кислоты.

51. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-50, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают по меньшей мере одно средство, выбранное из MRT5005, Lunar-CF и RCT223.

52. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-51, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают ингибитор ENaC.

53. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-52, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают амилорид, ETD001, CF552, GS-9411, GS-5737, P-1037 (VX-371), P-1055 (VX-551), AZD5634, SPX-101, Ionis-ENaC-2.5 Rx, BI 1265162, AZ5634 и ARO-ENaC1001.

54. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-53, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают модулятор TMEM16A.

55. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-54, где одно или более

дополнительных терапевтических средств включают ETD002.

56. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-55, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают агонист GPR39.

57. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-56, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают DS-1039.

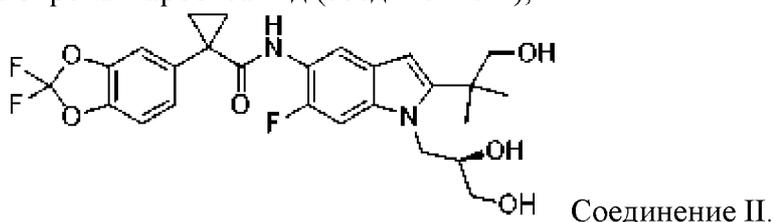
58. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение эффективного количества соединения, соли или дейтерированного производного по любому из пп. 1-29 или фармацевтической композиции по любому из пп. 30-57 пациенту, нуждающемуся в этом.

59. Способ по п. 58, дополнительно включающий введение одного или более дополнительных терапевтических средств.

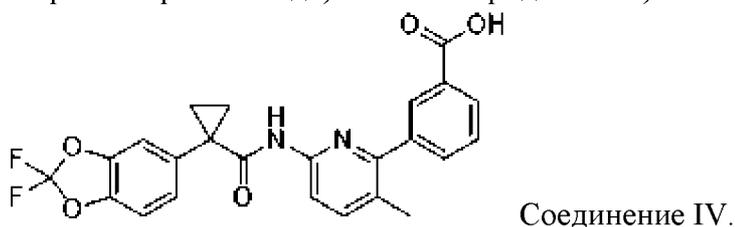
60. Способ по п. 59, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают соединение с модулирующей CFTR активностью или его соль или дейтерированное производное.

61. Способ по п. 59 или п. 60, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают корректор CFTR.

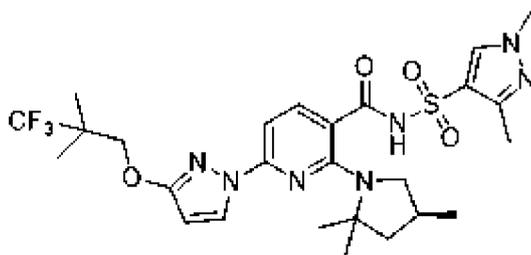
62. Способ по любому из пп. 59-61, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают (R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамид (соединение II),



63. Способ по любому из пп. 59-62, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают 3-(6-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбоксамидо)-3-метилпиридин-2-ил)бензойную кислоту (соединение IV),

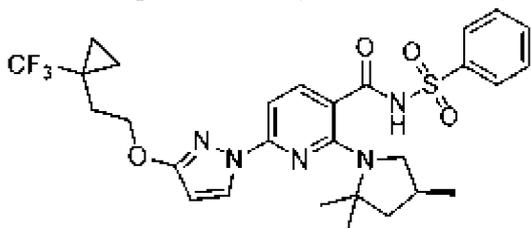


64. Способ по любому из пп. 59-63, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (соединение V),



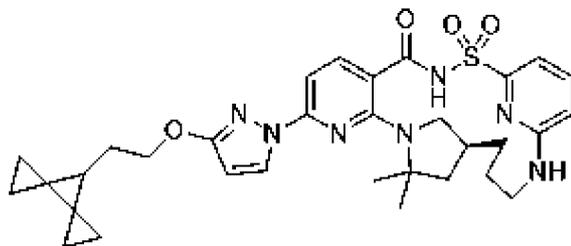
Соединение V.

65. Способ по любому из пп. 59-64, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают N-(бензолсульфонил)-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (соединение VI),



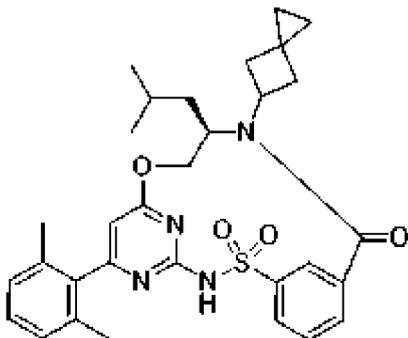
Соединение VI.

66. Способ по любому из пп. 59-65, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ6-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение VII),



Соединение VII.

67. Способ по любому из пп. 59-66, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2λ6-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (соединение VIII),



Соединение VIII.

68. Способ по любому из пп. 59-67, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают по меньшей мере одно соединение, выбранное из РТИ-

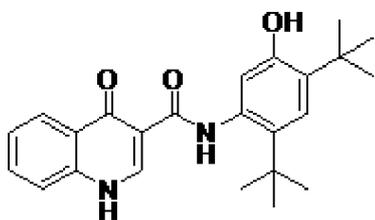
428, ABBV-2222, ABBV-2851, GLPG2737, ABBV-3221, ABBV-3748, ABBV-3903, ABBV-119, ABBV-2851, FDL-169, ARN5562, ARN21586, ARN22081, ARN22652, ARN23765, ARN23766 и PTI-801.

69. Способ по любому из пп. 59-68, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают стимулятор-усилитель CFTR.

70. Способ по любому из пп. 59-69, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают ASP-11.

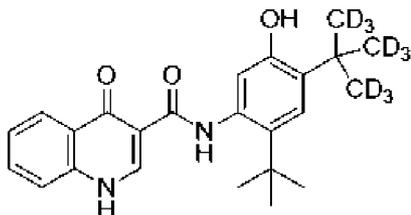
71. Способ по любому из пп. 59-70, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают стимулятор CFTR.

72. Способ по любому из пп. 59-71, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают соединение, выбранное из N-(5-гидрокси-2,4-ди-трет-бутилфенил)-4-оксо-1H-хинолин-3-карбоксамида (соединения III),



Соединение III,

и N-(2-(трет-бутил)-5-гидрокси-4-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)фенил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида (соединения III-d),



Соединение III-d.

73. Способ по любому из пп. 59-72, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают по меньшей мере одно соединение, выбранное из FDL-176, PTI-808, GLPG1837, GLPG2451/ABBV-2451 (ицентикафтора), GLPG3067/ABBV-3067 (навокафтора) и ABBV-191.

74. Способ по любому из пп. 59-73, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают амплификатор CFTR.

75. Способ по любому из пп. 59-74, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают PTI-428.

76. Способ по любому из пп. 59-75, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают средство, обеспечивающее сквозное прочтение CFTR.

77. Способ по любому из пп. 59-76, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают ELX-02.

78. Способ по любому из пп. 59-77, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают средство терапии на основе нуклеиновой кислоты.

79. Способ по любому из пп. 59-78, где одно или более дополнительных терапевтических

терапевтических средств включают по меньшей мере одно средство, выбранное из MRT5005, Lunar-CF и RCT223.

80. Способ по любому из пп. 59-79, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают ингибитор ENaC.

81. Способ по любому из пп. 59-80, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают амилорид, ETD001, CF552, GS-9411, GS-5737, P-1037 (VX-371), P-1055 (VX-551), AZD5634, SPX-101, Ionis-ENaC-2.5 Rx, BI 1265162, AZ5634 и ARO-ENaC1001.

82. Способ по любому из пп. 59-81, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают модулятор TMEM16A.

83. Способ по любому из пп. 59-82, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают ETD002.

84. Способ по любому из пп. 59-83, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают агонист GPR39.

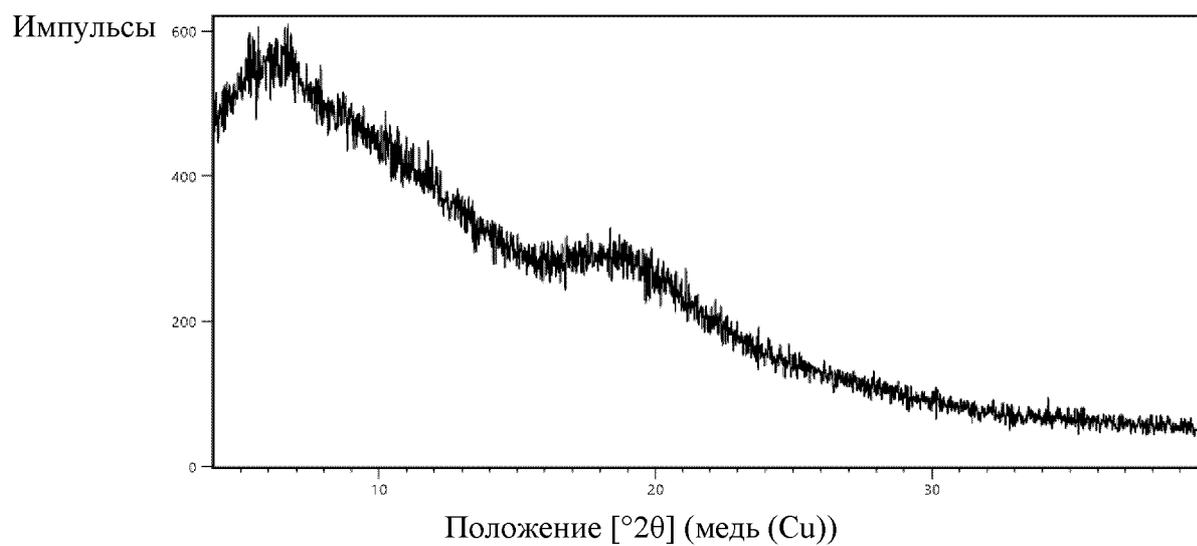
85. Способ по любому из пп. 59-84, где одно или более дополнительных терапевтических средств включают DS-1039.

86. Соединение, соль или дейтерированное производное по любому из пп. 1-29 или фармацевтическая композиция по любому из пп. 30-57 для применения в лечении муковисцидоза.

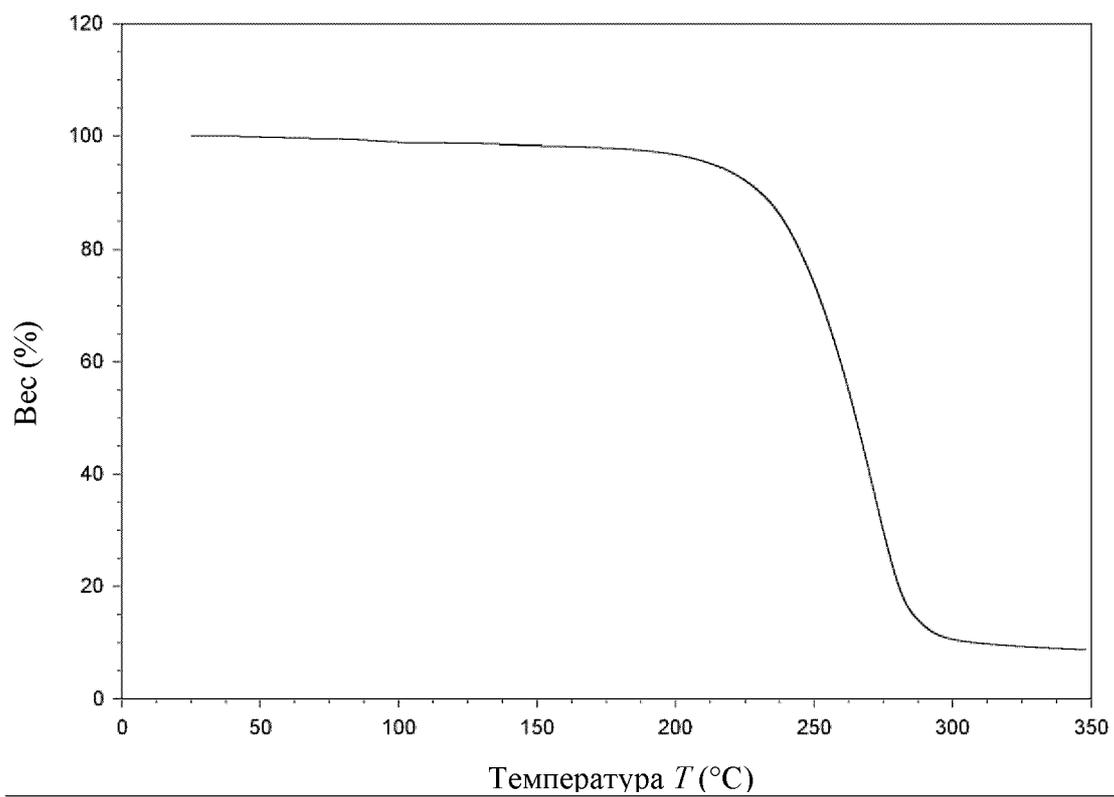
87. Применение соединения, соли или дейтерированного производного по любому из пп. 1-29 или фармацевтической композиции по любому из пп. 30-57 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

По доверенности

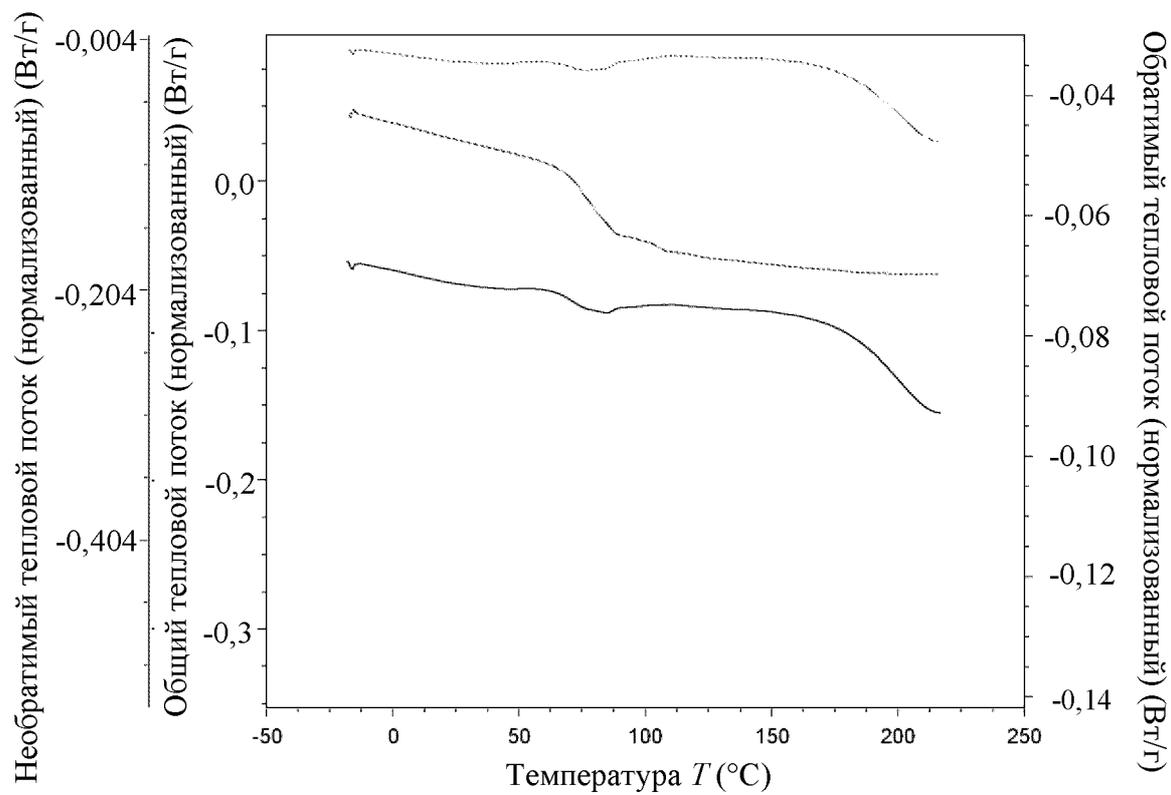
ФИГ. 1



ФИГ. 2

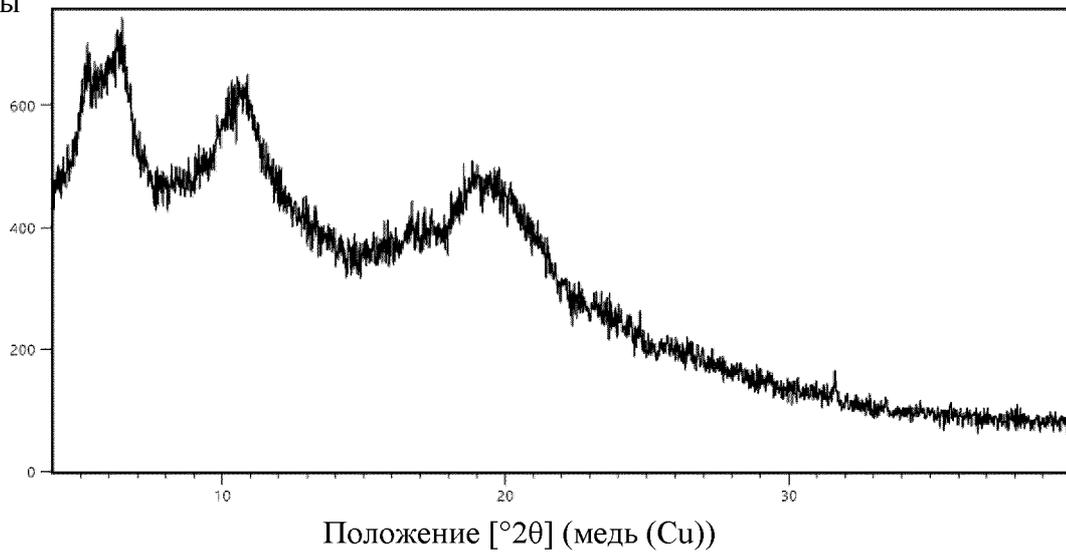


ФИГ. 3

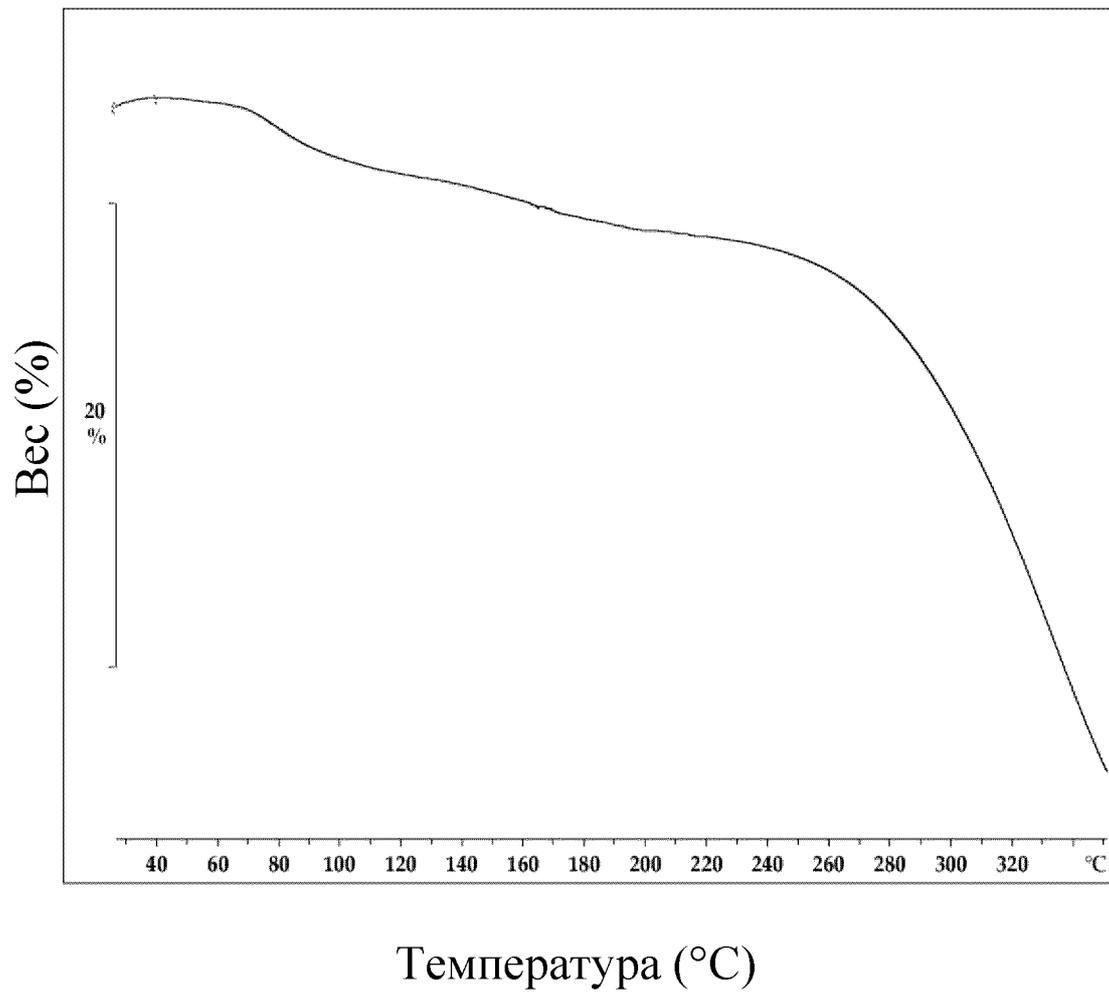


ФИГ. 4

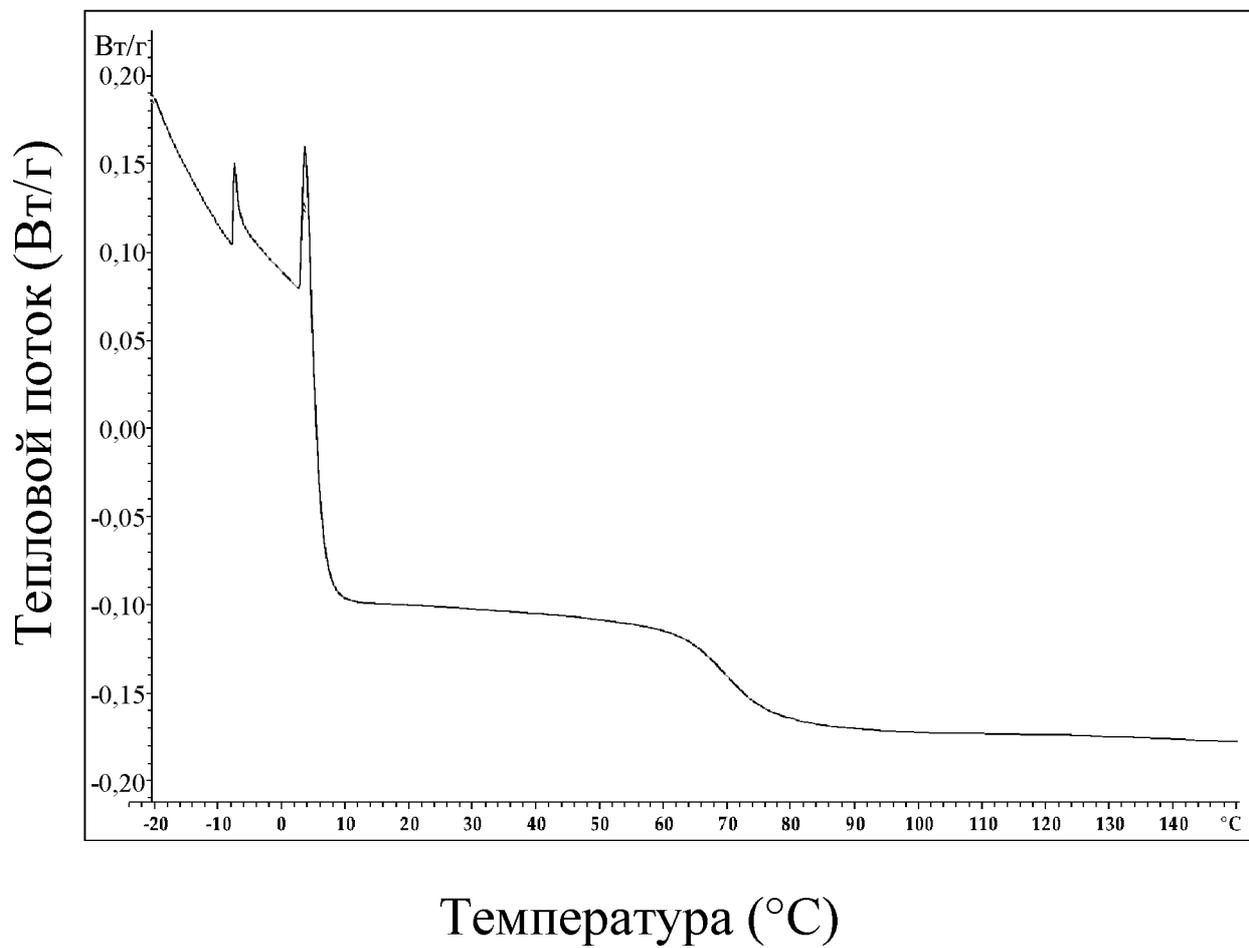
Импульсы



ФИГ. 5

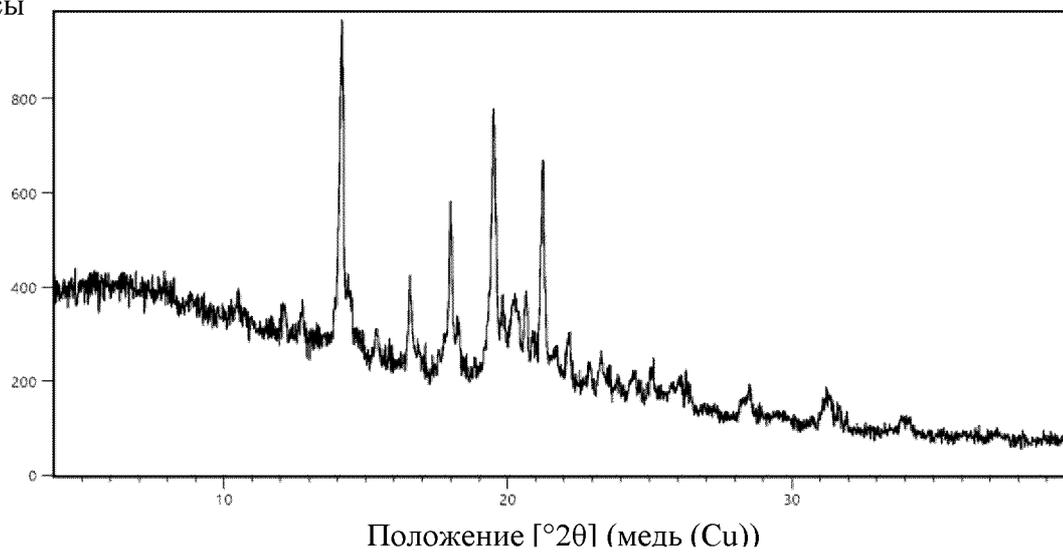


ФИГ. 6

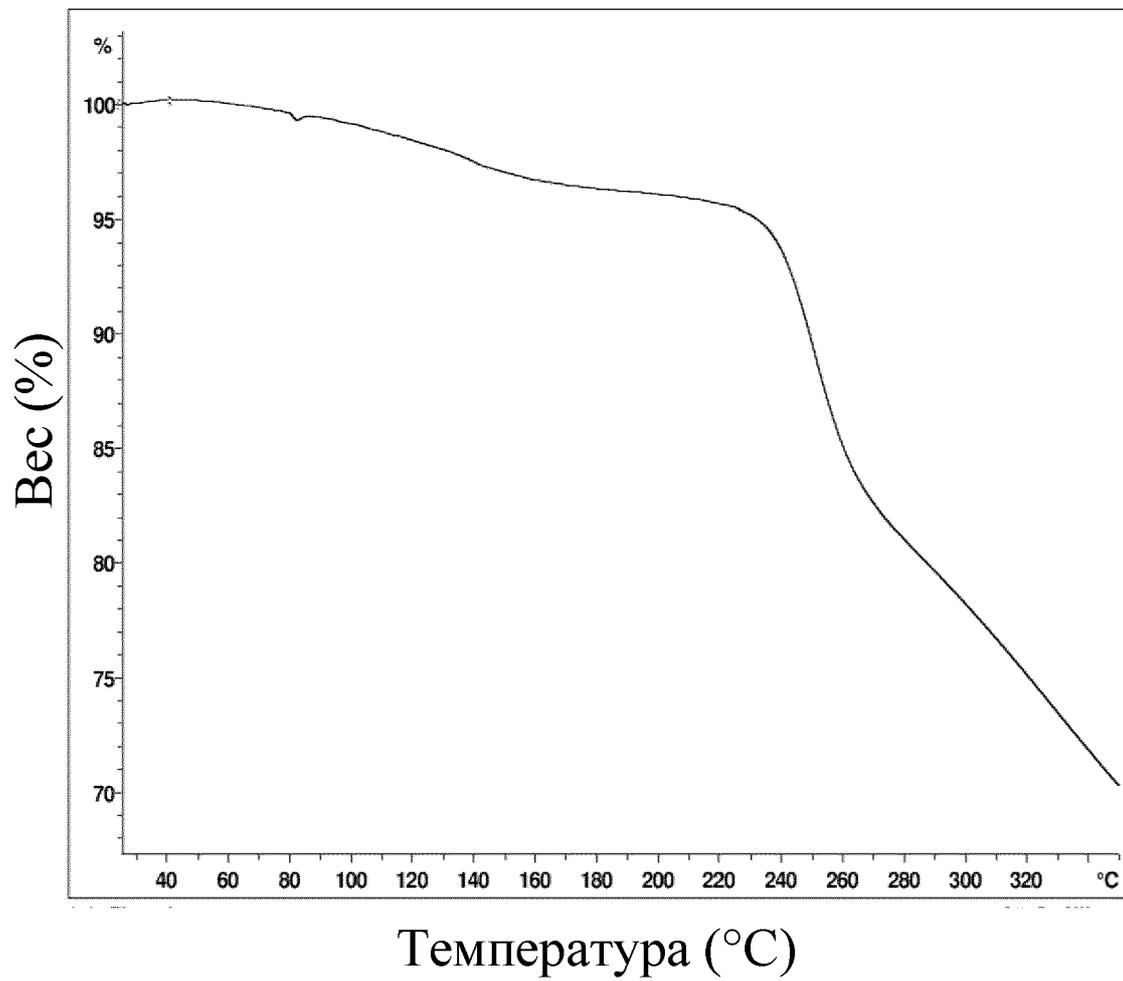


ФИГ. 7

Импульсы

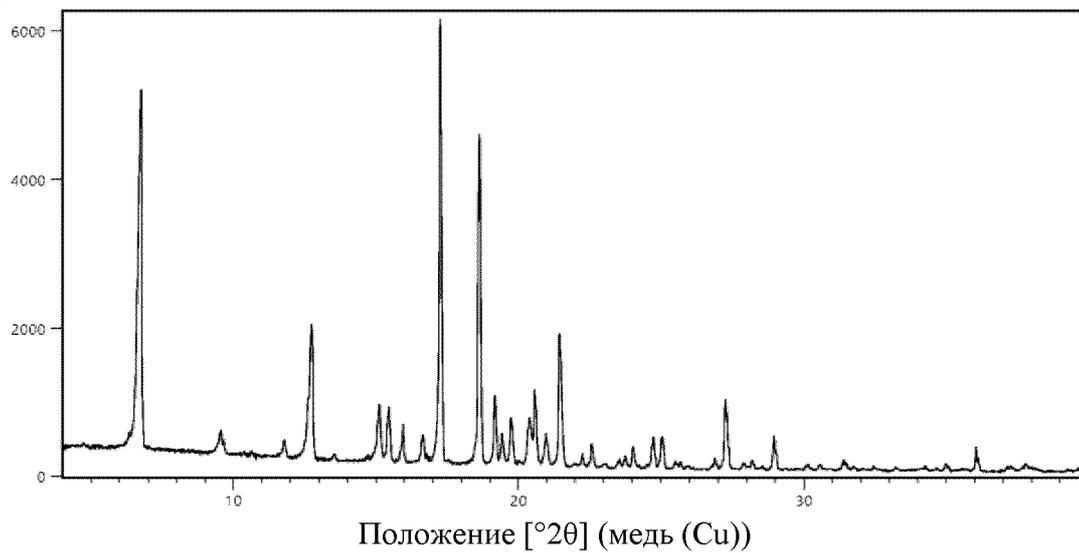


ФИГ. 8

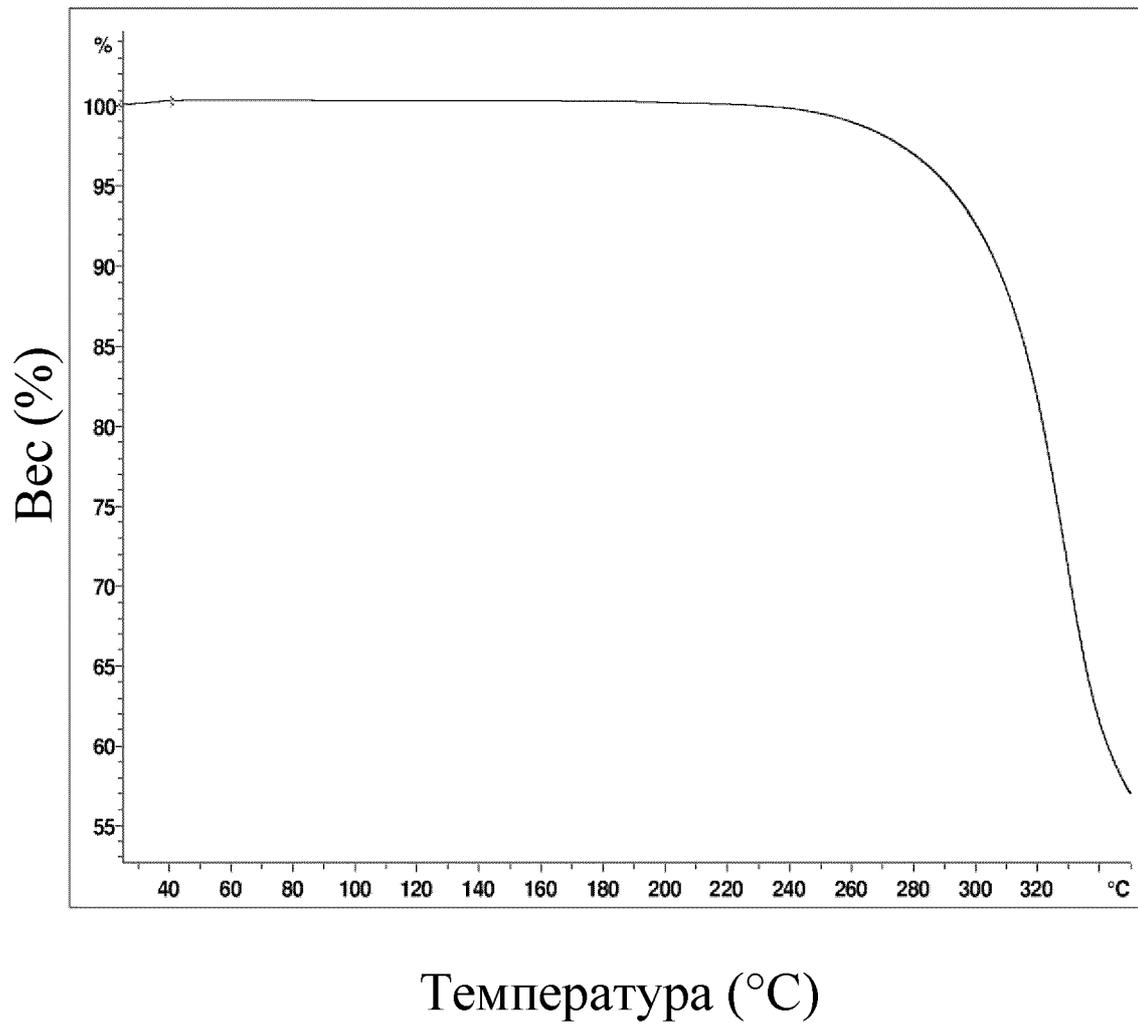


ФИГ. 9

Импульсы

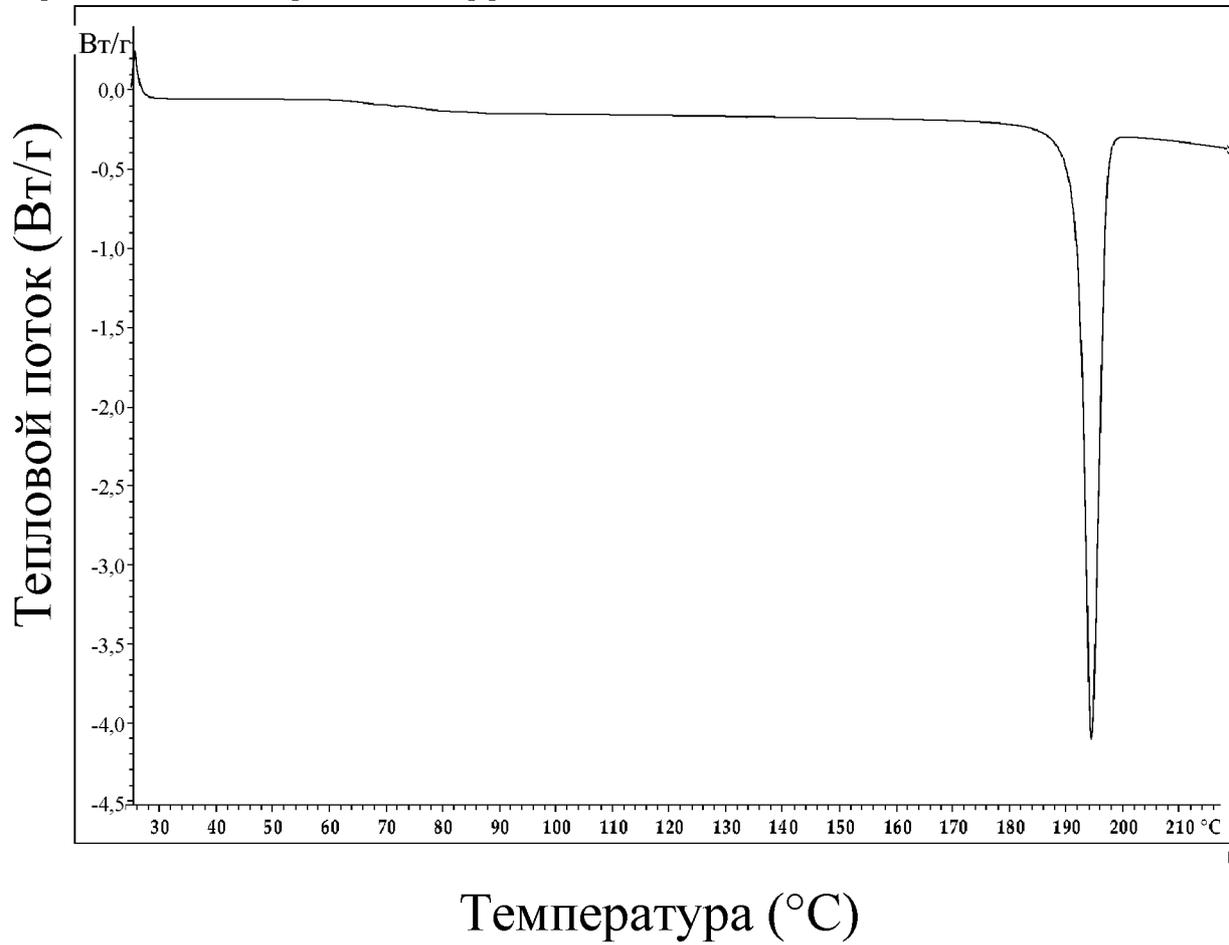


ФИГ. 10

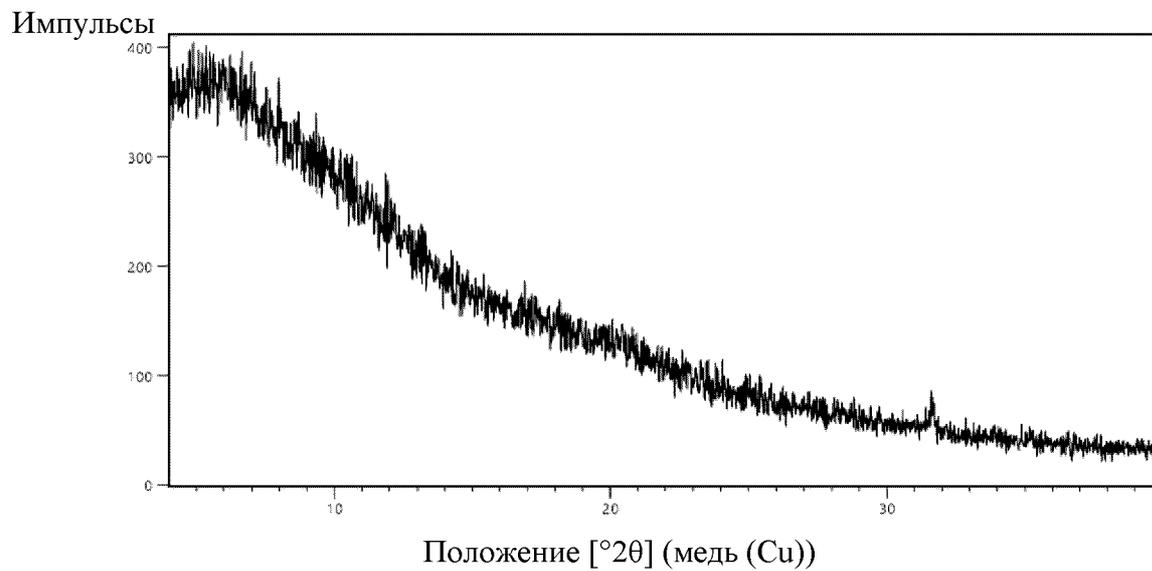


ФИГ. 11

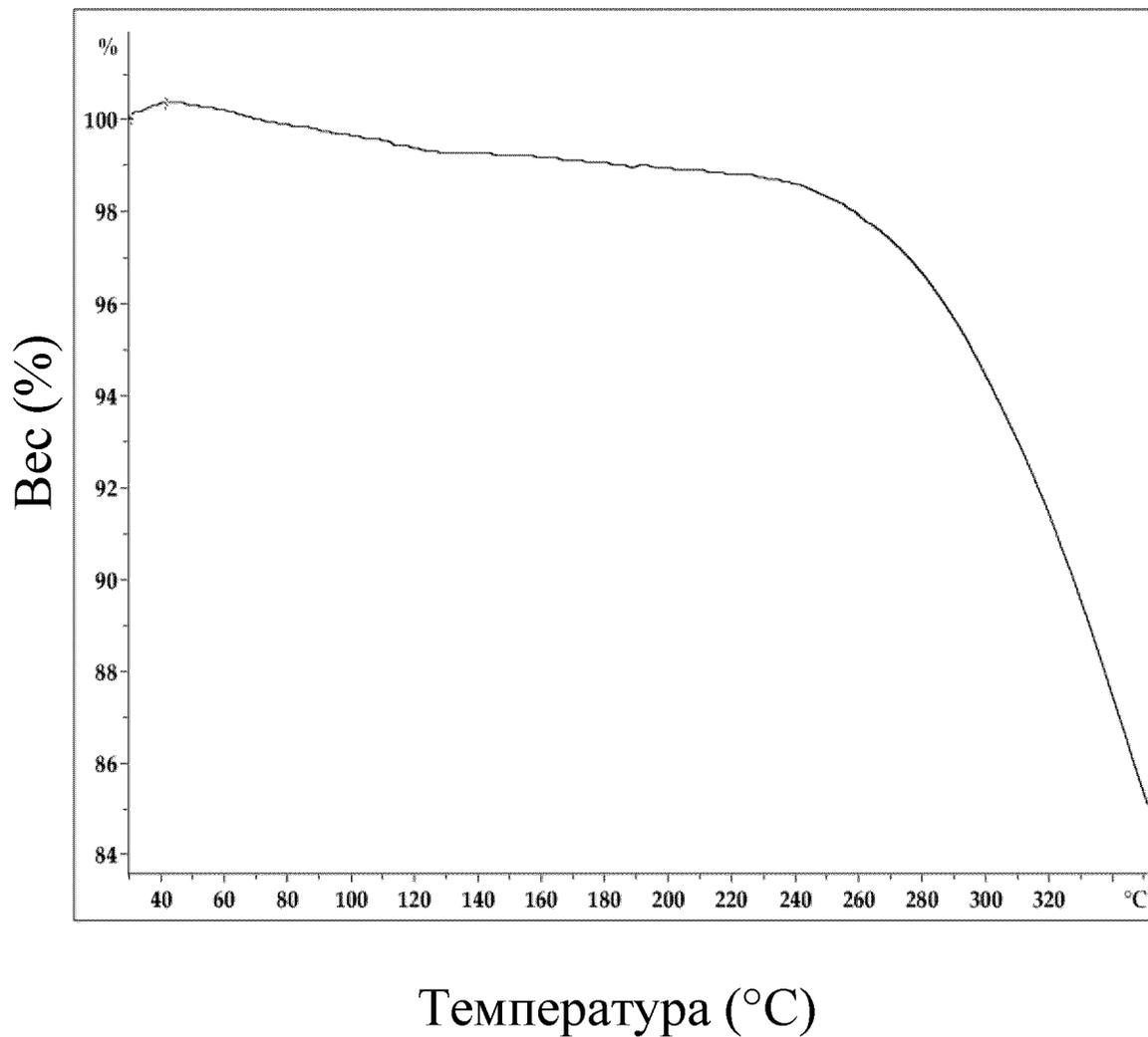
Возрастающий экзотермический эффект



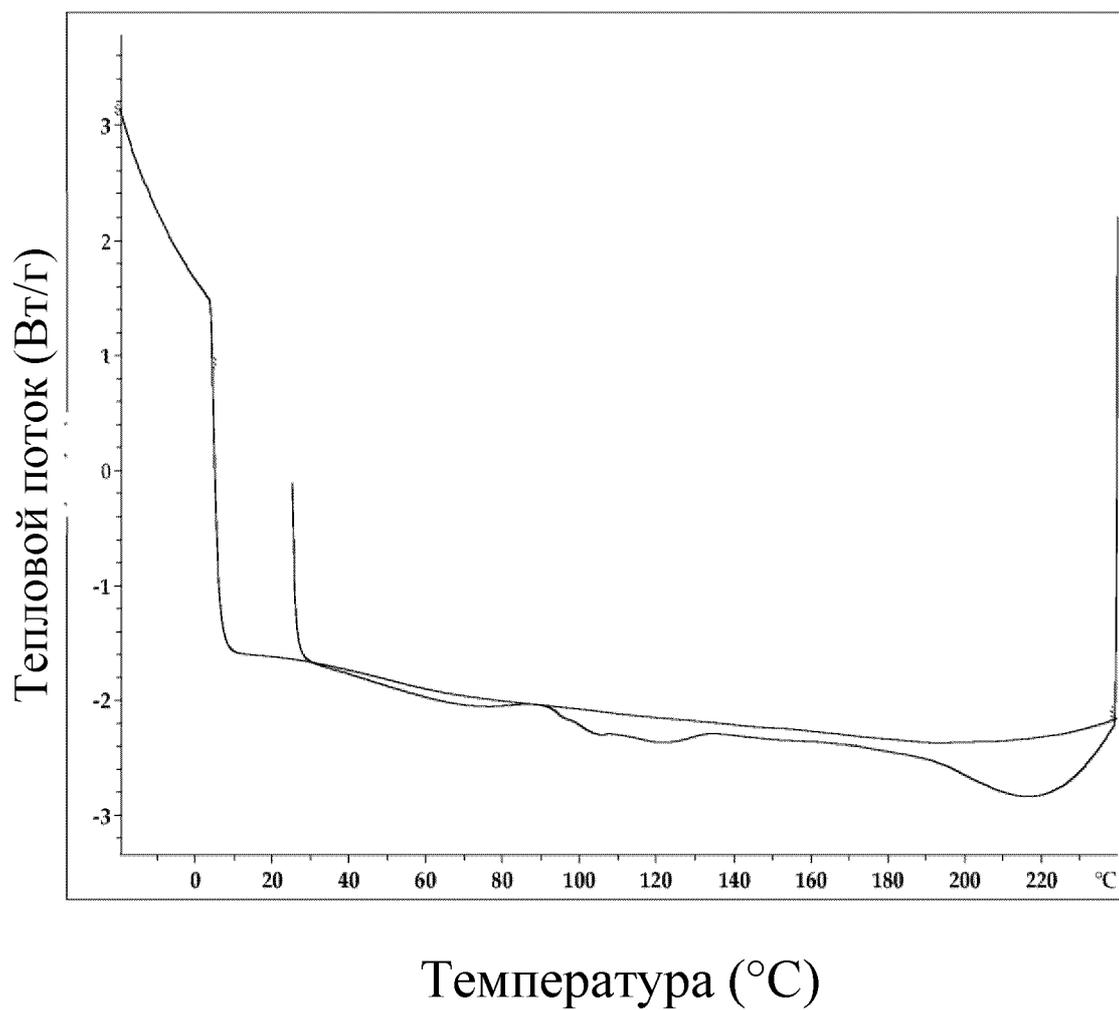
ФИГ. 12



ФИГ. 13

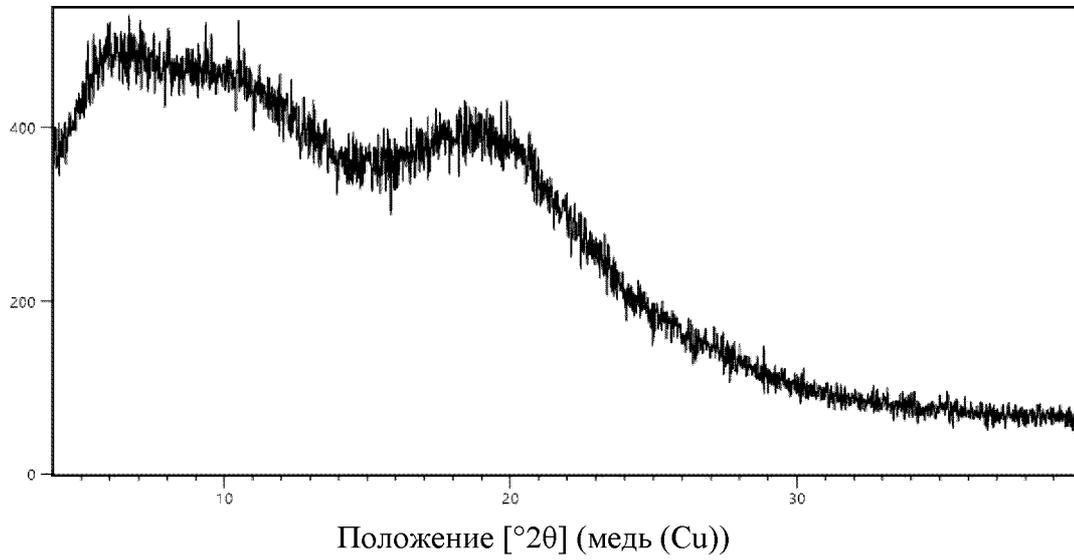


ФИГ. 14



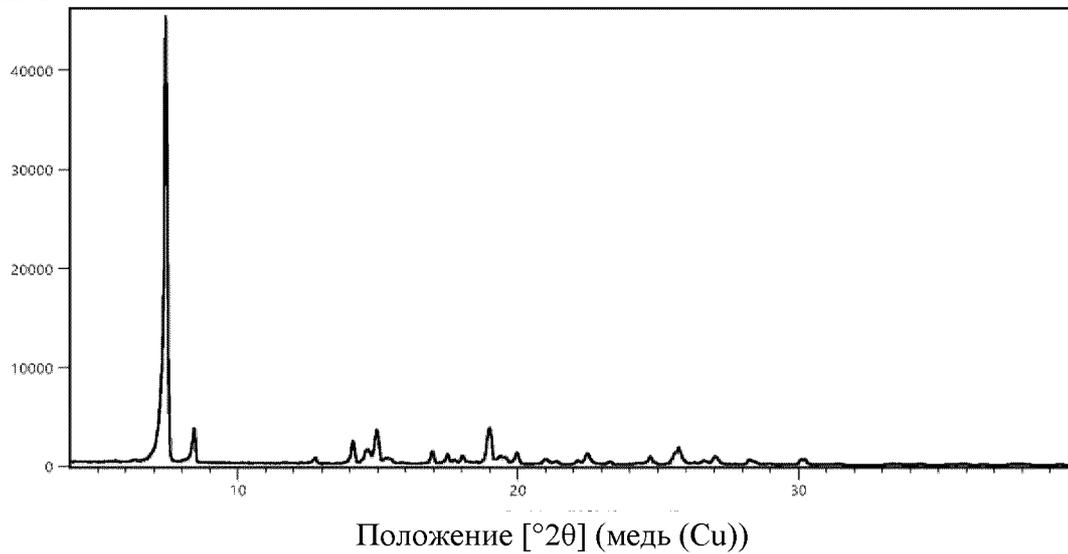
ФИГ. 15

Импульсы



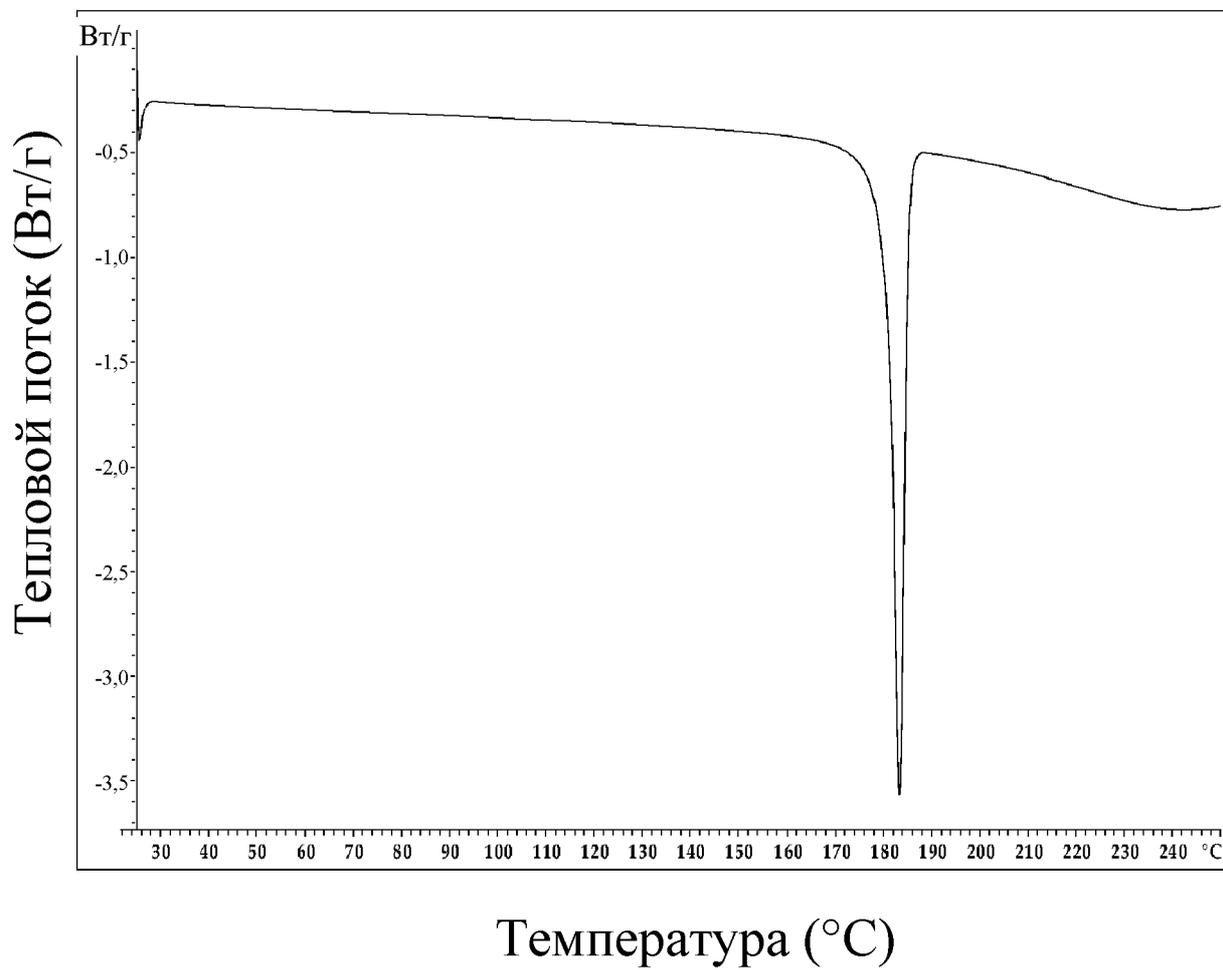
ФИГ. 16

Импульсы



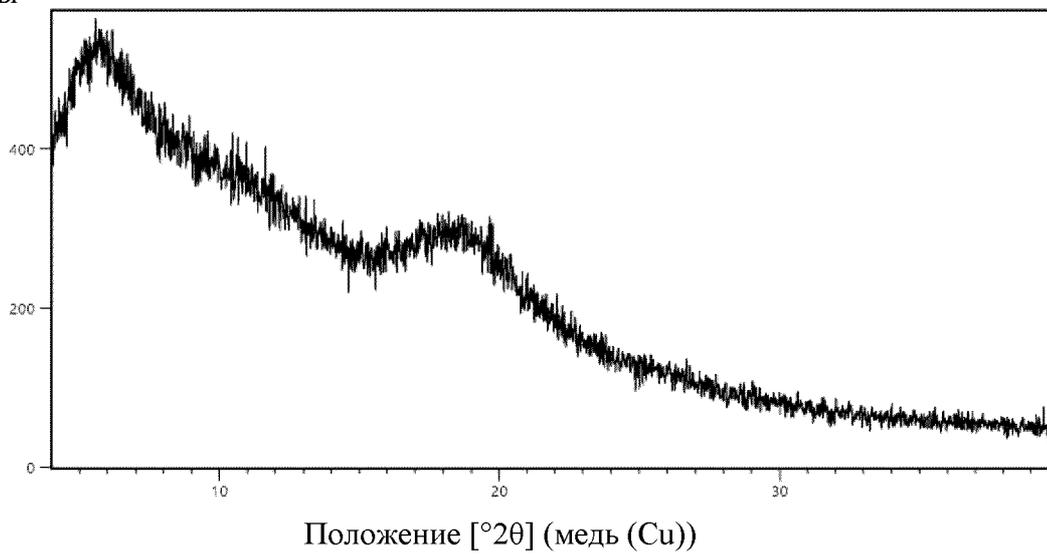
17/20

ФИГ. 17

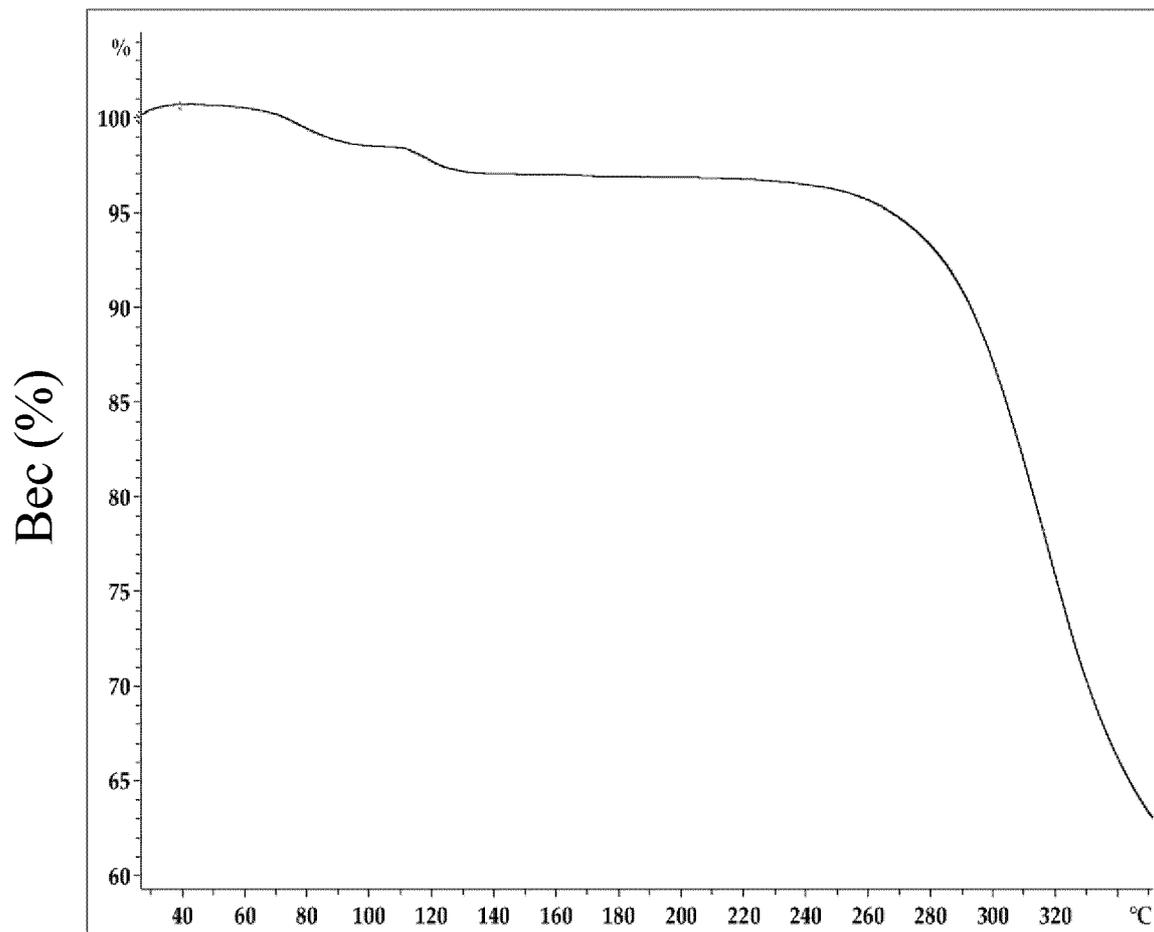


ФИГ. 18

Импульсы



ФИГ. 19



Температура (°C)

ФИГ. 20

