

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292449 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.13(51) Int. Cl. C07D 419/14 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.02.26

(54) НОВЫЕ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И СОДЕРЖАЩИЕ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

(31) 20305207.1

(32) 2020.02.28

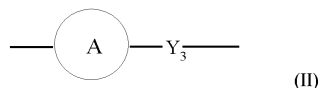
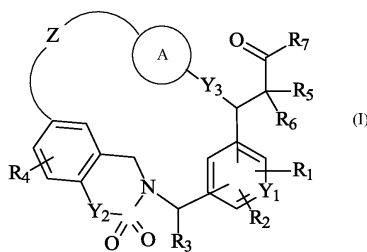
(33) EP

(86) PCT/EP2021/054780

(87) WO 2021/170774 2021.09.02

(71) Заявитель:
ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR)(72) Изобретатель:
Вебер Чаба (HU), Зедорф Клаус (DE),
Дюран Дидье (FR), Дьюрис Марио,
Кишш Арпад, Мадарас Зольтан,
Мольнар Марк, Ньергеш Миклош,
Рудашова Моника, Шапи Аттила
(HU), Берже Сильвия, Дювивье
Валерия, Мартини Виржиния, Тере
Изабель, Винсон Седрик (FR)(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Соединение формулы (I)



в которой Z, Y₁, Y₂ (формула II), R₁-R₇ имеют определения, приведенные в описании, его оптические изомеры и его аддитивные соли с фармацевтически приемлемым основанием. Лекарственные средства.

A1

202292449

202292449

A1

НОВЫЕ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И СОДЕРЖАЩИЕ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

5

Настоящее изобретение относится к новым макроциклическим соединениям, к способу их получения и к содержащим их фармацевтическим композициям.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением являются новыми и обладают очень ценными фармакологическими характеристиками.

Предпосылки к созданию изобретения

Фактор 2, связанный с эритроидным ядерным фактором 2 (Nrf2), также известный как ядерный фактор эритроидного происхождения 2 типа 2, представляет собой фактор транскрипции, который у людей кодируется геном NFE2L2 (Moi P, Chan K, Asunis I, Cao A, Kan YW 1994. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 91 (21): 9926–30). Nrf2 представляет собой основной белок лейциновой молнии (bZIP), который регулирует и координирует базальную и стресс-индуцируемую активацию широкого спектра цитопротекторных генов. Особое значение в этом отношении имеет транскрипция компонентов глутатионовой и тиоредоксиновой антиоксидантных систем, а также ферментов, участвующих в I и II фазах детоксикации экзогенных и эндогенных продуктов, регенерации НАДФН и метаболизме гема. Таким образом, Nrf2 является важным регулятором механизмов клеточной защиты от ксенобиотического и окислительного стресса (Vomund S, Schäfer, A, Parnham MJ, Brüne B, and von Knethen A Int J Molec Sci. 2017 Dec; 18(12): 2772; Bischof LJM, Isoude A. Kuijper1 Schimming JP, Wolters L, ter Braak B, Langenberg JP, Noort D, Beltman JB and van de Water B Archives of Toxicology (2019) 93:435–451). Не менее важно, что Nrf2 участвует и модулирует важнейшие клеточные процессы, такие как воспаление, аутофагия, метаболизм глюкозы и липидов, покой стволовых клеток и реакция развернутых белков (обзор в Yamamoto M, Kensler TW, Motohashi H (2018). Physiol Rev 98:1169–1203; Ahmed SMU, Luo L, Namani A, Wang XJ, Tang X Biochimica et Biophysica Acta 1863 (2017) 585–597; Hayes JD and Dinkova-Kostova AT, Trends in Biochemical Sciences, том 39, № 4, сс. 199–218, 2014).

Поскольку изменения этих фундаментальных физиологических процессов тесно связаны с многочисленными заболеваниями, система регуляции активности Nrf2 оказалась привлекательной лекарственной мишенью для ряда важных медицинских показаний, таких как метаболические, сердечно-сосудистые, нейродегенеративные и аутоиммунные заболевания (обзор в Cuadrado A, Rojo AI, Wells G, Hayes JD, Cousin SP, Rumsey WL, ttucks OC, Franklin S, Levonen A-L, Kensler TW and Dinkova-Kostova AT Nature Reviews Drug Discovery 2019 том 18, сс. 295–317; Robledinos-Antón N, Fernández-Ginés R, Manda G, Cuadrado A. Oxid Med Cell Longev. 2019;9372182; Satta S, Mahmoud AM, Wilkinson FL, Alexander MY and White SJ. Oxidative Medicine and Cellular Longevity том 2017; Gao B., Doan A., Hybertson B.M. Clin. Pharmacol. 2014;6:19–34).

Nrf2 является важной частью эволюционно законсервированного защитного механизма у млекопитающих, что рыбы данио, плодовые мушки и *Caenorhabditis elegans* имеют сходные антистрессовые системы (обзор в Fuse Y and Kobayashi M. Molecules. март 2017; 22(3): 436). Nrf2 повсеместно и конститутивно экспрессируется в клетках, что обеспечивает их быстрый защитный ответ на окислительные, воспалительные и метаболические стрессы. Экспрессия Nrf2 строго регулируется, и в здоровых/не стрессовых условиях низкие уровни Nrf2 обеспечивают базовую экспрессию его генов-мишеней. В этих условиях Nrf2 имеет быстрый оборот из-за его постоянной деградации убиквитиновой протеасомной системой (McMahon M, Thomas N, Itoh K, Yamamoto M, and Hayes JD, Journal of Biological Chemistry 2004 т. 279, no. 30, сс. 31556–31567; Katoh Y, Iida K, Kang MI, Kobayashi A, Mizukami M, Tong KI, McMahon M, Hayes JD, Itoh K, Yamamoto M. Archives of Biochemistry and Biophysics, т. 433, № 2, сс. 342–350, 2005).

Деградация Nrf2 регулируется посредством связывания с KEAP1 (Kelch-подобный ECH-ассоциированный белок 1), адапторным белком убиквитинлигазы E3. В присутствии окислительного и ксенобиотического стресса деградация Nrf2 блокируется за счет высвобождения Keap1, что способствует накоплению Nrf2 и его перемещению в ядро, где он образует гетеродимеры с белками bZip, такими как фиброматоз апоневроза мелких мышц (MAF) K, G и F через Neh1, содержащий домен CNC–bZIP (Ma Q. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, т. 53, № 1, сс. 401–426, 2013; Hayes JD and

Dinkova-Kostova AT, Trends in Biochemical Sciences, т. 39, no. 4, сс. 199–218, 2014). У людей эти гетеродимеры напрямую регулируют экспрессию около 250 генов, которые представляют регуляторную энхансерную последовательность, называемую элементом антиоксидантного ответа (ARE). Эти гены участвуют и регулируют множество гомеостатических функций, включая окислительно-восстановительный гомеостаз, детоксикацию, воспаление, протеостаз и метаболизм (Pajares M, Jiménez-Moreno N, García-Yagüe AJ и соавт., Autophagy 2016, т. 12, № 10, сс. 1902–1916; Pajares M, Cuadrado A, and Rojo AI, Redox Biology, 2017 т. 11, сс. 543–553; Pajares M, Jiménez-Moreno N, Dias IHK и соавт., Redox Biology 2015, т. 6, сс. 409–420; de la Vega MR, Dodson M, Gross C и соавт. Current Pharmacology Reports, т. 2, № 2, сс. 91–101, 2016).

KEAP1 содержит два дискретных структурных домена: домен ВТВ (широкий комплекс, tramtrack и bric-a-brac) в N-концевой области и двойной глициновый повтор (DGR; также называемый доменом Kelch) в C-концевой области (Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, Ishii T, Igarashi K, Engel JD and Yamamoto M Genes Dev. 1999 январь 1; 13(1): 76–86). В то время как домен ВТВ способствует гомодимеризации KEAP1 и его взаимодействию с CUL3, домен Kelch опосредует связывание KEAP1 с Nrf2 посредством взаимодействия с доменом Neh2. В этом взаимодействии KEAP1-Nrf2 два специфических мотива в домене Neh2 Nrf2, а именно DLG и ETGE, индивидуально связываются с доменами Kelch гомодимера KEAP1. Идентификация двухсайтового связывания гомодимера KEAP1 с Nrf2 привела к предположению молекулярного механизма электрофильного восприятия стресса, подробно описанного в Tong и соавт. (Tong KI, Katoh Y, Kusunoki H, Itoh K, Tanaka T, Yamamoto M (2006) Моль Cell Biol 26:2887–2900; Tong KI, Padmanabhan B, Kobayashi A, Shang C, Hirotzu Y, Yokoyama S, Yamamoto M (2007). Моль Cell Biol 27:7511–7521. <https://doi.org/10.1128/MCB.00753-072006>) и обзор в Yamamoto и соавт. (Yamamoto M, Kensler TW, Motohashi H (2018). Physiol Rev 98:1169–1203).

Промежуточная область (IVR) KEAP1 находится между доменами ВТВ и DGR/Kelch и богата остатками реактивного цистеина (Cys), которые функционируют как сенсоры стресса. В белках KEAP1 человека и мыши было идентифицировано 27 и 25 остатков Cys соответственно. Среди них Cys151 в домене ВТВ и Cys273/288 в IVR являются основными остатками сенсорного цистеина (Dinkova-Kostova, A.T., Holtzclaw, W.D., Cole, R.N., Itoh, K.,

Wakabayashi, N., Katoh, Y., Yamamoto, M., and Talalay, P. (2002). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 11908–11913; Zhang, D.D. and Hannink, M. (2003) *Моль. Cell. Biol.* 23, 8137–8151; Saito, R., Suzuki, T., Hiramoto, K., Asami, S., Naganuma, E., Suda, H., Iso, T., Yamamoto, H., Morita, M., Baird, L., и соавт. (2016). *Моль. Cell. Biol.* 36,271–284; Suzuki T, Muramatsu A, Saito R, Iso T, Shibata T, Kuwata K, Kawaguchi SI, Iwawaki T, Adachi S, Suda H, Morita M, Uchida K, Baird L, Yamamoto M (2019) *Cell Rep* 28:746-758).

Специфичность остатков цистеина Keap1 в отношении различных химических индукторов Nrf2 исследовали с использованием мутантов трех основных остатков цистеина, а именно Cys 151, Cys273 и Cys288. Эти эксперименты привели к классификации индукторов Nrf2 на четыре класса, а именно класс I (предпочитающий Cys151), класс II (предпочитающий Cys288), класс III (предпочитающий сотрудничество Cys151/Cys273/Cys288) и класс IV (независимый Cys151/Cys273/Cys288) (Saito, R., Suzuki, T., Hiramoto, K., Asami, S., Naganuma, E., Suda, H., Iso, T., Yamamoto, H., Morita, M., Baird, L., и соавт. (2016). *Моль. Cell. Biol.* 36,271–284). Недавно был обобщен цистеиновый код сайтов модификации Keap1 с различными электрофилами (Unoki T, Akiyama M, Kumagai Y. *Int J Моль Sci.* 2020 Jan 15;21(2)). Однако представляется сложным определить химические свойства каждого класса на примере 15-дезоксипростагландина J2 (15d-PGJ2) и простагландина A2 (PGA2). Несмотря на общие структурные характеристики 15d-PGJ2 и PGA2 принадлежат к классу II и классу IV соответственно. Следовательно, сложные свойства, такие как структура и реакционная способность электрофилов, могут определять взаимодействие со специфическими реакционноспособными остатками цистеина (Unoki T, Akiyama M, Kumagai Y. *Int J Моль Sci.* 2020 Jan 15;21(2)).

Активаторы Nrf2 или ингибиторы KEAP1, поскольку их молекулярной мишенью является KEAP1 (Magesh S., Chen Y. and Hu L. *Medicinal Research Reviews*, 2012 т. 32, № 4, сс. 687–726), могут быть классифицированы как электрофилы, ингибиторы белок-белкового взаимодействия (ББВ) и многоцелевые лекарственные средства.

Большинство фармакологических активаторов Nrf2 представляют собой электрофильные молекулы, которые ковалентно модифицируют один или несколько остатков цистеина, присутствующих в богатом тиолами белке KEAP1, путем окисления или алкилирования (Hur W., Gray N. S. *Current Opinion in*

Chemical Biology. 2011;15(1):162–173; Satoh T., McKercher S. R., Lipton S. A. Free Radical Biology & Medicine. 2013;65:645–657; Wilson A. J., Kerns J. K., Callahan J. F., Moody C. J. Journal of Medicinal Chemistry. 2013;56(19):7463–7476). Единственными доступными на сегодняшний день активаторами Nrf2 являются

5 диметилфумарат (BG-12 или Tecfidera) и диросксимел фумарат (DRF) от Biogen. Диметилфумарат, одобренный в 2013 и DRF в 2019 для лечения рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза (РС) (Schimrigk S., Brune N., Hellwig K., и соавт. European Journal of Neurology. 2006;13(6):604–610; Gold R., Kappos L., Arnold D. L., и соавт. The New England Journal of Medicine. 2012;367(12):1098–1107; Fox R. J., Miller D. H., Phillips J. T., и соавт. The New England Journal of Medicine. 2012;367(12):1087–1097; Xu Z., Zhang F., Sun F., Gu K. F., Dong S., He D. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015;4; Mills E. A., Ogrodnik M. A., Plave A., Mao-Draayer Y. Frontiers in Neurology. 2018;9(5)). Ранее

10 диметилфумарат был разрешен для лечения псориаза (Hoxtermann S., Nuchel C., Altmeyer P. Dermatology. 1998;196 (2):223–230). Вызванная диметилфумаратом активация Nrf2 в центральной нервной системе была описана на модели экспериментального аллергического энцефаломиелита у мышей РС (Linker R. A., Lee D. H., Ryan S., и соавт. Brain. 2011;134(3):678–692). В этой модели диметилфумарат-зависимая активация Nrf2 коррелировала с улучшением

20 клинического течения рассеянного склероза, способствовала сохранению аксонов и повышенной активации астроцитов. Эти положительные эффекты диметилфумарата не наблюдали у мышей с нулевым Nrf2, что указывает на то, что диметилфумарат действовал главным образом путем нацеливания на путь Nrf2. Диметилфумарат в основном превращается в монометилфумарат (ММФ)

25 под действием кишечных эстераз, и лишь небольшая часть диметилфумарата обнаруживается в крови в конъюгированном виде с глутатионом (Dibbert S., Clement B., Skak-Nielsen T., Mrowietz U., Rostami-Yazdi M. Archives of Dermatological Research. 2013;305(5):447–451). Поскольку ММФ считается активным метаболитом диметилфумарата, в настоящее время проводится

30 несколько клинических испытаний для оценки эффективности и безопасности ММФ.

Активаторы Nrf2, взаимодействующие с цистеиновыми остатками Keap1 в силу своей электрофильной природы, по своему существу также вступают в реакцию с глутатионом или тиолом в белках. Поскольку такие химические

вещества, вещества, реагирующие с тиолами, потенциально могут вызывать электрофильное повреждение клеток, химические вещества, которые непосредственно ингибируют белок-белковое взаимодействие (ББВ) Keap1 и Nrf2 становятся привлекательными новыми индукторами Nrf2 (Bertrand, H. C., Schaap, M., Baird, L., Georgakopoulos, N. D., Fowkes, A., Thiollier, C., Kachi, H., Dinkova-Kostova, A. T., and Wells, G. (2015). *J. Med. Chem.* 58, 7186–7194; Davies, T. G., Wixted, W. E., Coyle, J. E., Griffiths-Jones, C., Hearn, K., Mcmenamin, R., Norton, D., Rich, S. J., Richardson, C., Saxty, G., Willems, H. M., Woolford, A. J., Cottom, J. E., Kou, J. P., Yonchuk, J. G., и соавт. (2016). *J. Med. Chem.* 59, 3991–4006; Jiang, ZY, Lu, M C., and You, Q. D. (2016). *J. Med. Chem.* 59, 10837–10858; Lu, M. C., Ji, J. A., Jiang, Y. L., Chen, Z. Y., Yuan, Z. W., You, Q. D., and Jiang, Z. Y. (2016). *Sci. Rep.* 6, 26585; Yasuda, D., Nakajima, M., Yuasa, A., Obata, R., Takahashi, K., Ohe, T., Ichimura, Y., Komatsu, M., Yamamoto, M., Imamura, R., Kojima, H., Okabe, T., Nagano, T., and Mashino, T. (2016) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 26, 5956–5959).

Ингибиторы ББВ мешают стыковке Nrf2 с пропеллером Kelch KEAP1 и, скорее всего, обеспечивают большую селективность по сравнению с электрофильными соединениями (Richardson B. G., Jain A. D., Speltz T. E., Moore T. W. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2015;25(11):2261–2268). На основе рентгеновской кристаллической структуры KEAP1 были разработаны небольшие ингибиторы ББВ, препятствующие связыванию мотивов DLG и ETGE с KEAP1. Мотив ETGE имеет структуру β -шпильки, которая стыкуется с пропеллером Kelch KEAP1 посредством специфических гидрофобных и электростатических взаимодействий (Padmanabhan B., Tong K. I., Ohta T., и соавт. *Molecular Cell*. 2006;21(5):689–700; Lo S. C., Li X., Henzl M. T., Beamer L. J., Hannink M. *The EMBO Journal*. 2006;25(15):3605–3617). На сегодняшний день ни один ингибитор ББВ не вступил в клиническую разработку, однако были описаны сильнодействующие и селективные ингибиторы ББВ взаимодействия KEAP1Kelch–Nrf2 и их активность была подтверждена в исследованиях *in vitro* и *in vivo* соответственно (Davies, T. G., Wixted, W. E., Coyle, J. E., Griffiths-Jones, C., Hearn, K., Mcmenamin, R., Norton, D., Rich, S. J., Richardson, C., Saxty, G., Willems, H. M., Woolford, A. J., Cottom, J. E., Kou, J. P., Yonchuk, J. G., и соавт. (2016). *J. Med. Chem.* 59, 3991–4006; Jiang, ZY, Lu, M C., and You, Q. D. (2016). *J.*

Med. Chem. 59, 10837–10858; Robledinos-Antón N, Fernández-Ginés R, Manda G, Cuadrado A. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;9372182).

Другой механизм ингибирования KEAP1 связан с взаимодействием с комплексом CUL3/RBX1, который необходим для убиквитинирования и деградации Nrf2. Cys-151, расположенный в домене BTB, влияет на взаимодействие KEAP1 с CUL3. Кристаллическая структура домена BTB, связанного с пентациклическим тритерпеноидом 2-циано-3,12-диоксо-олеана-1,9(11)-диен-28-оат (бардоксолон, CDDO-Me или RTA 402), указывает на то, что образование аддукта с Cys-151 нарушает взаимодействие между KEAP1 и CUL3 (Cleasby A., Yon J., Day P. J., и соавт. *Structure of the BTB domain of Keap1 and its interaction with the triterpenoid antagonist CDDO*. *PLoS One*. 2014;9 (6, статья e98896); Iso T., Suzuki T., Baird L., Yamamoto M. *Molecular and Cellular Biology*. 2016;36(24): 3100–3112; Dayalan Naidu S., Muramatsu A., Saito R., и соавт. *Scientific Reports*. 2018;8(1): стр. 8037). В результате KEAP1 блокируется в конформации, связанной с Nrf2, и вновь экспрессируемый Nrf2, таким образом, избегает убиквитинирования, опосредованного KEAP1-CUL3.

Бардоксолон прошел клинические испытания для лечения запущенной хронической болезни почек (ХБП) и сахарного диабета 2 типа (Pergola P. E., Raskin P., Toto R. D., и соавт. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(4):327–336). Хотя клинические испытания фазы II продемонстрировали долгосрочное увеличение клубочковой фильтрации, применение соединения было остановлено на фазе III из-за проблем с сердечно-сосудистой безопасностью (Zhang D. D. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013;19(5):517–518. doi: 10.1089/ars.2012.5118). Недавно Kyowa Kirin начала новое клиническое исследование III фазы бардоксолон у пациентов с диабетической болезнью почек (исследование AYAME), чтобы лучше определить профили безопасности и эффективности CDDO-Me. В настоящее время бардоксолон также проходит клинические исследования для лечения синдрома Альпорта (исследование фазы 2/3 CARDINAL) и легочной гипертензии (исследование фазы 3 КАТАЛИЗАТОР). Кроме того, Reata разрабатывает бардоксолон для лечения редких форм ХБП, включая аутосомно-доминантный поликистоз почек (АДПБП), нефропатию IgA (IgAN), диабетическую ХБП 1-го типа (ХБП СД1) и фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). Производное бардоксолон второго поколения, называемое омавелоксон (RTA-408), находится на стадии

клинических исследований в рамках базового регистрационного исследования MOXIe при атаксии Фридрейха (Lynch D. R., Farmer J., Hauser L. и соавт. *Annals of Clinical Translational Neurology*. 2019;6(1):15–26; <https://www.reatapharma.com/our-science/pipeline/>).

5 Было предложено несколько дополнительных механизмов для объяснения диссоциации Nrf2 от Keap1 в условиях стресса. Помимо окисления цистеиновых остатков Keap1 и нацеливания на сайты связывания DLG и ETGE, особое внимание привлекли связывание p62 с Keap1 и фосфорилирование Nrf2 с помощью GSK3.

10 p62, также известный как секвестосома 1 (SQSTM1), представляет собой убиквитин-связывающий белок, который нацеливается на белковые агрегаты для деградации посредством аутофагического пути. p62 конкурирует с Nrf2 за связывание с Keap1, а связывание p62 с Keap1 приводит к деградации Keap1 и последующей стабилизации Nrf2 (Komatsu M, Kurokawa H, Waguri S, Taguchi K, Kobayashi A, Ichimura Y, и соавт. *Nat Cell Biol* 2010; 12(3):213–23; Lau A, Wang XJ, Zhao F, Villeneuve NF, Wu T, Jiang T, и соавт. *Моль Cell Biol* 2010; 30(13):3275–85). Промотор гена p62 содержит ARE и создает управляемую Nrf2 петлю положительной обратной связи, индуцируя управляемую ARE транскрипцию гена p62 (Jain A, Lamark T, Sjøttem E, Larsen KB, Awuh JA, Overvatn A, и соавт. *J Biol Chem* 2010; 285(29):22576–91). Поскольку p62 является карго-рецептором для селективной аутофагии, Keap1-Nrf2 имеет многообещающее функциональное взаимодействие с аутофагией (Towers CG, Fitzwalter BE, Regan D, Goodspeed A, Morgan MJ, Liu CW, и соавт. *Dev Cell* 2019. 23;50(6):690-703. doi: 10.1016/j.devcel.2019.07.010).

25 Стабильность Nrf2 регулируется также фосфорилированием, опосредованным киназой гликогенсинтазы (GSK)-3. GSK-3 фосфорилирует мотив DSGIS, расположенный в домене Neh6 Nrf2, и тем самым создает сайт узнавания повторов β -трансдукцина, содержащих убиквитин-протеинлигазу E3 (β -TrCP). Это взаимодействие нацеливает Nrf2 на убиквитин-зависимую протеасомную деградацию (Rada Pl, Rojo AI, Chowdhry S, McMahon M, Hayes JD, Cuadrado A. *Моль Cell Biol*. (2011) Mar;31(6):1121-33). Эти данные могут свидетельствовать о том, что ингибиторы GSK-3 пригодны в качестве активаторов Nrf2.

Помимо диметилфумарата для лечения рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза и псориаза, соответственно, широкий терапевтический потенциал активаторов Nrf2 подтверждается рядом исследований

Важность Nrf2 в защите от реактивных электрофилов была впервые продемонстрирована с использованием ацетаминофена. Мыши с нокаутом по Nrf2 демонстрировали большую гепатотоксичность, проявляющуюся в повышенных значениях АЛТ в сыворотке и измененной гистологии печени после воздействия ацетаминофена, по сравнению с мышами дикого типа (Chan K, Han X, Kan Y. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98:4611–4616; Enomoto A, Itoh K, Nagayoshi E, Haruta J, Kimura T, O'Connor T, Harada T, Yamamoto M. Toxicol Sci 2001;59:169–177).

Также было показано, что ацетаминофен активирует ядерную транслокацию Nrf2 в нетоксичных дозах, тем самым показывая роль Nrf2 в координации адаптивного ответа, приводящего к ослаблению токсичности ацетаминофена (Goldring C, Kitteringham N, Elsby R, Randle L, Clement Y, Williams D, McMahon M, Hayes J, Itoh K, Yamamoto M, Park B. Hepatology 2004;39:1267–1276). Эта адаптивная реакция привела к усилению синтеза GSH *de novo*, а также конъюгации и экскреции реактивных метаболитов ацетаминофена. Это наблюдение было дополнительно подтверждено использованием гепатоцит-специфических мышей с нокаутом по Keap1, модели, в которой отсутствует ингибирующий компонент сигнального пути Nrf2, что приводит к повышенному и устойчивому накоплению Nrf2 в ядре. Эти мыши с условным нокаутом были значительно более устойчивы к токсичности ацетаминофена, чем мыши дикого типа, из-за более высоких уровней цитопротекторных ферментов, регулируемых (Okawa H, Motohashi H, Kobayashi A, Aburatani H, Kensler T, Yamamoto M. Biochem Biophys Res Commun 2006;339:79–88).

Активация передачи сигналов Nrf2 путем нокдауна гена KEAP1 подавляла начало диабета, и при скрещивании с диабетическими мышами db/db уровни глюкозы в крови снижались за счет улучшения как секреции инсулина, так и резистентности к инсулину. Нокдаун KEAP1 также предотвращал диабет, вызванный высококалорийной диетой, а пероральное введение индуктора Nrf2 CDDO-Im также ослабляло диабет у мышей db/db. Интересно, что индукция Nrf2 изменяла экспрессию генов, связанных с антиоксидантами, потреблением

энергии и глюконеогенезом, в метаболических тканях. В целом эти данные свидетельствуют о том, что система KEAP1-Nrf2 является важной мишенью для предотвращения возникновения сахарного диабета (Uruno A, Furusawa Y, Yagishita Y, Toshiaki Fukutomi T, Muramatsu H, Negishi T, Sugawara A, Kensler TW, Yamamoto M. *Molecular and Cellular Biology* 2013; 2996 –3010). В соответствии с данными, полученными на мышах db/db, Xue и его коллеги исследовали влияние абляции Nrf2 на мышей ob/ob. Глобальная абляция привела к уменьшению массы белой жировой ткани (WAT), но привела к еще более тяжелому метаболическому синдрому с усугублением резистентности к инсулину, гипергликемией и гипертриглицеридемией. По сравнению с мышами дикого типа, WAT мышей ob/ob экспрессировал значительно более высокие уровни многих генов, связанных с антиоксидантной реакцией, воспалением, адипогенезом, липогенезом, поглощением глюкозы и транспортом липидов. Отсутствие Nrf2 в WAT приводило к снижению экспрессии большинства этих факторов на уровне мРНК или белка. Эти данные подтверждают роль Nrf2 в регуляции развития и функции жировой ткани, с помощью которой Nrf2 контролирует способность расширения WAT и чувствительность к инсулину, а также поддерживает гомеостаз глюкозы и липидов (Xue P, Hou Y, Chen Y, Yang B, Fu J, Zheng H, Yarborough K, Woods CG, Liu D, Yamamoto M, Zhang Q, Andersen ME, Pi J. *Diabetes*. 2013 Mar;62(3):845-54).

Недавние данные подтверждают критическую роль Nrf2 в выживании и пролиферации β -клеток в условиях стресса. Индукция Nrf2 необходима для опосредованного ChREBP α митохондриального биогенеза и для стимулированной глюкозой и усиленной ChREBP α пролиферации β -клеток. Интересно, что избыточной экспрессии Nrf2 было достаточно для стимулирования пролиферации β -клеток человека *in vitro*, что подтверждает критическую роль этого пути и его потенциальную полезность для стратегий терапевтической регенерации β -клеток (Kumar A, Katz LS, Schulz AM, Kim M, Honig LB, Li L, Davenport B, Homann D, Garcia-Ocaña A, Herman MA, Haynes CM, Chipuk JE, Scott DK. *Diabetes*. 2018 Aug;67(8):1561-1575). Кроме того, активаторы Nrf2, такие как олтипраз или диметилфумарат, защищают изолированные бета-клетки мыши от глюколипотоксичности, сохраняя митохондриальную функцию, глюкозозависимый оборот АФК и противодействуя ингибированию высвобождения инсулина и апоптоза,

вызванным глюколипотоксичностью (Schultheis J, Beckmann D, Mulac D, Müller L, Esselen M, Düfer M. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Nov 11;2019:7518510).

Важная роль Nrf2 в предотвращении возникновения диабета 2 типа у людей подтверждается идентификацией полиморфизма Nrf2 rs6721961, варианта гена Nrf2 в промоторной области против хода транскрипции. В китайской когорте этот полиморфизм в значительной степени связан с окислительным стрессом, антиоксидантным статусом и риском впервые диагностированного СД типа 2 (Wang X, Chen H, Liu J, Ouyang Y, Wang D, Bao W and Liu L. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(7): 16483–16496). Первоначально было установлено, что SNP rs6721961 связан с риском острого повреждения легких, состояния, опосредованного окислительным стрессом (Marzec J.M., Christie J.D., Reddy S.P., Jedlicka A.E., Vuong H., Lanken P.N., Aplenc R., Yamamoto T., Yamamoto M., Cho H.-Y. *FASEB J*. 2007;21:2237–2246).

Активация Nrf2 в модели NOD у мышей с диабетом 1 типа путем подавления экспрессии Keap1 ингибировала инфильтрацию Т-клеток в островках, улучшала нарушение секреции инсулина и предотвращала развитие сахарного диабета. Примечательно, что активация Nrf2 снижала как уровни интерферона- γ (IFN- γ) в плазме, так и количество IFN- γ -положительных клеток в островках поджелудочной железы, демонстрируя, что активация передачи сигналов Nrf2 предотвращает возникновение сахарного диабета 1 типа у мышей NOD. Таким образом, Nrf2, по-видимому, является потенциальной мишенью для профилактики и лечения диабета 1 типа (Yagishita Y. и соавт. *J Endocrinol.*: JOE-18-0355.R2. Published online 2019 Jan 1. doi: 10.1530/JOE-18-0355).

Окислительный стресс и воспаление являются наиболее важными патогенными событиями в развитии и прогрессировании заболеваний печени, и многочисленные исследования показали, что активация или подавление Nrf2 значительно влияет на прогрессирование заболеваний печени (Xu D, Xu M, Jeong S, Qian Y, Wu H, Xia Q and Kong X. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 1428). Было обнаружено, что Nrf2 является ключевым регулятором для защиты от развития НАСГ (Gupte A. A., Lyon C. J., Hsueh W. A. (2013). *Curr. Diabetes Rep*. 13 362–371. 10.1007/s11892-013-0372-1), и наоборот, было обнаружено, что потеря или делеция Nrf2 вызывает доброкачественный стеатоз, который прогрессирует до НАСГ и способствует обострению заболевания (Chowdhry S., Nazmy M. H., Meakin P. J., Dinkova-Kostova A. T., Walsh S. V., Tsujita T., и соавт. (2010). *Free*

Radic. Biol. Med. 48 357–371; Wang C., Cui Y., Li C., Zhang Y., Xu S., Li X., и соавт. (2013). *Lipids Health Dis.* 12:165. 10.1186/1476-511X-12-165; Ramadori P., Drescher H., Erschfeld S., Fragoulis A., Kensler T. W., Wruck C. J., и соавт. (2017). *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017:3420286). Развитие НАСГ также исследовали у мышей с двойным нокаутом по p62:Nrf2 (DKO). У мышей DKO наблюдали массивная гепатомегалия и стеатогепатит, ожирение, вызванное гиперфагией, в сочетании с резистентностью к инсулину и дисбалансом адипокинов (Akiyama K, Warabi E, Okada K, Yanagawa T, Ishii T, Kose K, Tokushige K, Ishige K, Mizokami Y, Yamagata K, Onizawa K, Ariizumi SI, Yamamoto M, Shoda J. *Exp Anim.* 2018 май 10;67(2):201-218).

Защитная роль Nrf2 при НАСГ была показана у Sharma и его коллегами с использованием TBE-31, небольшой молекулы, активирующей Nrf2. Лечение посредством TBE31 обращало резистентность к инсулину у мышей дикого типа с высоким содержанием жира и фруктозы, но не у мышей с нулевым Nrf2. Кроме того, у мышей, получавших TBE-31, существенно снижался стеатоз печени и экспрессия генов синтеза липидов, при этом повышалась экспрессия в печени генов окисления жирных кислот и сборки липопротеинов. Кроме того, лечение посредством TBE-31 снижало стресс ЭР, экспрессию генов воспаления и маркеры апоптоза, фиброза и окислительного стресса в печени мышей дикого типа с высоким содержанием жира и фруктозы. Для сравнения, TBE-31 не уменьшал стеатоз, стресс ЭР, липогенез, воспаление, фиброз или окислительный стресс в печени мышей, получавших HFFr Nrf2-null. Авторы пришли к выводу, что фармакологическая активация Nrf2 у мышей, которые уже были тучными и резистентными к инсулину, обращала резистентность к инсулину, подавляла стеатоз печени и смягчала НАСГ и фиброз печени. Эти эффекты были в основном связаны с ингибированием ЭР, воспалительным и окислительным стрессом (Sharma RS, Harrison DJ, Kisielewski D, Cassidy DM, McNeilly AD, Gallagher JR, Walsh SV, Honda T, McCrimmon RJ, Dinkova-Kostova AT, Ashford MLJ, Dillon JF, Hayes JD *Cell Molec Gastroenterol Hepatol.* 2017 Dec 13;5(3):367-398).

Защитная роль Nrf2 для печени также была продемонстрирована при остром воздействии высоких доз алкоголя с использованием мышей Nrf2-KO. Воздействие алкоголя приводило к значительному ухудшению состояния печени и поджелудочной железы, а также к повреждению β -клеток поджелудочной

железы у этих животных (Sun J, Fu J, Zhong Y, Li L, Chen C, Wang X, Wang L, Hou Y, Wang H, Zhao R, Zhang X, Yamamoto M, Xu Y, Pi J. Food Chem Toxicol. 2018 Nov;121:495-503).

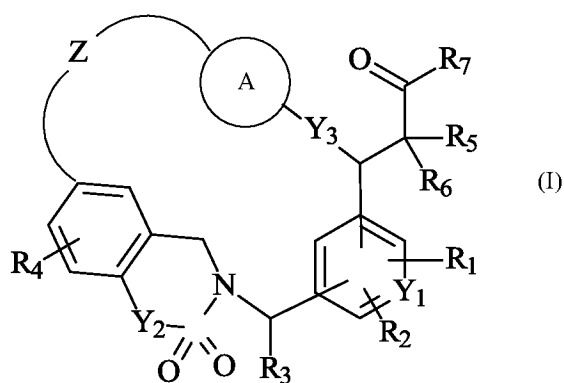
Активаторы Nrf2 потенциально пригодны при заболеваниях/признаках, которые связаны с повышенным окислительным стрессом и воспалением, нарушением окислительно-восстановительного потенциала, нарушением детоксикации и нарушением регуляции метаболизма.

Основываясь на нокауте Nrf2, нокауте KEAP1, генетических полиморфизмах и исследованиях активации Nrf2, опосредованной соединением, соответственно, представлены данные о показаниях, включая диабет I типа и диабет II типа и связанные с ними осложнения, такие как диабетическая кардиомиопатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая невропатия, диабетическая нефропатия и диабетическое заживление ран; диабет, наследуемый по материнской линии; заболевания печени, такие как неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), неалкогольная жировая болезнь печени, индуцированное токсинами заболевание печени (например, индуцированное ацетаминофеном заболевание печени), алкогольная болезнь печени (АЛП), холестаз, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), вирусный гепатит, цирроз, первичный билиарный цирроз (ПБЦ), терминальная стадия заболевания печени, фиброз; заболевания почек, такие как хроническая болезнь почек (ХБП), острая почечная недостаточность, контраст-индуцированная нефропатия, аутосомно-доминантный поликистоз почек (АДПБП), синдромы Альстрема и Альпорта, сепсис-индуцированное острое повреждение почек; заболевание или нарушение функции почек, наблюдаемое во время трансплантации почки, очаговый сегментарный гломерулосклероз, IgA гломерулонефрит/нефропатия, фиброз; заболевания легких, такие как фиброз легких, идиопатический фиброз легких (ИФЛ), кистозный фиброз, острое повреждение легких, инфекция легких, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), эмфизема легких, легочная артериальная гипертензия, заболевания легких, вторичные по отношению к воздействию окружающей среды, хроническая и острая астма, острый респираторный дистресс-синдром; сердечные заболевания, такие как атеросклероз, гипертония, сердечная недостаточность, инсульт, кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, ишемия миокарда; повреждение нейронов, черепно-мозговая травма, депрессия, эпилепсия, печеночная энцефалопатия,

болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, аутизм, атаксия Фридрейха, боковой амиотрофический склероз (БАС), рассеянный склероз (РС), инсульт, инфаркт головного мозга, энцефалопатия, повреждение нейронов/травма, травма спинного мозга; воспалительные заболевания, такие как воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, панкреатит, артрит, волчаночный нефрит; заболевания глаз, такие как возрастная дегенерация желтого пятна (AMD), нейродегенеративные заболевания глаз, возрастная дегенерация желтого пятна, катаракта, глаукома, повреждение глаз, эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса (FECF), увеит, нейропатия зрительного нерва/нейродегенеративные заболевания глаз; рак толстой кишки; аутоиммунные заболевания; псориаз, дерматит/местное воздействие облучения, иммуносупрессия из-за радиационного облучения, преэклампсия, высотная болезнь; заживление ран; метаболический синдром; митохондриальные миопатии; малярия; ферроптоз/перегрузка железом; аллергический контактный дерматит; алкогольная зависимость; амилоидоз; анемия; тревожное расстройство; синдром Аспергера; экзема; отек головного мозга; ишемия головного мозга; цереброваскулярное расстройство; синдром хронической усталости; снижение когнитивных способностей; дерматит/дерматит, вызванный облучением; мышечная дистрофия Дюшенна; отек; энцефалит; мужская/женская фертильность; заживление переломов; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; потеря слуха; гриппозные инфекции; дисфункция кишечного барьера; остеоартрит; остеопороз; повреждения, вызванные облучением; рефлюкс-индуцированный эзофагит; реперфузионное повреждение (головного мозга, сердца, почек, печени, сетчатки глаза); шизофрения; судорожные приступы; синдром Шегрена; серповидно-клеточная анемия; язва кожи; сосудистая эндотелиальная дисфункция; дисфункция гематоэнцефалического барьера; синдром Дауна.

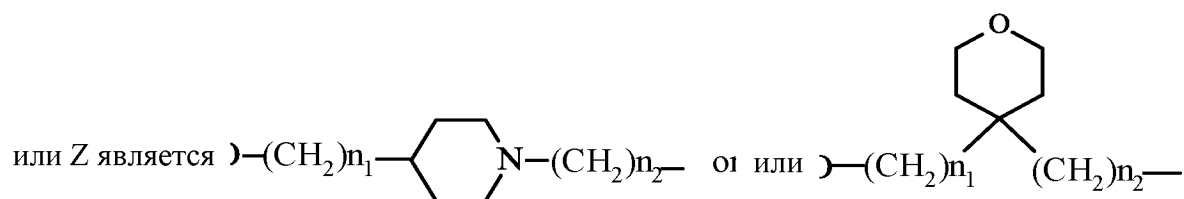
В заявке WO 2015/092713 раскрыты бисарильные соединения в качестве регуляторов Nrf2.

Настоящее изобретение более конкретно относится к соединениям формулы (I):



в которой

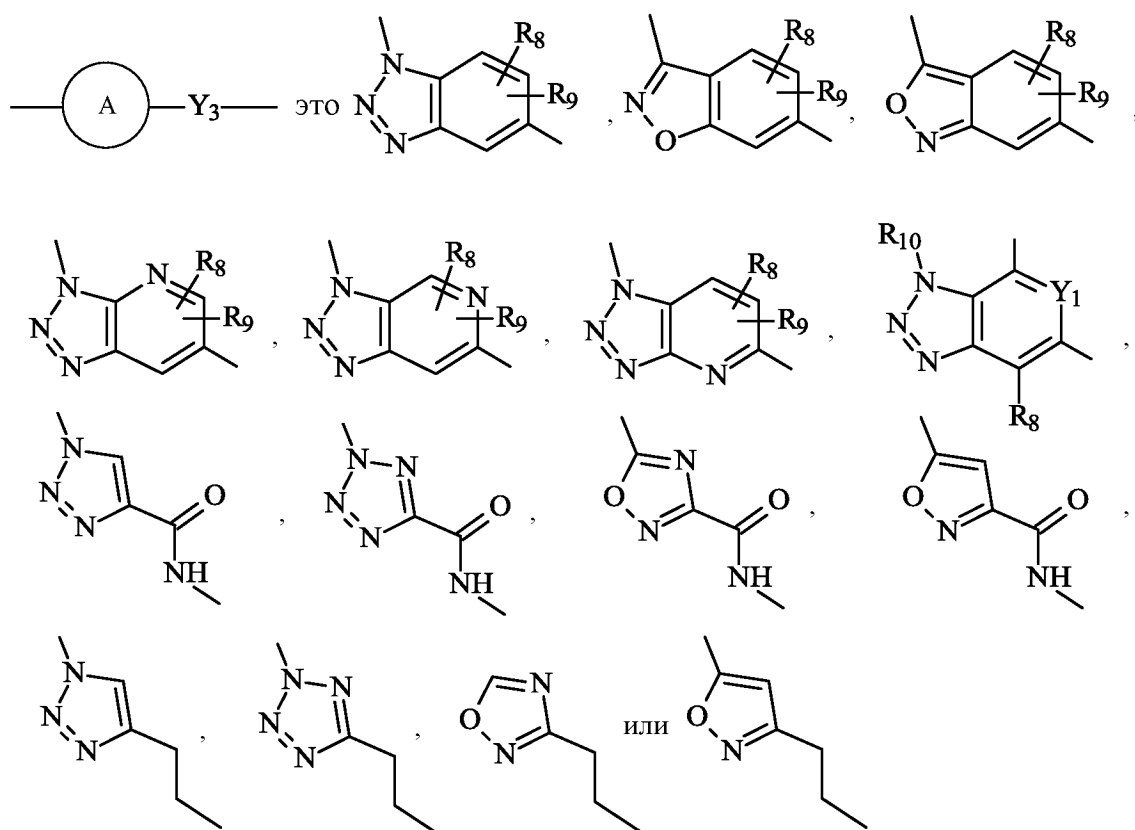
5 Z представляет собой $-O-(CH_2)_{n_1}-$, $-O-(CH_2)_{n_1}-O-(CH_2)_{n_2}-$, $-O-(CH_2)_{n_1}-S-$
 $(CH_2)_{n_2}$, $O-(CH_2)_{n_1}-S(O)-(CH_2)_{n_2}$, $O-(CH_2)_{n_1}-S(O_2)-(CH_2)_{n_2}$, $-O-(CH_2)_{n_1}-NR-$
 $(CH_2)_{n_2}$, $-O-(CH_2)_{n_1}-CHR'-(CH_2)_{n_2}$, $-NR-(CH_2)_{n_1}-$, $-NR-(CO)-(CH_2)_{n_1}-$, $-O-(CH_2)_{n_1}-$
 $Ar-(CH_2)_{n_2}$, $-O-(CH_2)_{n_1}-Ar-O-(CH_2)_{n_2}$, $-O-(CH_2)_{n_1}-Ar-S-(CH_2)_{n_2}$, $-O-(CH_2)_{n_1}-Ar-$
 $S(O)-(CH_2)_{n_2}$, $-O-(CH_2)_{n_1}-Ar-S(O_2)-(CH_2)_{n_2}$, $-O-(CH_2)_{n_1}-Ar-CHR'-(CH_2)_{n_2}$, $-O-$
 $(CH_2)_{n_1}-Ar-CH=CH-$, $O-Ar-NR-(CH_2)_{n_1}$, $-(CH_2)_{n_1}-NR-(CO)-(CH_2)_{n_2}-$



10

Y_1 представляет собой C или N,

Y_2 представляет собой O или NR' ,



Ar представляет собой optionally замещенную арильную или гетероарильную группу

5 R представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную C₁-C₃ алкильную группу или optionally замещенную арильную группу,

R' представляет собой атом водорода или группу, выбранную из гидроксила, optionally замещенного арила и линейного или разветвленного C₁-C₃ алкила, optionally замещенного посредством алкокси или одним -
10 тремя атомами галогена,

n₁ и n₂ каждый означает целое число от 1 до 6,

R₁, R₂, R₄, R₈, R₉, которые могут быть одинаковыми или разными, каждый из которых представляет собой атом водорода или группу, выбранную из галогена, циано, линейного или разветвленного C₁-C₃ алкила, optionally замещенного одним - тремя атомами галогена, линейного или разветвленного
15 C₁-C₃ алкокси или optionally замещенного арила,

R₃ представляет собой водород или линейную или разветвленную C₁-C₃ алкильную группу, optionally замещенную одним - тремя атомами галогена, или R₂ и R₃ вместе образуют кольцо с атомами, несущими их,

R₅, R₆, одинаковые или разные, каждый из которых представляет собой атом водорода, дейтерия или галогена, линейную или разветвленную C₁-C₃ алкильную группу,

R₇ представляет собой группу, выбранную из гидроксила и NHR'₇,

- 5 где R'₇ представляет собой линейную или разветвленную C₁-C₆ алкильную группу или необязательно замещенную арильную или гетероарильную группу, к их оптическим изомерам и их аддитивным солям с фармацевтически приемлемым основанием.

- 10 «Арильная группа» означает фенильную, нафтильную или бифенильную группу, необязательно замещенную одной или несколькими одинаковыми или разными группами, выбранными из галогена, гидроксидной, аминной, линейного или разветвленного (C₁-C₆)-алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами галогена, карбоксильной, циано, линейного или разветвленного (C₁-C₆)-алкокси, необязательно замещенного 1 - 3 атомами галогена, линейного или
15 разветвленного (C₁-C₆)-аминоалкила, необязательно N-замещенного одной или двумя линейными или разветвленными (C₁-C₆)-алкильными группами, линейного или разветвленного (C₁-C₆)-алкилсульфанила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами галогена, линейного или разветвленного (C₁-C₆)-алкилсульфинила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами галогена, или
20 линейного или разветвленного (C₁-C₆)-алкилсульфонила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами галогена.

- «Гетероарильная группа» означает моноциклическую ароматическую группу или бициклическую ароматическую или частично ароматическую группу, имеющую от 5 до 12 членов в кольце и содержащую один, два или три
25 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, при этом следует понимать, что гетероарил может быть необязательно замещен одной или несколькими одинаковыми или разными группами, выбранными из галогена, гидроксидной, аминной, циано, линейного или разветвленного (C₁-C₆)-алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами галогена, линейного или разветвленного (C₁-C₆)-
30 алкокси, необязательно замещенного 1 - 3 атомами галогена, линейного или разветвленного (C₁-C₆)-аминоалкила, необязательно N-замещенного одной или двумя линейными или разветвленными (C₁-C₆)-алкильными группами, линейного или разветвленного (C₁-C₆)-алкилсульфанила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами галогена, линейного или разветвленного (C₁-C₆)-

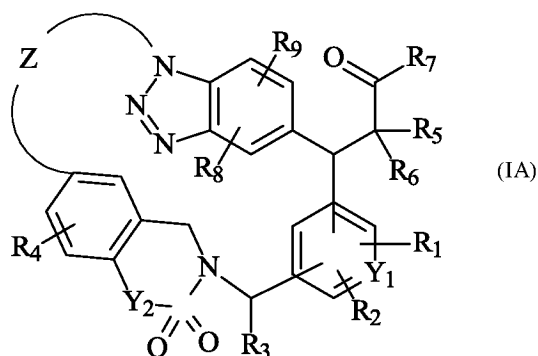
алкилсульфинила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами галогена или линейного или разветвленного (C₁-C₆)-алкилсульфонила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами галогена.

В числе гетероарильных групп могут быть упомянуты, не подразумевая каких-либо ограничений, пирролил, фурил, тиенил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиразолил, имидазолил, пиридилил (также известный как пиридил), пиразинил, пиридазинил, пиримидинил, индолил, дигидроиндолил, индазолил, бензотиенил, бензофуранил, имидазопиридинил.

Под оптическими изомерами понимают диастереоизомеры и энантиомеры.

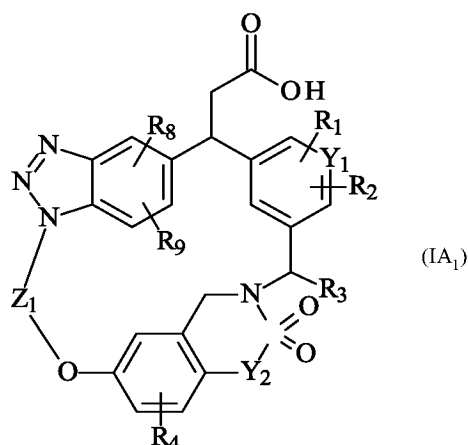
Среди фармацевтически приемлемых оснований могут быть упомянуты без каких-либо ограничений гидроксид натрия, гидроксид калия, аргинин, лизин, триэтиламин и *трет*-бутиламин.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (IA), частному случаю соединений формулы (I):



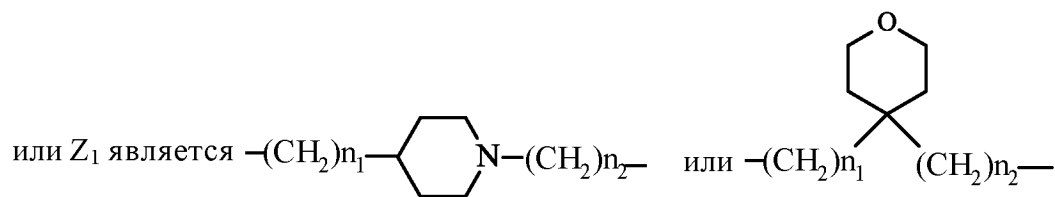
в которой Z, Y₁, Y₂, R₁ - R₉ определены как для формулы (I), к их оптическим изомерам и их аддитивным солям с фармацевтически приемлемым основанием.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (IA₁), частному случаю соединений формулы (I):



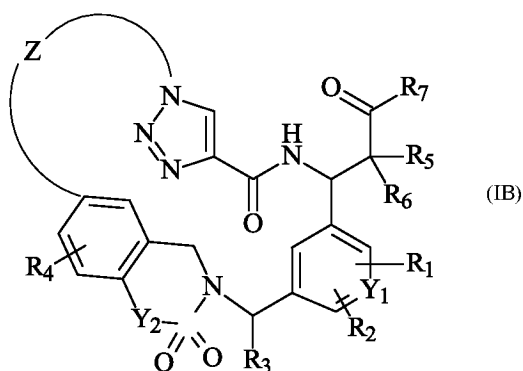
в которой R₁-R₄, R₈-R₉, Y₁, Y₂ имеют приведенные выше определения, и Z₁ представляет собой группу, выбранную из

- 5 $-(CH_2)_{n_1}$, $-(CH_2)_{n_1}-O-(CH_2)_{n_2}$, $-(CH_2)_{n_1}-S-(CH_2)_{n_2}$, $-(CH_2)_{n_1}-NR-(CH_2)_{n_2}$, $-(CH_2)_{n_1}-CHR'-(CH_2)_{n_2}$, $-(CH_2)_{n_1}-Ar_1-(CH_2)_{n_2}$, $-(CH_2)_{n_1}-Ar_1-O-(CH_2)_{n_2}$, $-(CH_2)_{n_1}-Ar_1-S-(CH_2)_{n_2}$, $-(CH_2)_{n_1}-Ar_1-CHR'-(CH_2)_{n_2}$, $-Ar_1-NR-(CH_2)_{n_1}$,



к их оптическим изомерам и их аддитивным солям с фармацевтически приемлемым основанием.

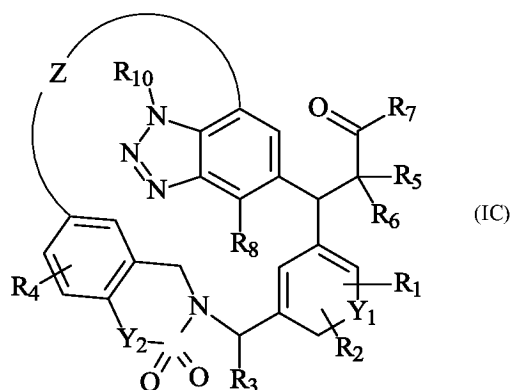
- 10 Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (IB), частному случаю соединений формулы (I):



в которой Z, Y₁, Y₂, R₁ - R₇ имеют приведенные выше определения,

- 15 к их оптическим изомерам и их аддитивным солям с фармацевтически приемлемым основанием.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (IC), частному случаю соединений формулы (I):



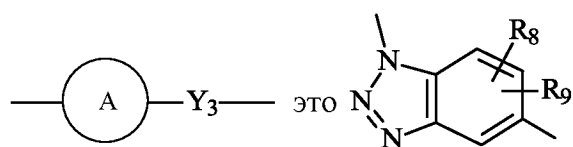
в которой Z, Y₁, Y₂, R₁ - R₈ и R₁₀ имеют приведенные выше определения, к их оптическим изомерам и их аддитивным солям с фармацевтически приемлемым основанием.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой Z представляет собой -O-(CH₂)_{n1}-, -O-(CH₂)_{n1}-O-(CH₂)_{n2} или -O-(CH₂)_{n1}-S-(CH₂)_{n2}.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой Y₁ представляет собой C.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой Y₂ представляет собой O или NCH₃.

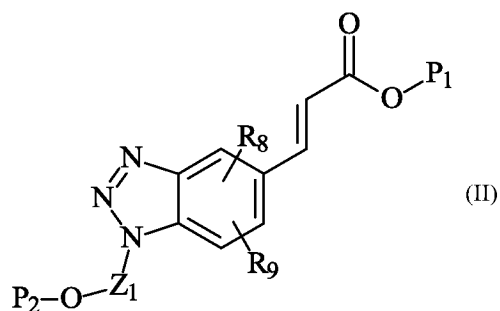
Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой



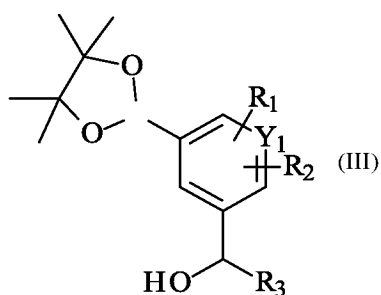
Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой R₇ представляет собой гидроксил.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения формулы (IA₁), частному случаю соединений формулы (I):

исходя из соединения формулы (II):

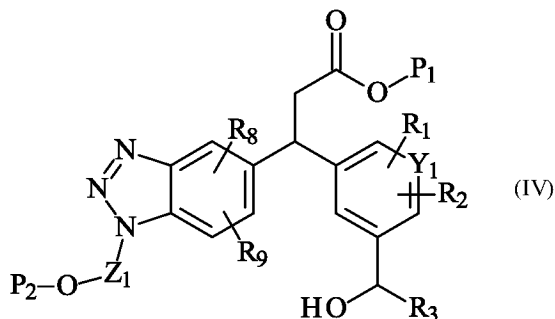


в которой P_1 представляет собой защитную группу кислотной функции, такую как алкил, а P_2 является защитной группой спиртовой функции, которое вступает в реакцию с соединением формулы (III):



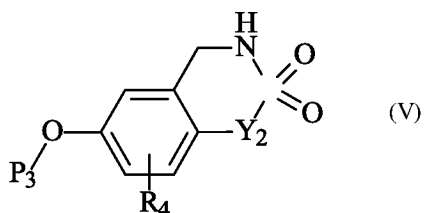
5

в которой R_1 - R_3 и Y_1 определены как для формулы (I), чтобы получить соединение формулы (IV):



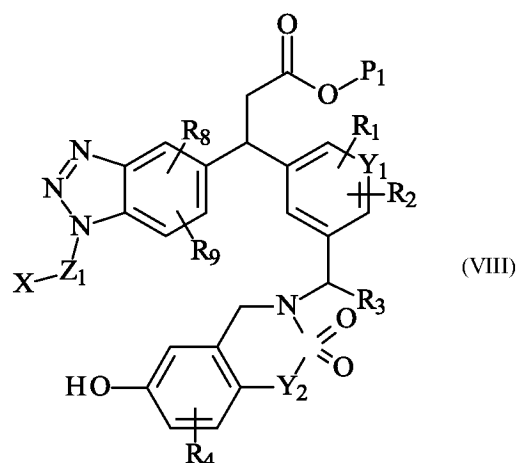
10 в которой R_1 - R_3 , R_8 - R_9 , Y_1 , Z_1 и P_1 - P_2 имеют приведенные выше определения,

которое вступает в реакцию с соединением формулы (V):



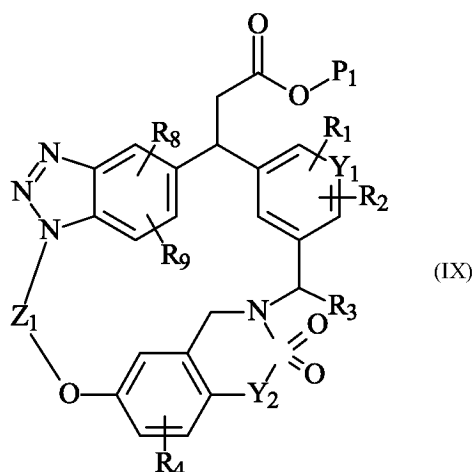
в которой R_4 и Y_2 определены как для формулы (I), и P_3 является защитной группой спиртовой функции, чтобы получить соединение формулы (VI):

(VII)



в которой R_1 - R_4 , R_8 - R_9 , Y_1 , Y_2 , Z_1 и P_1 имеют приведенные выше определения, и X представляет собой атом галогена, такой как Br или Cl , который реагирует с основанием (таким как Cs_2CO_3), чтобы получить

5 соединение формулы (IX):



с которого снимают защиту реакцией основания, такого как $LiOH$, чтобы получить соединение формулы (IA₁), их стереоизомеры разделяют, при желании, с использованием методов хирального разделения.

10 Соединения в соответствии с изобретением являются активаторами Nrf2.

Как таковые, их можно использовать для лечения заболеваний, связанных с повышенным окислительным стрессом и воспалением, нарушением окислительно-восстановительного потенциала, нарушением детоксикации и нарушением регуляции метаболизма, включая диабет I типа и диабет II типа и

15 связанные с ними осложнения, такие как диабетическая кардиомиопатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая невропатия, диабетическая нефропатия и диабетическое заживление ран; диабет, наследуемый по

материнской линии; заболевания печени, такие как неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), неалкогольная жировая болезнь печени, индуцированное токсинами заболевание печени (например, индуцированное ацетаминофеном заболевание печени), алкогольная болезнь печени (АЛП), холестаз, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), вирусный гепатит, цирроз, первичный билиарный цирроз (ПБЦ), терминальная стадия заболевания печени, фиброз; заболевания почек, такие как хроническая болезнь почек (ХБП), острая почечная недостаточность, контраст-индуцированная нефропатия, аутосомно-доминантный поликистоз почек (АДПБП), синдромы Альстрема и Альпорта, сепсис-индуцированное острое повреждение почек; заболевание или нарушение функции почек, наблюдаемое во время трансплантации почки, очаговый сегментарный гломерулосклероз, IgA гломерулонефрит/нефропатия, фиброз; заболевания легких, такие как фиброз легких, идиопатический фиброз легких (ИФЛ), кистозный фиброз, острое повреждение легких, инфекция легких, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), эмфизема легких, легочная артериальная гипертензия, заболевания легких, вторичные по отношению к воздействию окружающей среды, хроническая и острая астма, острый респираторный дистресс-синдром; сердечные заболевания, такие как атеросклероз, гипертония, сердечная недостаточность, инсульт, кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, ишемия миокарда; повреждение нейронов, черепно-мозговая травма, депрессия, эпилепсия, печеночная энцефалопатия, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, аутизм, атаксия Фридрейха, боковой амиотрофический склероз (БАС), рассеянный склероз (РС), инсульт, инфаркт головного мозга, энцефалопатия, повреждение нейронов/травма, травма спинного мозга; воспалительные заболевания, такие как воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, панкреатит, артрит, волчаночный нефрит; заболевания глаз, такие как возрастная дегенерация желтого пятна (AMD), нейродегенеративные заболевания глаз, возрастная дегенерация желтого пятна, катаракта, глаукома, повреждение глаз, эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса (FECD), увеит, нейропатия зрительного нерва/нейродегенеративные заболевания глаз; рак толстой кишки; аутоиммунные заболевания; псориаз, дерматит/местное воздействие облучения, иммуносупрессия из-за радиационного облучения, преэклампсия, высотная болезнь; заживление ран; метаболический синдром; митохондриальные

миопатии; малярия; ферроптоз/перегрузка железом; аллергический контактный дерматит; алкогольная зависимость; амилоидоз; анемия; тревожное расстройство; синдром Аспергера; экзема; отек головного мозга; ишемия головного мозга; цереброваскулярное расстройство; синдром хронической усталости; снижение когнитивных способностей; дерматит/дерматит, вызванный облучением; мышечная дистрофия Дюшенна; отек; энцефалит; мужская/женская фертильность; заживление переломов; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; потеря слуха; гриппозные инфекции; дисфункция кишечного барьера; остеоартрит; остеопороз; повреждения, вызванные облучением; рефлюкс-индуцированный эзофагит; реперфузионное повреждение (головного мозга, сердца, почек, печени, сетчатки глаза); шизофрения; судорожные приступы; синдром Шегрена; серповидно-клеточная анемия; язва кожи; сосудистая эндотелиальная дисфункция; дисфункция гематоэнцефалического барьера; синдром Дауна.

Соединения в соответствии с изобретением особенно пригодны для лечения диабета II типа и НАСГ.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) в сочетании с одним или несколькими инертными, нетоксичными, фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами или носителями.

Приемлемая дозировка варьируется в зависимости от возраста и массы тела пациента, пути введения, природы и тяжести заболевания и любых сопутствующих способов лечения, и варьируется от 0,5 мг до 1000 мг в сутки за один или несколько приемов.

Из числа фармацевтических композиций в соответствии с изобретением могут быть приведены более конкретно те, которые пригодны для перорального, парентерального (внутривенного, внутримышечного или подкожного), чрескожного или транскожного, назального, ректального, перлингвального, офтальмологического или респираторного введения, и в особенности таблетки или драже, подъязычные таблетки, желатиновые капсулы, капсулы, суппозитории, кремы, мази, дермальные гели, инъекционные или питьевые препараты, аэрозоли и капли в глаза или нос.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения фармацевтическая композиция представляет собой таблетку для приема внутрь.

В дополнение к соединению формулы (I) таблетки в соответствии с изобретением содержат один или несколько наполнителей или носителей, таких как разбавители, смазывающие вещества, связующие вещества, дезинтеграторы, абсорбенты, красители и подсластители.

5 В качестве примеров вспомогательных веществ или носителей могут быть упомянуты:

- ♦ *как разбавители*: лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, глицерин,

- ♦ *как смазывающие вещества*: диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота и ее магниевые и кальциевые соли, полиэтиленгликоль,

- ♦ *как связующие вещества*: силикат магния-алюминия, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза и поливинилпирролидон,

- ♦ *как разрыхлители*: агар, альгиновая кислота и ее натриевая соль, шипучие смеси.

Процент активного вещества формулы (I) в таблетке предпочтительно составляет от 5 мас.% и 50 мас.%.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения предлагаемое в настоящем изобретении соединение формулы (I) вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными активными веществами.

Введение в комбинации может быть осуществлено в виде одновременного или последовательного совместного введения двух или нескольких отдельных фармацевтических композиций, каждая из которых содержит одно из активных веществ (свободная комбинация), или в виде введения фиксированной комбинации двух или нескольких активных веществ в одной и той же фармацевтической композиции.

Более конкретно, соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно использовать в сочетании с одним или несколькими другими активными веществами, пригодными для профилактики или лечения диабета или НАСГ, включая бигуаниды, сульфонилмочевины, ингибиторы ДПП-4, ингибиторы SGLT2, агонисты GLP1, двойные агонисты GLP1-GCG или GLP1-GIP, агонисты FXR, модуляторы PPAR, агонисты рецепторов гормонов щитовидной железы, агонисты FGF21, агонисты FGF19, ингибиторы DGAT2, ингибиторы ACC или ингибиторы FAS.

Сокращения

абс.: абсолютный

AcOH: уксусная кислота

водн.: водный

5 **A^{ta}phos.PdCl₂:** бис(ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)
дихлорпалладий(II)

Cs₂CO₃: карбонат цезия

°C: градус Цельсия

DCM: дихлорметан

10 **DDQ:** 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон

dia: диастереомер

DIAD: диизопропилазодикарбоксилат

Диоксан: 1,4-диоксан

DIPEA: диизопропилэтиламин, *N*-этил-*N*-(пропан-2-ил)пропан-2-амин

15 **DMEM:** среда Игла, модифицированная по Дульбекко

DMF: N,N-диметилформамид

ДМСО: диметилсульфоксид

E1: энантиомер с первым элюированием

E2: энантиомер со вторым элюированием

20 **Et₂O:** диэтиловый эфир

EtOAc: этилацетат

EtOH: этанол

FBS: фетальная бычья сыворотка

г: грамм (ы)

25 **ч:** час (ы)

HCl: соляная кислота

HCOOH: муравьиная кислота

HEC: гидроксиэтилцеллюлоза

H₂SO₄: серная кислота

30 **ВЭЖХ:** высокоэффективная жидкостная хроматография

HRMS: масс-спектрометрия высокого разрешения

IPA: пропан-2-ол

K₂CO₃: карбонат калия

ЖХ: жидкостная хроматография

	ЖХ-МС: жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
	LiOH: гидроксид лития
	М: молярный
	MeOH: метанол
5	MeCN: ацетонитрил
	мг: миллиграмм(ы)
	MgSO₄: сульфат магния
	МГц: мегагерц
	мин: минута(ы)
10	мл: миллилитр(ы)
	ммоль: миллимоль(и)
	МС: масс-спектрометрия
	MTBE: метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
	N₂: газообразный азот
15	NaCl: хлорид натрия
	NaH: гидрид натрия
	NaOH: гидроксид натрия
	NaHCO₃: гидрокарбонат натрия
	Na₂SO₄: сульфат натрия
20	NBS: N-бромсукцинимид
	NH₄HCO₃: гидрокарбонат аммония
	NH₄Cl: хлорид аммония
	ЯМР: ядерный магнитный резонанс
	NMP: N-метилпирролидон
25	Pd/C: палладий на активированном угле
	Pd₂(dba)₃: трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
	PPh₃: трифенилфосфин
	колич.: количественный выход
	рац: рацемический
30	КТ: комнатная температура
	нас.: насыщенный
	tBuXPhos: 2-ди- <i>трет</i> -бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
	TEA: триэтиламин
	TFA: трифторуксусная кислота

ТГФ: тетрагидрофуран

мас. %: массовый процент

Общая информация

5 Химические названия ИЮПАК были созданы с использованием ACD/Labs 2018 2.2 (Версия файла C60H41, Build 106041, 07 декабрь 2018)

 Все реагенты, полученные из коммерческих источников, использовали без дополнительной очистки. Безводные растворители получали из коммерческих источников и использовали без дополнительной сушки.

10 Нормально-фазовую (флэш) хроматографию на силикагеле выполняли на ISCO CombiFlash Rf 200i с предварительно заполненными силикагелевыми картриджами (RediSep®Rf Gold High Performance).

 Нагревание микроволновым излучением выполняли в приборе Anton Parr MonoWave или CEM Discover®.

15 Очистку методом обращенно-фазовой (препаративной) ВЭЖХ проводили на системе жидкостной хроматографии NP7000 с Gemini-NX® 5 мкм C18, 250 мм × 50 мм внутр. диаметр колонки, работающей со скоростью потока 99,9 мл мин⁻¹ с УФ детектированием на диодной матрице (210–400 нм) с использованием чистой воды, или 5 мМ водн. раствора NH₄HCO₃, или 5 мМ водн. раствора

20 HCOOH, или 5 мМ водн. раствора TFA и MeCN в качестве элюентов, если не указано иное.

 Аналитическая ЖХ-МС: соединения в соответствии с настоящим изобретением были охарактеризованы с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии - масс-спектропии (ВЭЖХ-МС) на приборе

25 Agilent HP1200 с Agilent 6140 квадрупольной ЖХ/МС, работая с электрораспылительной ионизацией в режиме положительных или отрицательных ионов. Диапазон сканирования молекулярных масс составлял от 100 до 1350. Параллельное УФ детектирование проводили на 210 нм и 254 нм. Образцы вводили в виде 1 мМ раствора в ACN, или в смеси ТГФ-вода (1:1) с

30 помощью 5 мкл петлевого дозатора. Анализы ЖХ-МС выполняли на двух приборах, один из которых работал с основными, а другой с кислотными элюентами.

 Основная ЖХ-МС: Gemini-NX, 3 мкм, C18, 50 мм × 3.00 мм в.д. колонки при 23 °С, при скорости потока 1 мл мин⁻¹ с использованием 5 мМ NH₄HCO₃

(Растворитель А) и ацетонитрил (Растворитель В) с градиентом, начиная со 100 % Растворителя А и завершая 100 % Растворителем В в течение различных/определенных промежутков времени.

5 Кислотная ЖХ-МС: ZORBAX Eclipse XDB-C18, 1,8 мкм, 50 мм × 4,6 мм в.д. колонки при 40 °С, при скорости потока 1 мл мин⁻¹ с использованием 0,02 об./об. % водн. НСООН (Растворитель А) и 0,02 об./об. % НСООН в MeCN (Растворитель В) с градиентом, начиная со 100% Растворителя А и завершая 100 % Растворителем В в течение различных/определенных промежутков времени.

10 Измерения ¹H-ЯМР осуществляли на спектрометре Bruker Avance III 500 МГц и спектрометре Bruker Avance III 400 МГц, с использованием ДМСО-d₆ (гексадейтеро-диметилсульфоксид) или CDCl₃ (дейтерохлороформ) в качестве растворителя. Данные ¹H-ЯМР представлены в виде дельта-значений, приведенных в частях на миллион (част. на млн.), с использованием остаточного пика растворителя (2,50 част. на млн. для ДМСО-d₆ и 7,026 част. на млн. для CDCl₃) в качестве внутреннего стандарта. Структуры расщепления изображены как: s (синглет), 2s (2хсинглет), d (дублет), 2d (2хдублет), t (триплет), 2t (2хтриплет), q (квартет), 2q (2хквартет), quint (квинтет), sept (септет), m (мультиплет), 2m (2хмультиплет), brs (широкий синглет), brd (широкий дублет), brt (широкий триплет), brq (широкий квартет), brm (широкий мультиплет), vbrs (очень широкий синглет), dd (дублет дублетов), td (триплет дублетов), dt (дублет триплетов), dq (дублет квартетов), ddd (дублет дублета дублетов), dm (дублет мультиплетов), tm (триплет мультиплетов), qm (квартет мультиплетов).

25 HRMS определяли на Shimadzu IT-TOF, температура ионного источника 200 °С, ESI +/-, напряжение ионизации: (+-) 4,5 кВ. Массовое разрешение мин. 10000.

Конечные продукты или конечные промежуточные продукты разделяли на чистые энантиомеры/диастереомеры с помощью хиральной сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) в миллиграммовом масштабе с использованием оборудования SFC-PICLAB-PREP 200 (Pic Раствор) следующими способами:

- 30
- Подвижной фазой является диоксид углерода в виде сверхкритической жидкости или смешанной жидкости (путем добавления протонного растворителя, например: изократический 35-45% IPA или EtOH/сверхкритический CO₂)
 - Колонка выбрана в соответствии с профилем хроматографии,

например:

Whelk 01 RR 30 x 250 мм x 5 мкм (размер частиц) или
LUX (Phenomenex) 30 мм x 150 мм x 5 мкм (размер частиц) или
Chiralpak IG 30 x 250 мм x 5 мкм (размер частиц)

- 5
- Температура: 40°C
 - Обнаружение: при 230 нм
 - Скорость потока: 120-150 мл/мин.

Следующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение.

10 **ОБЩАЯ МЕТОДИКА 1**

Общая методика 1 СТАДИЯ 1

К раствору 1-фтор-3-метил-2-нитробензола (1 экв., 64,5 ммоль) в MeCN (2 мл/ммоль при КТ добавляли 101,3 г, 128,92 мл) аминокспирта (3 экв., 193,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70 °С и перемешивали в течение ночи.

15 После завершения реакции растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток разделяли между 250 мл воды и 200 мл EtOAc. Отделенный органический слой промывали еще 150 мл рассола. Объединенные водн. слои промывали посредством 100 мл EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали досуха с

20 получением сырого продукта, который очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc (например, от 100:0 до 75:25) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения.

Общая методика 1 СТАДИЯ 2

25 К раствору продукта из общей методики 1 СТАДИЯ 1 (1 экв., 834 ммоль) в AcOH (1,2 мл/ммоль, 42 г, 40 мл) NBS (1 экв., 6 г, 34 ммоль) добавляли при КТ. Реакционную смесь нагревали до 110 °С и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции, смесь охлаждали до КТ и гасили посредством 200 мл ледяной воды. РН был установлен на 14 раствором NaOH. Смесь перемешивали

30 при КТ в течение 10 мин. Смесь экстрагировали посредством 3x150 мл DCM. Объединенные органические слои промывали посредством рассола. Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки или

очищенный с помощью обращенно-фазовой хроматографии с использованием вода-MeCN в качестве элюента.

Общая методика 1 СТАДИЯ 3

К раствору продукта из общей методики 1 СТАДИЯ 2 (1 экв., 35.1 ммоль) или соответствующего арил-нитросоединения в EtOH (25 мл/ммоль, 692 г, 877 мл) и воды (3 мл/ммоль, 105 г, 105 мл), порошок железа (15 экв., 29.4 г, 526 ммоль) и NH_4Cl (5 экв., 9.38 г, 175 ммоль) добавляли при КТ. Реакционную смесь нагревали до 50 °С и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции смесь фильтровали через прокладку целита, затем промывали посредством 2x100 мл EtOH. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток выпаривания растворяли в 100 мл DCM. Раствор сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки.

Общая методика 1 СТАДИЯ 4

К раствору продукта из общей методики 1 СТАДИЯ 3 (1 экв., 32 ммоль) в AcOH (0.3 мл/ммоль, 10 г, 9.6 мл) и воды (3 мл/ммоль, 96 г, 96 мл) при 0°С добавляли H_2SO_4 (0.3 мл/ммоль, 18 г, 9.6 мл). Нитрит натрия (1.5 экв., 3.3 г, 48 ммоль) добавляли порциями и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 мин. Полученную темную неоднородную смесь оставляли нагреться до КТ и перемешивали в течение еще 30 мин. После завершения реакции, смесь гасили посредством 300 мл воды и pH был установлен на ~12 с использованием концентрированного раствора NaOH. Смесь экстрагировали посредством 3x70 мл DCM. Органический слой промывали со 150 мл рассола. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали досуха с получением масла черного цвета, которое очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием элюентов DCM-EtOAc (от 100:0 до 70:30), чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Общая методика 1 СТАДИЯ 5

К раствору продукта из общей методики 1 СТАДИЯ 4 (1 экв., 22 ммоль) в ТГФ (10 мл/ммоль, 200 г, 220 мл), воде (5 мл/ммоль, 110 г, 110 мл) и MeOH (2.5 мл/ммоль, 44 г, 55 мл) добавляли при КТ LiOH (3 экв., 1.6 г, 66 ммоль) и смесь перемешивали в течение еще 30 мин. После завершения реакции смесь гасили посредством 400 мл вода и 50 мл 2 М водн. раствора HCl. Смесь экстрагировали

5 посредством 3x20 мл EtOAc. Органический слой промывали рассолом и сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали досуха с получением масла, которое очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием DCM-EtOH (от 100:0 до 80:20) в качестве элюента с получением
указанного в заголовке соединения.

Общая методика 1 СТАДИЯ 6

10 К раствору продукта из общей методики 1 СТАДИЯ 5 (1 экв., 10 ммоль) в ТГФ (7 мл/ммоль, 63 г, 70 мл) NaN (1.2 экв., 480 мг, 12 ммоль, 60 мас.% в минеральном масле) добавляли при 0°C. Смесь оставляли нагреться до КТ и перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли 4-метокси-бензилхлорид (1.2 экв., 1.9 г, 12 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. После завершения реакции смесь гасили посредством 100 мл воды и экстрагировали посредством 3x100 мл EtOAc. Объединенные органические слои промывали посредством рассола.
15 Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали досуха с получением масла оранжевого цвета, которое очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc (от 100:0 до 75:25) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения.

20 Общая методика 1 СТАДИЯ 7

К раствору продукта из общей методики 1 СТАДИЯ 6 (1 экв., 7.1 ммоль) в ДМФА (7 мл/ммоль, 47.4 г, 50 мл) этил проп-2-еноат (2 экв., 1.44 г, 1.56 мл, 14.2 ммоль), DIPEA (3 экв., 2.78 г, 3.75 мл, 21.5 ммоль), трис-*o*-толилфосфин (0.2 экв., 0.44 г, 1.4 ммоль) и диацетат палладия (0.1 экв. 0.161 г, 0.71 ммоль)
25 добавляли при КТ. Смесь дважды продували аргоном и нагревали в закрытой трубке Шленка в течение ночи при 100 °C. После завершения реакции растворитель выпаривали досуха при пониженном давлении с получением масла черного цвета, которое очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc (от 100:0 до 75:25) в качестве
30 элюента с получением указанного в заголовке соединения.

ОБЩАЯ МЕТОДИКА 2

Общая методика 2 СТАДИЯ 1

К раствору 1-фтор-3-метил-2-нитро-бензола (1 экв., 1.93 ммоль) в MeCN (2 мл/ммоль, 101.3 г, 128.92 мл) при КТ добавляли *O*-бензил-аминоспирт (1.2 экв.,

2.32 ммоль) с последующим добавлением Cs_2CO_3 (2 экв., 1.26 г, 3.87 ммоль) или ТЕА (2 экв., 3.87 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70 °С и перемешивали при этой температуре в течение ночи. После завершения реакции смесь фильтровали, маточный раствор выпаривали при пониженном давлении.

- 5 Сырой продукт очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием градиентного элюирования вода- MeCN (от 95:5 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения.

Общая методика 2 СТАДИЯ 2

- 10 К раствору продукта из общей методики 2 СТАДИЯ 1 (1 экв., 22 ммоль) в AcOH (26 мл) добавляли при КТ NBS (1.2 экв., 4.6 г, 26 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110 °С и перемешивали в течение 1,5 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до КТ, гасили посредством 200 мл ледяной воды. pH устанавливали до 14 с использованием раствора NaOH . Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Смесь экстрагировали посредством 3x150 мл DCM .
- 15 Объединенные органические слои промывали посредством рассола. Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения, которое очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием градиентного элюирования вода- MeCN (от 95:5 до 0:100) с
- 20 получением указанного в заголовке соединения.

Общая методика 2 СТАДИЯ 3

- К раствору продукта из общей методики 2 СТАДИЯ 2 (1 экв., 17 ммоль) в EtOH (430 мл) (или IPA) и воде (50 мл) добавляли при КТ порошок железа (15 экв., 14 г, 260 ммоль) и NH_4Cl (5.5 экв., 5 г, 93.5 ммоль). Реакционную смесь
- 25 нагревали до 50 °С и перемешивали при этой температуре в течение ночи. После завершения реакции, смесь фильтровали через прокладку целита и промывали посредством 2x100 мл EtOH . Маточный раствор концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием градиентного элюирования вода-
- 30 MeCN (от 95:5 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения.

Общая методика 2 СТАДИЯ 4

К раствору продукта из общей методики 2 СТАДИЯ 3 (1 экв., 13 ммоль) в AcOH (30 мл) и воде (30 мл), H_2SO_4 (8.9 г, 4.6 мл, 90 ммоль) добавляли при 0°С. Нитрит натрия (1.5 экв., 3.3 г, 48 ммоль) добавляли малыми порциями и

реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Полученную темную неоднородную смесь оставляли нагреться до КТ и перемешивали при этой температуре в течение еще 30 мин. После завершения реакции, смесь гасили посредством 300 мл вода и pH был установлен на ~12 с использованием 2 М водн. раствора NaOH. Смесь экстрагировали посредством 3x70 мл DCM. Объединенные органические слои промывали посредством 150 мл рассола. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали досуха с получением сырого продукта, который очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием DCM-EtOAc (от 100:0 до 95:5) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения.

Общая методика 2 СТАДИЯ 5

К раствору продукта из общей методики 2 СТАДИЯ 4 (1 экв., 2.91 ммоль) в ДМФА (20 мл) при КТ добавляли этил-проп-2-еноат (2.2 экв., 642 г, 0.699 мл, 6.41 ммоль), DIPEA (3 экв., 1.13 г, 1.52 мл, 8.74 ммоль), трис-*o*-толилфосфин (0.2 экв., 0.177 г, 0.583 ммоль) и ацетат палладия (0.1 экв. 0.65 г, 0.291 ммоль). Смесь дважды продували аргоном и нагревали в закрытой трубке Шленка в течение ночи при 100 °C. После завершения реакции растворитель выпаривали досуха при пониженном давлении. Сырой продукт очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием DCM-EtOH (от 100:0 до 95:5) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения.

ОБЩАЯ МЕТОДИКА 3

Производное арил-бромиды (1 экв., 10 ммоль) помещали в круглодонную колбу и растворяли в диоксане (5 мл/ммоль, 50 мл). 4,4,5,5-Тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1.1 экв., 2.79 г, 11 ммоль) и сухой ацетат калия (3.5 экв., 3.43 г, 35 ммоль) добавляли при КТ. Смесь продували аргоном или азотом. В конце добавляли катализатор [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0.02 экв., 146 мг, 0.2 ммоль) и смесь снова продували аргоном или азотом перед нагревом при 75°C в течение ночи в инертной атмосфере. После завершения реакции смесь фильтровали через прокладку целита, и маточный раствор выпаривали досуха при пониженном давлении. Сырой продукт очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием DCM-EtOAc (от 100:0 до 90:10) в качестве элюента, или посредством обращенно-фазовой хроматографии с

использованием вода-МеСN (от 95:5 до 0:100) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения.

ОБЩАЯ МЕТОДИКА 4

Общая методика 4 СТАДИЯ 1

5 Параформальдегид (3 экв., 12.8 ммоль), дихлорид магния (2 экв., 0.812 мг, 8.5 ммоль) и ТЕА (2 экв., 1.18 мл, 8.5 ммоль) помещали в круглодонную колбу. Смесь растворяли в ТГФ (20 мл) и перемешивали в течение 30 мин при КТ. Добавляли замещенный фенол (1 экв., 4.3 ммоль) и смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение ночи. После
10 завершения реакции растворитель выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли с 50 мл EtOAc, промывали посредством 50 мл 1 М раствора HCl, затем 50 мл рассола. Органический слой сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, концентрировали с получением сырого продукта, который очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием
15 гептан-EtOAc в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения.

Общая методика 4 СТАДИЯ 2

Хлорсульфонилизотиоцианат (4 экв., 13 г, 8.1 мл, 93 ммоль) помещали в круглодонную колбу при 0°C. HCOOH (4 экв., 3.5 мл, 93 ммоль) добавляли по
20 каплям в течение 40 мин при 0°C. Смесь оставляли нагреться до КТ в течение 30 мин и перемешивание при КТ продолжали в течение еще 1 ч. Смесь охлаждали до 0°C и продукт из Общей методики 4 СТАДИЯ 1 (1 экв., 23 ммоль), растворенный в NMP (3.5 мл/ммоль, 81 мл) добавляли по каплям в течение 10 мин. Смесь оставляли нагреться до КТ и перемешивали при этой температуре в
25 течение ночи. После завершения реакции, смесь гасили посредством 500 мл водн. нас. раствора NH₄Cl. Смесь экстрагировали посредством 2x200 мл EtOAc, Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали досуха с получением сырого продукта, который очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-
30 EtOAc (от 100:0 до 50:50) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения.

Общая методика 4 СТАДИЯ 3

К охлажденному раствору продукта из Общей методики 4 СТАДИЯ 2 (1 экв., 22.4 ммоль) в MeOH (8 мл/ммоль, 179 мл) при -5°C боргидрид натрия (1.2

экв., 1.02 г, 26.9 ммоль) добавляли медленно в течение 20 мин. Смесь перемешивали в течение 1 ч при -5°C. После завершения реакции смесь оставляли нагреться до КТ и концентрировали досуха с получением сырого продукта, который очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием DCM-EtOH (от 100:0 до 99:1) в качестве элюента, или посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием градиентного элюирования вода-MeCN (от 95:5 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения.

ОБЩАЯ МЕТОДИКА 5

Общая методика 5 СТАДИЯ 1

К перемешанному раствору производного 2,2-диоксида 6-бром-3,4-дигидро-1,2λ⁶,3-бензоксатиазина (1 экв., 17 ммоль) в DCM (92 мл), TEA (1.1 экв., 2.5 мл, 18 ммоль), N,N-диметилпиридин-4-амин (0.1 экв., 0.2 г, 1.7 ммоль) и ди-*трет*-бутил-дикарбонат (1.1 экв., 4 г, 18 ммоль) добавляли при КТ. Смесь перемешивали в течение ночи при КТ. После завершения реакции смесь экстрагировали посредством 3x50 мл 10 мас.% водн. раствора лимонной кислоты, затем 50 мл воды. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки.

Общая методика 5 СТАДИЯ 2

Продукт из Общей методики 5 СТАДИЯ 1 (1 экв., 16 ммоль) помещали в круглодонную колбу и растворяли в диоксане (7.5 мл/ммоль, 120 мл). 4,4,5,5-Тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1.1 экв., 4.6 г, 18 ммоль) и сухой ацетат калия (3.5 экв., 5.6 г, 57 ммоль) добавляли к смеси при КТ. Смесь продували аргоном или азотом. В конце добавляли катализатор [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0.02 экв., 160 мг, 0.33 ммоль) и смесь снова продували аргоном или азотом. После нагревания при 75°C в течение ночи в инертной атмосфере. Смесь фильтровали через прокладку целита, и маточный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении. Сырой продукт очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc (от 100:0 до 80:20) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения.

Общая методика 5 СТАДИЯ 3

К перемешанному раствору продукта Общей методики 5 СТАДИЯ 2 (1 экв., 11.5 ммоль) в EtOH (15 мл/ммоль, 73 мл) и воде (7.5 мл/ммоль, 37 мл), *m*-хлор-надбензойную кислоту (1 экв., 2.84 г, 11.5 ммоль) добавляли при КТ порциями. Смесь перемешивали в течение ночи при КТ. После завершения реакции смесь гасили посредством 100 мл нас. водн. NaHCO₃ раствор. Смесь экстрагировали посредством 3x50 мл EtOAc. Объединенные органические слои промывали посредством 50 мл нас. водн. раствора NaHCO₃, затем 50 мл воды. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали досуха с получением сырого продукта, который очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc (от 100:0 до 50:50) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения.

Общая методика 5 СТАДИЯ 4

К раствору продукта из общей методики 5 СТАДИЯ 3 (1 экв., 9.2 ммоль) в MeCN (58 мл), добавляли Cs₂CO₃ (2.4 экв., 7.2 г, 22 ммоль) и бензилбромид (2.2 экв., 3.4 г, 2.4 мл, 20 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. После завершения реакции растворитель выпаривали при пониженном давлении, затем разбавляли с 40 мл EtOAc. Смесь промывали посредством 40 мл рассола, затем 40 мл воды. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали досуха с получением сырого продукта, которое использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки.

Общая методика 5 СТАДИЯ 5

К раствору продукта из общей методики 5 СТАДИЯ 4 (1 экв., 9.2 ммоль) в DCM (75 мл), TFA (8 экв., 8.4 г, 5.66 мл, 74 ммоль) добавляли по каплям и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. pH смеси устанавливали до 9 с использованием нас. водн. раствора NaHCO₃. Слои разделяли, органический слой экстрагировали посредством 30 мл рассола, затем 30 мл воды. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали досуха с получением сырого продукта, который очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc (от 100:0 до 70:30) в качестве элюента, чтобы получить указанное в заголовке соединение.

ОБЩАЯ МЕТОДИКА 6

К перемешанному раствору производного этил-арил(проп-2-еноата) или производного этил-гетероарил(проп-2-еноата) (1 экв., 4.6 ммоль) в диоксане (5-8

мл/ммоль, 23 мл) и воде (1-2.7 мл/ммоль, 4.6 мл) добавляли производное [3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)арил (1.5-2 экв., 6.9 ммоль) и ТЕА (1.5 экв., 0.96 мл, 6.9 ммоль). Суспензию продували и дегазировали аргоном или азотом. В конце добавляли димерный катализатор хлор(1,5-циклооктадиен)родий(I) (0,05 экв., 56 мг, 0.23 ммоль) и смесь нагревали при 80°C в течение 4-16 ч. в инертной атмосфере. После завершения реакции смесь растворяли с 100 мл воды, слои разделяли, водн. слой экстрагировали посредством 2x50 мл EtOAc. Объединенные органические слои промывали посредством 50 мл рассола, перед сушкой над безводным Na₂SO₄. Фильтрация и концентрирование досуха обеспечили сырой продукт, который очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc (от 100:0 до 50:50) в качестве элюента, или посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием градиентного элюирования вода-MeCN (от 95:5 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения.

ОБЩАЯ МЕТОДИКА 7

К перемешанному раствору производного гидроксиметилфенила (1 экв., 1.6 ммоль) в ТГФ (22 мл/ммоль, 35 мл) добавляли замещенное производное 2,2-диоксид бензоксатиазина или 2,2-диоксид 1,3-бензотиадиазина (1-2.5 экв., 2.4 ммоль) и PPh₃ (2.2 экв., 0.93 г, 3.5 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 15°C и добавляли по каплям DIAD (2 экв., 0.63 мл, 3.2 ммоль) в течение 5 мин. Смесь оставляли нагреться до КТ и перемешивали при этой температуре в течение ночи. После завершения реакции смесь концентрировали досуха и очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием элюента DCM-EtOAc (от 100:0 до 80:20), или посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием градиентного элюирования вода-MeCN (от 95:5 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения.

ОБЩАЯ МЕТОДИКА 8

В автоклав для гидрирования из нержавеющей стали загружали этил-3-[3-[(6-бензилокси-2,2-диоксо-4Н-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3-ил)метил]фенил]-3-(4-метил-1Н-бензотриазол-5-ил)пропаноат или этил 3-[3-[(6-бензилокси-2,2-диоксо-1,4-дигидро-2,1,3-бензотиадиазин-3-ил)метил]фенил]-3-(4-метил-1Н-бензотриазол-5-ил)пропаноат (1 экв., 0.883 ммоль), Pd/C катализатор (0.1 экв., 0.0883 ммоль), диоксан (3 мл), MeOH или EtOH (10 мл) и DCM (4 мл) и автоклав запечатывали, инертизировали и наполняли водородом (1-8 бар). После

перемешивания при КТ в течение 10-40 ч., реакционную смесь фильтровали через прокладку целита и летучие вещества фильтрата выпаривали с получением указанного в заголовке соединения. Сырой продукт очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле или посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием градиентного элюирования вода-MeCN (от 95:5 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения.

ОБЩАЯ МЕТОДИКА 9

К перемешанному раствору N-гидроксиалкил этил-3-[3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-4Н-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3-ил)метил]фенил]-3-(4-метил-1Н-бензотриазол-5-ил)пропаноата или N-гидроксиалкил этил-3-[3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-1,4-дигидро-2,1,3-бензотиадиазин-3-ил)метил]фенил]-3-(4-метил-1Н-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв., 0.122 ммоль) в DCM (1 мл), добавляли четырехбромистый углерод (7 экв., 69 мг, 0.2074 ммоль) и PPh₃ (1.7 экв., 54.4 мг, 0.2074 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 5-20 ч., реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и сырой продукт очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием градиентного элюирования гексан-EtOAc с получением указанного в заголовке соединения.

ОБЩАЯ МЕТОДИКА 10

N-гидроксиалкил этил 3-[3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-4Н-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3-ил)метил]фенил]-3-(4-метил-1Н-бензотриазол-5-ил)пропаноат или N-гидроксиалкил этил 3-[3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-1,4-дигидро-2,1,3-бензотиадиазин-3-ил)метил]фенил]-3-(4-метил-1Н-бензотриазол-5-ил)пропаноат (1 экв., 88.7 ммоль) растворяли в DCM (355 мл) в атмосфере N₂. Раствор охлаждали до 0°C и добавляли по каплям тионилхлорид (1.2-4 экв., 12.7 г, 7.77 ммоль) в атмосфере N₂. После перемешивания при 40°C в течение 4 ч., реакционную смесь охлаждали до 0°C. Вода (155 мл) и медленно добавляли водн. нас. раствор NaHCO₃ (155 мл), а слои разделяли. Органический слой промывали водой, сушили над MgSO₄, и растворители удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дальнейшей очистки, или очищали при необходимости нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием градиентного элюирования DCM-MeOH или гексан-EtOAc с получением указанного в заголовке соединения.

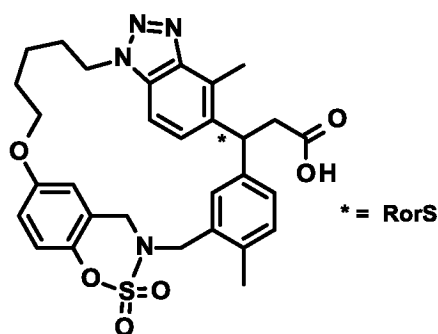
ОБЩАЯ МЕТОДИКА 11

К перемешиваемому раствору хлор- или бромалкил-этил-3-[3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-4Н-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3-ил)метил]фенил]-3-(4-метил-1Н-бензотриазол-5-ил)пропаноата или хлор- или бромалкил-этил-3-[3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-1,4-дигидро-2,1,3-бензотиадиазин-3-ил)метил]фенил]-3-(4-метил-1Н-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв., 0.055 ммоль) в MeCN (16 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1-3 экв., 11 мг, 0.055 ммоль) и смесь перемешивали при КТ-80 °С в течение 4-36 ч. После завершения реакции к смеси добавляли воду (10 мл), а выпаривали MeCN при пониженном давлении. Остаток экстрагировали посредством DCM (3x10 мл) и объединенные органические слои промывали посредством воды. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, фильтрат концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения, которое очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле, или посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием градиентного элюирования вода-MeCN (от 95:5 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения.

ОБЩАЯ МЕТОДИКА 12

К раствору макроциклического эфира (1 экв., 0.067 ммоль) в смеси из ТГФ (0.67 мл), MeOH или EtOH (0.17 мл) и воды (0.34 мл) добавляли гидроксид лития (3 экв. -4 экв., 4.8 мг, 0.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ-80 °С в течение 2-30 ч. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли раствор лимонной кислоты (10%) или 1 М водн. HCl, и нейтрализованную смесь экстрагировали посредством DCM три раза. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой хроматографии с использованием градиентного элюирования вода-MeCN (от 95:5 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 1: [4,32-Диметил-28,28-диоксо-22,27-диокса-28λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]уксусная кислота



СТАДИЯ А1: Получение 5-(3-метил-2-нитроанилино)пентан-1-ола

С использованием Общей методики 1 СТАДИЯ 1, исходя из 1-фтор-3-метил-2-нитро-бензола (1 экв., 10.0 г, 7.85 мл, 64.5 ммоль) и 5-аминопентан-1-ола (3 экв., 19.950 г, 21 мл, 193.5 ммоль) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (12.6 г, 82% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.26 (t, 1 H), 6.76 (d, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 6.39 (t, 2 H), 4.34 (t, 1 H), 3.39 (q, 2 H), 3.16 (q, 2 H), 2.3 (s, 2 H), 1.55 (s, 2 H), 1.44 (m, 2 H), 1.34 (m, 2 H)

СТАДИЯ А2: Получение 5-(4-бром-3-метил-2-нитроанилино)пентилацетата

С использованием Общей методики 1 СТАДИЯ 2, исходя из 5-(3-метил-2-нитроанилино)пентан-1-ола (8 г, 34 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (12.6 г масло оранжевого цвета, колич.).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.5 (d, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 6.12 (tl, 1 H), 4 (t, 2 H), 3.15 (q, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2 (s, 3 H), 1.6-1.3 (m, 6 H)

СТАДИЯ А3: Получение 5-(2-амино-4-бром-3-метиланилино)пентилацетата

С использованием Общей методики 1 СТАДИЯ 3, исходя из 5-(4-бром-3-метил-2-нитроанилино)пентилацетата (12.6 г, 35.1 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (11.7 г оранжевое твердое вещество, 91% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 6.7 (d, 1 H), 6.25 (d, 1 H), 5.8 (m, 3 H), 4 (t, 2 H), 3 (t, 2 H), 2.2 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 1.65-1.4 (m, 6 H)

СТАДИЯ А4: Получение 5-(5-бром-4-метил-1*H*-бензотриазол-1-ил)пентилацетата

С использованием Общей методики 1 СТАДИЯ 4, исходя из 5-(2-амино-4-бром-3-метиланилино)пентилацетата (12 г, 32 ммоль) в качестве реагента, было
5 получено указанное в заголовке соединение (7.5 г масло оранжевого цвета, 69% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.7 (2d, 2 Н), 4.7 (t, 2 Н), 3.97 (t, 2 Н), 2.71 (s, 3 Н), 1.99 (s, 3 Н), 1.95 (m, 2 Н), 1.6 (m, 2 Н), 1.29 (m, 2 Н)

СТАДИЯ А5: Получение 5-(5-бром-4-метил-1*H*-бензотриазол-1-ил)пентан-1-ола

С использованием Общей методики 1 СТАДИЯ 5, исходя из 5-(5-бром-4-метил-1*H*-бензотриазол-1-ил)пентилацетата (7.5 г, 22 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (6.7 г масло
оранжевого цвета, колич.).

15 ¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.7 (2d, 2 Н), 4.7 (t, 2 Н), 4.35 (m, 1 Н), 3.35 (t, 2 Н), 2.71 (s, 3 Н), 1.9 (m, 2 Н), 1.45 (m, 2 Н), 1.28 (m, 2 Н)

СТАДИЯ А6: Получение 5-бром-1-{5-[(4-метоксифенил)метокси]пентил}-4-метил-1*H*-бензотриазола

С использованием Общей методики 1 СТАДИЯ 6, исходя из 5-(5-бром-4-метил-1*H*-бензотриазол-1-ил)пентан-1-ола (3.0 г, 10 ммоль) в качестве реагента,
20 было получено указанное в заголовке соединение (3 г желтое масло, 72% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.7 (2d, 2 Н), 7.15 (d, 2 Н), 6.85 (d, 2 Н), 4.7 (t, 2 Н), 4.3 (s, 2 Н), 3.75 (s, 3 Н), 3.32 (t, 2 Н), 2.71 (s, 3 Н), 1.9 (m, 2 Н), 1.52 (m, 2 Н), 1.28 (m, 2 Н)

СТАДИЯ А7: Получение этил-(2*E*)-3-(1-{5-[(4-метоксифенил)метокси]пентил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноата

С использованием Общей методики 1 СТАДИЯ 7, исходя из 5-бром-1-{5-[(4-метоксифенил)метокси]пентил}-4-метил-1*H*-бензотриазола (3 г, 7.1 ммоль) в
30 качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (3 г желтое твердое вещество, 91% выход).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.03 (d, 1 Н), 7.96 (d, 1 Н), 7.73 (d, 1 Н), 7.16 (d, 2 Н), 6.86 (d, 2 Н), 6.64 (d, 1 Н), 4.7 (t, 2 Н), 4.3 (s, 2 Н), 4.22

(q, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.33 (t, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.53 (m, 2 H), 1.28 (t, 3 H), 1.26 (m, 2 H)

СТАДИЯ С1: Получение 6-(бензилокси)-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона

5 С использованием Общей методики 4 СТАДИЯ 2, исходя из 5-(бензилокси)-2-гидроксibenзальдегида (1 экв., 5.3 г, 23 ммоль) в качестве реагента было получено указанное в заголовке соединение (6,48 г желтого твердого вещества, 96% выход).

¹**H-ЯМР** (400 МГц, CDCl₃) δ част. на млн.: 8.6 (s, 1 H), 7.4 (m, 5 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 5.1 (s, 2 H)

СТАДИЯ С2: Получение 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона

15 С использованием Общей методики 4 СТАДИЯ 3, исходя из 6-(бензилокси)-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-дион (1 экв., 6.48 г, 22.4 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (5,9 г, желтого твердого вещества, 90% выход).

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.4 (sl, 1 H), 7.45 (d, 2 H), 7.4 (t, 2 H), 7.3 (t, 1 H), 7 (m, m H), 5.1 (s, 2 H), 4.5 (s, 2 H)

20 **СТАДИЯ 1: Получение этил-3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]-3-(1-{5-[(4-метоксифенил)метокси]пентил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата**

25 С использованием Общей методики 6, исходя из (этил (2*E*)-3-(1-{5-[(4-метоксифенил)метокси]пентил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноата (1 экв., 4 г, 4.6 ммоль), и [2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола (1.5 экв., 1.7 г, 6.9 ммоль) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (0.96 г, 38% выход).

30 ¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.18 (d, 2 H), 7.08 (dd, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.88 (d, 2 H), 4.98 (t, 1 H), 4.82 (t, 1 H), 4.61 (t, 2 H), 4.4 (d, 2 H), 4.3 (s, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.3 (t, 2 H), 3.11 (2dd, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.88 (m, 2 H), 1.52 (m, 2 H), 1.28 (m, 2 H), 1 (t, 3 H);

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(1-{5-[(4-метоксифенил)метокси]пентил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]-3-(1-{5-[(4-метоксифенил)метокси]пентил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв., 0.96 г, 1.6 ммоль), и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-дион (1.5 экв., 0.7 г, 2.4 ммоль) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (90% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 1.16 (m, 3 H) 1.21 - 1.29 (m, 1 H) 1.44 - 1.56 (m, 1 H) 1.78 - 1.89 (m, 1 H) 2.21 (s, 1 H) 2.76 (s, 1 H) 3.16 (dd, J=7.95, 4.77 Гц, 1 H) 3.26 - 3.29 (m, 1 H) 3.92 (q, J=7.09 Гц, 2 H) 4.21 (s, 2 H) 4.28 (s, 2 H) 4.42 (s, 2 H) 4.59 (t, J=6.91 Гц, 2 H) 4.85 (t, J=7.95 Гц, 1 H) 5.10 (s, 2 H) 6.82 - 6.88 (m, 2 H) 6.94 (d, J=2.81 Гц, 1 H) 7.03 - 7.10 (m, 1 H) 7.10 - 7.17 (m, 4 H) 7.17 - 7.21 (m, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.31 - 7.37 (m, 1 H) 7.37 - 7.43 (m, 2 H) 7.45 (s, 2 H) 7.48 (d, J=8.44 Гц, 2 H) 7.56 - 7.61 (m, 1 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-[1-(5-гидроксипентил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(1-{5-[(4-метоксифенил)метокси]пентил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв., 2 г, 1.4 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (830 мг, желтое масло, 90% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.7/4.38 (2m, 2 H), 7.61 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.8 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 4.82 (t, 1 H), 4.61 (t, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 4.29 (m, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.31 (t, 2 H), 3.18 (m, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.2 (s, 3 H), 1.88 (m, 2 H), 1.4 (m, 2 H), 1.25 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-[1-(5-бромпентил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-[1-(5-

гидроксипентил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв., 0.8 г, 1.3 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (710 мг твердое вещество белого цвета, выход 80%).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.7 (m, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.8 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 4.82 (t, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 4.29 (m, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.45 (t, 2 H), 3.18 (m, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.8 (m, 2 H), 1.35 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-[4,32-диметил-28,28-диоксо-22,27-диокса-28λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(5-бромпентил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-пропаноата (1 экв., 0.7 г, 0.99 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (620 мг желтое масло, 93% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.65 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.5 (dd, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 6.9 (dd, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 6.12 (d, 1 H), 4.8 (t, 1 H), 4.7 (t, 2 H), 4.2/3.9 (m, 2 H), 4.15/4 (m, 2 H), 3.9 (m, 2 H), 3.85 (m, 2 H), 3.07 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 2 (m, 2 H), 1.75 (m, 2 H), 1.5/1.4 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 1

С использованием Общей методики 12, исходя из этил-[4,32-диметил-28,28-диоксо-22,27-диокса-28λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]ацетата (1 экв., 0.62 г, 0.92 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (291 мг твердое вещество белого цвета, 55% выход).

Энантиочистые продукты получали хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 1a (E1)

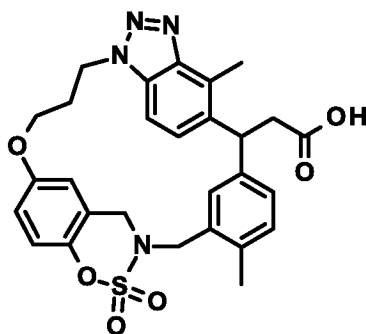
HRMS рассчитано для $C_{30}H_{32}N_4O_6S$: 576.2042; $[M+H]^+$ найдено: 577.2115
($\delta=-0.1$ част. на млн.)

Пример 1b (E2)

5 **HRMS** рассчитано для $C_{30}H_{32}N_4O_6S$: 576.2042; $[M+H]^+$ найдено: 577.2113
($\delta=-0.4$ част. на млн.)

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 11.55 (m, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.5 (d, 2 H), 7.29 (d, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 6.9 (dd, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 6.11 (d, 1 H), 4.8 (t, 1 H), 4.7 (t, 2 H), 4.2/3.9 (2d, 2 H), 4.11/4 (2d, 2 H), 3.9/3.8 (2m, 2 H), 2.92 (2dd, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.99 (m, 2 H), 1.72 (m, 2 H), 1.48/1.38 (2m, 2 H)
10 H)

ПРИМЕР 2: [4,30-Диметил-26,26-диоксо-20,25-диокса-26 λ^6 -тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[19.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{24,28}]гентриаконта-3(31),4,6,9(30),10,12,14,21,23,28-декаен-8-ил]уксусная кислота



15

СТАДИЯ А1: Получение N-[3-(бензилокси)пропил]-3-метил-2-нитроанилина

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 1, исходя из 1-фтор-3-метил-2-нитро-бензола (1 экв., 1.93 ммоль) и 3-бензилоксипропан-1-амин (1.2 экв., 383 мг, 2.32 ммоль) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (375 мг, 64% выход).
20

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 7.37-7.26 (m, 5 H), 7.26 (t, 1 H), 6.77 (d, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 6.47 (t, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 3.51 (t, 2 H), 2.29 (s, 2 H), 2.26 (q, 2 H), 1.83 (m, 2 H)

СТАДИЯ А2: Получение *N*-[3-(бензилокси)пропил]-4-бром-3-метил-2-нитроанилина

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 2, исходя из *N*-[3-(бензилокси)пропил]-3-метил-2-нитроанилина (6.5 г, 22 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (6.54 г, 80% выход).

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.5 (d, 1 Н), 7.3 (m, 5 Н), 6.72 (d, 1 Н), 6.18 (t), 4.45 (s, 2 Н), 3.48 (t, 2 Н), 3.22 (q, 2 Н), 2.25 (s, 3 Н), 1.8 (m, 2 Н)

СТАДИЯ А3: Получение *N*¹-[3-(бензилокси)пропил]-4-бром-3-метилбензол-1,2-диамина

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 3, исходя из *N*-[3-(бензилокси)пропил]-4-бром-3-метил-2-нитроанилина (6.5 г, 17 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (5.4 г, 75% выход).

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.39-7.24 (s, 5 Н), 6.71 (d, 1 Н), 6.26 (d, 1 Н), 4.62-4.54 (m, 3 Н), 4.48 (s, 2 Н), 3.55 (t, 2 Н), 3.08 (q, 2 Н), 2.16 (s, 3 Н), 1.86 (m, 2 Н)

СТАДИЯ А4: Получение 1-[3-(бензилокси)пропил]-5-бром-4-метил-1*H*-бензотриазола

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 4, исходя из *N*¹-[3-(бензилокси)пропил]-4-бром-3-метилбензол-1,2-диамина (5.4 г, 13 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (1.09 г, 23% выход).

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.68/7.65 (d, 2 Н), 7.34-7.2 (m, 5 Н), 4.78 (t, 2 Н), 4.38 (s, 2 Н), 3.41 (t, 2 Н), 2.71 (s, 3 Н), 2.18 (m, 2 Н)

СТАДИЯ А5: Получение этил (2*E*)-3-{1-[3-(бензилокси)пропил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}проп-2-еноата

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 5, исходя из 1-[3-(бензилокси)пропил]-5-бром-4-метил-1*H*-бензотриазола (1.05 г, 2.91 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (1.18 г, 70% выход).

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 1.28 (t, J=7.09 Гц, 2 Н) 2.14 - 2.23 (m, 3 Н) 3.41 (td, J=5.96, 3.00 Гц, 3 Н) 4.22 (q, J=7.17 Гц, 2 Н) 4.36 - 4.41 (m, 3 Н) 4.78 (t, J=6.79 Гц, 3 Н) 6.65 (d, J=15.77 Гц, 1 Н) 7.28 (s, 7 Н) 7.69 (d, J=8.80 Гц, 1 Н) 7.95 - 7.97 (m, 1 Н) 8.03 (d, J=15.89 Гц, 1 Н)

СТАДИЯ 1: Получение этил 3-{1-[3-(бензилокси)пропил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]пропаноата

С использованием Общей методики 6, исходя из этил-(2*E*)-3-{1-[3-(бензилокси)пропил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}проп-2-еноата (1 экв.), и [2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола (1.5 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (желтое масло, 44% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.55 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.25 (m, 6 H), 7.1 (dd, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 4.81 (t, 1 H), 4.81 (t, 1 H), 4.7 (t, 2 H), 4.4 (d+s, 4 H), 3.92 (q, 2 H), 3.4 (t, 2 H), 3.12 (2dd, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.15 (m+s, 5 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-{1-[3-(бензилокси)пропил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-{1-[3-(бензилокси)пропил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]пропаноата (1 экв.), и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2*H*-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-2,2-диола (1.5 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (94% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 0.98 (t, J=7.09 Гц, 3 H) 2.13 (quint, J=6.36 Гц, 2 H) 2.22 (s, 3 H) 2.76 (s, 3 H) 3.17 (dd, J=8.01, 3.36 Гц, 2 H) 3.36 (t, J=6.05 Гц, 2 H) 3.92 (q, J=7.13 Гц, 2 H) 4.21 (s, 2 H) 4.37 (s, 2 H) 4.41 (s, 2 H) 4.68 (t, J=6.79 Гц, 2 H) 4.85 (t, J=8.01 Гц, 1 H) 5.10 (s, 2 H) 6.94 (d, J=2.81 Гц, 1 H) 7.03 - 7.09 (m, 1 H) 7.10 - 7.16 (m, 2 H) 7.16 - 7.31 (m, 7 H) 7.32 - 7.37 (m, 1 H) 7.37 - 7.43 (m, 1 H) 7.44 - 7.47 (m, 1 H) 7.48 (d, J=8.80 Гц, 1 H) 7.53 - 7.59 (m, 1 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-[1-(3-бромпропил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-{1-[3-(бензилокси)пропил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента был получен этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-[1-(3-гидроксипропил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноат (65% выход). Сырой

продукт отреагировал с использованием Общей методики 9, с получением указанного в заголовке соединения (69% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.65 (s, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.1 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.8 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 4.85 (t, 1 H), 4.75 (t, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 4.2 (m, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.48 (t, 2 H), 3.18 (d, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.42 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-[4,30-диметил-26,26-диоксо-20,25-диокса-26λ⁶-тия-1,14,15,16-

тетраазагексацикло[19.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{24,28}]гентриаконта-

3(31),4,6,9(30),10,12,14,21,23,28-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(3-бромпропил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (96% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.54 (d, 1 H), 7.48 (dd, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 6.47 (d, 1 H), 5.2 (d, 1 H), 4.87 (m, 2 H), 4.76 (t, 1 H), 4.36/3.64 (d, 2 H), 4.13/3.44 (d, 2 H), 4.01/3.7 (tt, 2 H), 3.91 (q, 2 H), 3.03 (d, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.47/2.38 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение ПРИМЕРА 2

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [4,30-диметил-26,26-диоксо-20,25-диокса-26λ⁶-тия-1,14,15,16-

тетраазагексацикло[19.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{24,28}]гентриаконта-

3(31),4,6,9(30),10,12,14,21,23,28-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента,

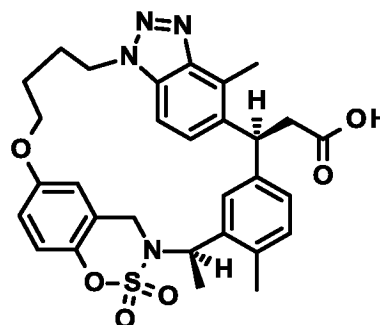
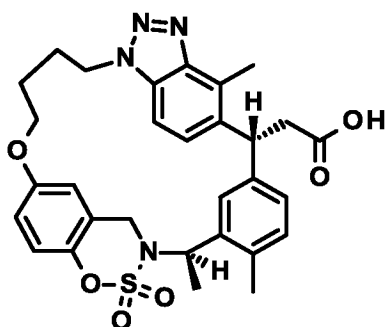
было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 70% выход) в виде рацемического соединения.

HRMS рассчитано для C₂₈H₂₈N₄O₆S: 548.1730; [M+H]⁺ найдено: 549.1805 (δ=0.5 част. на млн.)

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.2 (m, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.4 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 6.43 (d, 1 H), 5.22 (d, 1 H), 4.85 (m, 2 H), 4.75 (t, 1 H), 4.35/3.65 (m, 2 H), 4.15/3.45 (m, 2 H), 4/3.7 (m, 2 H), 2.95 (d, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.4 (m, 2 H), 2.3 (s, 3 H)

ПРИМЕР 3: [(2*R*,8*R*)-2,4,31-Триметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-
 тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-
 3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота и

5 [(2*R*,8*S*)-2,4,31-триметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-
 тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-
 3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



10 СТАДИЯ А1: Получение 4-(3-метил-2-нитроанилино)бутан-1-ола

С использованием Общей методики 1 СТАДИЯ 1, исходя из 1-фтор-3-метил-2-нитро-бензола (1 экв.) и 4-аминобутан-1-ола (3 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (44% выход).

15 ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.28 (t, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 6.4 (t, 1 H), 4.4 (t, 1 H), 3.41 (q, 2 H), 3.2 (q, 2 H), 2.3 (s, 3 H), 1.58 (m, 2 H), 1.48 (m, 2 H)

СТАДИЯ А2: Получение 4-(4-бром-3-метил-2-нитроанилино)бутилацетата

20 С использованием Общей методики 1 СТАДИЯ 2, исходя из 4-(3-метил-2-нитроанилино)бутан-1-ола (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (масло оранжевого цвета, 93% выход).

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.52 (d, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 6.15 (t, 1 H), 4 (t, 2 H), 3.15 (q, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2 (s, 3 H), 1.55 (m, 4 H)

25 СТАДИЯ А3: Получение 4-(2-амино-4-бром-3-метиланилино)бутилацетата

С использованием Общей методики 1 СТАДИЯ 3, исходя из 4-(4-бром-3-метил-2-нитроанилино)бутилацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (72% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 6.7 (d, 1 H), 6.25 (d, 1 H), 5.2-4.5 (мл, 3 H), 4.01 (t, 2 H), 3 (t, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2 (s, 3 H), 1.7-1.5 (m, 4 H)

СТАДИЯ А4: Получение 4-(5-бром-4-метил-1*H*-бензотриазол-1-ил)бутилацетата

5 С использованием Общей методики 1 СТАДИЯ 4, исходя из 4-(2-амино-4-бром-3-метиланилино)бутилацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (масло оранжевого цвета, 49% выход).

HRMS рассчитано для C₁₃H₁₆BrN₃O₂: 325.0426; [M+H]⁺ найдено: 326.0502 (δ=1.0 част. на млн.)

10 **СТАДИЯ А5: Получение 4-(5-бром-4-метил-1*H*-бензотриазол-1-ил)бутан-1-ола**

С использованием Общей методики 1 СТАДИЯ 5, исходя из 4-(5-бром-4-метил-1*H*-бензотриазол-1-ил)бутилацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (масло оранжевого цвета, 85%
15 выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.7 (m, 2 H), 4.75 (t, 2 H), 4.45 (t, 1 H), 3.45 (q, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 1.95 (m, 2 H), 1.4 (m, 2 H)

СТАДИЯ А6: Получение 5-бром-1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазола

20 С использованием Общей методики 1 СТАДИЯ 6, исходя из 4-(5-бром-4-метил-1*H*-бензотриазол-1-ил)бутан-1-ола (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (желтое масло, 74% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.68 (s, 2 H), 7.19 (d, 2 H), 6.88 (d, 2 H), 4.71 (t, 2 H), 4.32 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.39 (t, 2 H), 2.72 (s, 3 H),
25 1.95 (quint, 2 H), 1.48 (quint, 2 H)

СТАДИЯ А7: Получение этил-(2*E*)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноата

С использованием Общей методики 1 СТАДИЯ 7, исходя из 5-бром-1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазола (1 экв.) в качестве
30 реагента, было получено указанное в заголовке соединение (желтое твердое вещество, 74% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.02 (d, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.7 (d, 1 H), 7.19 (d, 2 H), 6.88 (d, 2 H), 6.65 (d, 1 H), 4.71 (t, 2 H), 4.32 (s, 2 H),

4.22 (q, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.39 (t, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 1.95 (m, 2 H), 1.49 (m, 2 H), 1.28 (t, 3 H)

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-{3-[(1*S*)-1-гидроксиэтил]-4-метилфенил}-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-

5 бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 6, исходя из этил-(2*E*)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноата (1 экв.), и (1*S*)-1-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этан-1-ола (2 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в
10 заголовке соединение (желтое масло, 82% выход).

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 0.99 (t, J=7.09 Гц, 3 H) 1.22 (dd, J=8.74, 6.42 Гц, 3 H) 1.42 - 1.53 (m, 2 H) 1.92 (quin, J=7.21 Гц, 2 H) 1.99 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 2.76 (d, J=3.79 Гц, 3 H) 3.09 - 3.16 (m, 2 H) 3.38 (t, J=6.30 Гц, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 3.92 (q, J=7.09 Гц, 2 H) 4.32 (s, 2 H) 4.64 (t, J=6.91 Гц, 2 H) 4.83 (dt, J=7.64, 3.88 Гц, 2 H) 4.92 - 5.01 (m, 1 H) 6.83 - 6.90 (m, 2 H) 6.95 - 7.01 (m, 1 H) 7.02 - 7.08 (m, 1 H) 7.19 (d, J=8.56 Гц, 2 H) 7.40 (d, J=1.71 Гц, 1 H) 7.43 - 7.49 (m, 1 H) 7.55 - 7.60 (m, 1 H)
15

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-(3-{(1*R*)-1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил}-4-метилфенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил) метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата
20

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-{3-[(1*S*)-1-гидроксиэтил]-4-метилфенил}-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1.5 экв.) в качестве реагентов, было
25 получено указанное в заголовке соединение (69% выход).

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 0.93 - 1.01 (m, 3 H) 1.36 - 1.49 (m, 5 H) 1.83 - 1.94 (m, 2 H) 2.28 (s, 3 H) 2.77 (d, J=4.65 Гц, 3 H) 3.17 - 3.24 (m, 2 H) 3.32 - 3.38 (m, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 3.88 - 3.95 (m, 2 H) 4.29 (d, J=2.69 Гц, 2 H) 4.37 - 4.46 (m, 1 H) 4.56 - 4.65 (m, 2 H) 4.82 - 4.91 (m, 1 H) 5.03 - 5.13 (m, 2 H) 5.27 (q, J=6.77 Гц, 1 H) 6.80 - 6.91 (m, 3 H) 6.95 - 7.07 (m, 2 H) 7.07 - 7.15 (m, 2 H) 7.18 (d, J=8.44 Гц, 2 H) 7.30 - 7.48 (m, 6 H)
30

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-[1-(4-гидоксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{(1*R*)-1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил}-4-метилфенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (79% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 1.00 (q, J=7.01 Гц, 3 H) 1.29 - 1.39 (m, 2 H) 1.39 - 1.46 (m, 3 H) 1.85 - 1.96 (m, 2 H) 2.28 (s, 3 H) 2.77 (s, 3 H) 3.22 (d, J=7.83 Гц, 2 H) 3.35 - 3.41 (m, 3 H) 3.94 (qd, J=7.11, 2.02 Гц, 2 H) 4.23 - 4.36 (m, 1 H) 4.37 (s, 1 H) 4.41 (t, J=5.14 Гц, 1 H) 4.65 (t, J=7.03 Гц, 2 H) 4.78 - 4.95 (m, 1 H) 5.26 (q, J=6.64 Гц, 1 H) 6.53 - 6.62 (m, 1 H) 6.69 - 6.76 (m, 1 H) 6.79 - 6.84 (m, 1 H) 6.88 - 6.94 (m, 1 H) 7.05 - 7.15 (m, 3 H) 7.47 (d, J=10.64 Гц, 1 H) 9.57 - 9.72 (m, 1 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (бесцветное твердое вещество, 91% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.63/9.62 (2s, 1 H), 7.64/7.59 (4d, 2 H), 7.48/7.45 (2s, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 6.91 (d, 1 H), 6.73 (m, 1 H), 6.6/6.56 (2d, 1 H), 5.26 (m, 1 H), 4.88 (m, 1 H), 4.69 (t, 2 H), 4.37/4.31 (s+m, 2 H), 3.94 (2q, 2 H), 3.54 (t, 2 H), 3.23 (dl, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 1.99 (quint, 2 H), 1.77 (quint, 2 H), 1.43/1.41 (2d, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-[(2*R*)-2,4,31-триметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве

реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 91% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 1.03 (td, J=7.09, 3.30 Гц, 9 H) 1.23 - 1.30 (m, 7 H) 1.33 - 1.94 (m, 12 H) 2.25 - 2.35 (m, 11 H) 2.67 (s, 6 H) 2.96 - 3.15 (m, 5 H) 3.34 - 3.53 (m, 9 H) 3.62 - 3.75 (m, 4 H) 3.88 - 3.98 (m, 5 H) 3.99 - 4.11 (m, 4 H) 4.70 - 4.85 (m, 10 H) 4.92 (t, J=7.95 Гц, 2 H) 5.18 - 5.31 (m, 2 H) 5.72 (d, J=2.81 Гц, 1 H) 5.89 (br. s., 1 H) 6.74 - 6.78 (m, 1 H) 6.88 - 6.98 (m, 2 H) 7.17 (s, 1 H) 7.31 (d, J=8.07 Гц, 1 H) 7.44 (d, J=7.58 Гц, 2 H) 7.75 (d, J=8.68 Гц, 1 H) 7.89 (d, J=8.68 Гц, 1 H)

Диастереочистые конечные промежуточные продукты получали хроматографическим разделением на хиральной колонке.

СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 3

С использованием Общей методики 12, исходя из этил-[(2*R*,8*R*)-2,4,31-триметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) или этил-[(2*R*,8*S*)-2,4,31-триметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}] дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагентов, были получены указанные в заголовке соединения (34% - 78% выходы соответственно).

Пример 3a (2*R*,8*R*)

HRMS рассчитано для C₃₀H₃₂N₄O₆S: 576.2042; [M+H]⁺ найдено: 577.2119 (δ=0.6 част. на млн.)

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.21 (m, 1 H), 7.7 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 7.1 (d, 1 H), 6.9 (d, 1 H), 6.7 (m, 2 H), 5.89 (m, 1 H), 5.21 (q, 1 H), 4.9 (t, 1 H), 4.73 (m, 2 H), 4.05/3.48 (m, 2 H), 3.7 (m, 2 H), 3.25/2.89 (2dd, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 2.3 (s, 3 H), 2.2/2 (2m, 2 H), 1.61/1.29 (2m, 2 H), 1.1 (d, 3 H)

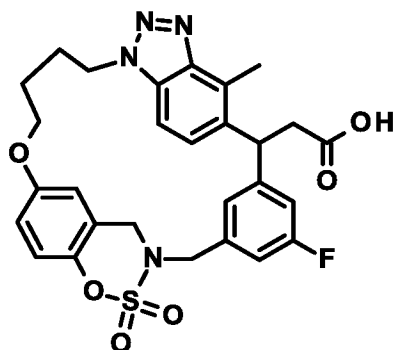
Пример 3b (2*R*,8*S*)

HRMS рассчитано для C₃₀H₃₂N₄O₆S: 576.2042; [M+H]⁺ найдено: 577.2118 (δ=0.5 част. на млн.)

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.5-11.8 (m, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.78 (dd, 1 H), 5.69 (d, 1 H), 5.25 (q, 1 H), 4.82-4.67 (m, 2 H), 4.78 (t, 1 H), 4.01/3.4 (m, 2 H),

3.68/3.47 (m, 2 H), 3.19/2.99 (2dd, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.23-2 (2m, 2 H), 1.92-1.68 (2m, 2 H), 1.23 (d, 3 H)

ПРИМЕР 4: [5-Фтор-31-метил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



СТАДИЯ 1: Получение этил-3-[3-фтор-5-(гидроксиметил)фенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 6, исходя из этил (2*E*)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноата (1 экв.) и [3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанол (1.5 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (желтое масло, 30% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.2 (d, 2 H), 7.1-6.9 (m, 3 H), 6.88 (d, 2 H), 5.22 (t, 1 H), 4.85 (t, 1 H), 4.62 (t, 2 H), 4.41 (d, 2 H), 4.3 (s, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.39 (t, 2 H), 3.18 (m, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.5 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-5-фторфенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-[3-фтор-5-(гидроксиметил)фенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1.1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (64% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.4-7.3 (m, 5 H), 7.2-7 (m, 3 H), 7.18 (d, 2 H), 7-6.9 (m, 3 H), 6.85 (d, 2 H), 5.05 (s, 2

H), 4.87 (t, 1 H), 4.62 (s+t, 4 H), 4.3 (s, 4 H), 3.92 (q, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.38 (t, 2 H), 3.18 (d, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 1.92 (m, 2 H), 1.5 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-{3-фтор-5-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]фенил}-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-5-фторфенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (96% выход).

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 9.6/4.4 (s+t, 2 H), 7.62 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.1 (dd, 1 H), 7.02 (dd, 1 H), 6.81 (d, 1 H), 6.7 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 4.85 (t, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.4 (q, 2 H), 3.2 (d, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.38 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-фтор-5-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил] фенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-{3-фтор-5-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]фенил}-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (выход 66%).

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 9.6 (s, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.2 (t, 1 H), 7.13/7 (2dt, 2 H), 6.88 (d, 1 H), 6.7 (dd, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 4.87 (t, 1 H), 4.69 (t, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.52 (t, 2 H), 3.19 (d, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 1.99 (m, 2 H), 1.78 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-[5-фтор-31-метил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-фтор-5-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]фенил}-пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 72% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.59 (d, 1 H), 7.4/7.06 (2m, 2 H), 7.32 (d, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 6.74 (m, 1 H), 6.69 (dd, 1 H), 6 (d, 1 H), 4.87-4.67 (m, 3 H), 4.15/4.05 (2dd, 4 H), 3.93 (m, 2 H), 3.67/3.37 (2m, 2 H), 3.27/3.11 (2m, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.18/1.96 (2m, 2 H), 1.68/1.45 (2m, 2 H), 1.01 (t, 3 H)

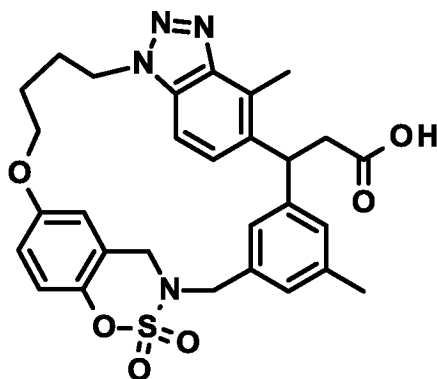
5 СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 4

С использованием Общей методики 12, исходя из этил-[5-фтор-31-метил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке
10 соединение (твердое вещество белого цвета, 98% выход).

HRMS рассчитано для C₂₈H₂₇FN₄O₆S: 566.1635; [M+H]⁺ найдено: 567.1710 (δ=0.3 част. на млн.)

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.19 (m, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.4/7.06 (2m, 2 H), 7.3 (d, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 6.71 (m, 1 H), 6.69 (dd, 1 H), 6 (d, 1
15 H), 4.87-4.67 (m, 3 H), 4.14/4.04 (2dd, 4 H), 3.68/3.38 (2m, 2 H), 3.17/2.91 (2m, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.19/1.97 (2m, 2 H), 1.69/1.46 (2m, 2 H)

ПРИМЕР 5: [5,31-Диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



20

СТАДИЯ В1: Получение [3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола

С использованием Общей методики 3, исходя из (3-бром-5-
25 метилфенил)метанола (1 экв., 2.01 г, 10 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (1.13 г, 45% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 7.44/7.35/7.23 (3tf, 3 H), 5.12 (t, 1 H), 4.46 (d, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.28 (s, 12 H)

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-[3-(гидроксиметил)-5-метилфенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 6, исходя из этил-(2*E*)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноата (1 экв.) и [3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола (2 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (68% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 7.58 (d, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.2 (d, 2 H), 7.04/7/6.93 (3sl, 3 H), 6.87 (d, 2 H), 5.05 (t, 1 H), 4.82 (t, 1 H), 4.64 (t, 2 H), 4.39 (d, 2 H), 4.32 (s, 2 H), 3.92 (qd, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.38 (t, 2 H), 3.13 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.92 (m, 2 H), 1.48 (m, 2 H), 0.99 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-5-метилфенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-[3-(гидроксиметил)-5-метилфенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1.5 экв.) в качестве реагентов было получено указанное в заголовке соединение (86% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 7.57 (d, 1 H), 7.45-7.3 (m, 5 H), 7.45 (d, 1 H), 7.18 (d, 2 H), 7.14/7.07/6.98 (3tf, 3 H), 7.03/7/6.94 (dd+d+d, 3 H), 6.86 (d, 2 H), 5.05 (s, 2 H), 4.82 (t, 1 H), 4.63 (t, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 4.31 (s, 2 H), 4.23 (s, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.36 (t, 2 H), 3.12 (d, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.91 (m, 2 H), 1.47 (m, 2 H), 0.98 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-[1-(4-гидоксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-5-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-5-метилфенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-

бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (99% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.63 (m, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.15/7.08/6.99 (3tf, 3 H), 6.91 (d, 1 H), 6.73 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 4.83 (t, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.5/4.22 (2s, 4 H), 3.94 (q, 2 H), 3.39 (t, 2 H), 3.14 (d, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 1.91 (m, 2 H), 1.37 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-5-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-[1-(4-гидроксibuтил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-5-метилфенил}-пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (78% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.61 (m, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.14/7.07/6.98 (3tf, 3 H), 6.9 (d, 1 H), 6.73 (dd, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 4.82 (t, 1 H), 4.69 (t, 2 H), 4.49/4.2 (2s, 4 H), 3.93 (q, 2 H), 3.54 (t, 2 H), 3.14 (d, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.99 (m, 2 H), 1.77 (m, 2 H), 0.99 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-[5,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-5-метилфенил}-пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (98% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.34/7.09/6.58 (3m, 3 H), 6.93 (d, 1 H), 6.73 (dd, 1 H), 5.98 (d, 1 H), 4.84-4.66 (2m, 3 H), 4.03/3.98 (2s, 4 H), 3.93 (m, 2 H), 3.68/3.45 (2m, 2 H), 3.21/3.09 (2m, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.19/1.99 (2m, 2 H), 1.68/1.48 (2m, 2 H), 1.01 (t, 3 H)

СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 5

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [5,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-

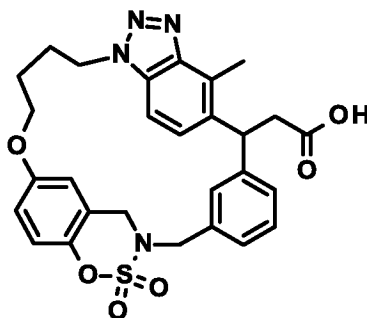
3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетат (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 50% выход).

HRMS рассчитано для $C_{29}H_{30}N_4O_6S$: 562.1886; $[M+H]^+$ найдено: 563.1963

5 ($\delta=0.7$ част. на млн.)

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 12.15 (m, 1 H), 7.6 (d, 1 H), 7.34/7.09/6.57 (3sl, 3 H), 7.33 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.73 (dd, 1 H), 5.98 (d, 1 H), 4.85-4.67 (2m, 3 H), 4.03/3.98 (2s, 4 H), 3.68/3.45 (2m, 2 H), 3.11/2.97 (2m, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.19/1.99 (2m, 2 H), 1.71/1.47 (2m, 2 H)

10 **ПРИМЕР 6:** [31-Метил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



15 **СТАДИЯ 1: Получение этил-3-[3-(гидроксиметил)фенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил) метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата**

С использованием Общей методики 6, исходя из этил-(2*E*)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноата (1 экв.) и [3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола (2 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (75%
20 выход).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 7.58 (d, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.26-7.1 (m, 4 H), 7.2 (d, 2 H), 6.88 (d, 2 H), 5.09 (t, 1 H), 4.86 (t, 1 H), 4.64 (t, 2 H), 4.42 (d, 2 H), 4.32 (s, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.38 (t, 2 H), 3.18/3.13 (2dd, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 1.92 (m, 2 H), 1.48 (m, 2 H), 0.99 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]фенил}пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-[3-(гидроксиметил)фенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1.5 экв.) в качестве реагентов, был получен этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}фенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноат. Сырой продукт использовали без дальнейшей очистки с использованием Общей методики 8. Было получено указанное в заголовке соединение (77% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.61 (m, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.28-7.14 (m, 3 H), 6.89 (d, 1 H), 6.72 (dd, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 4.86 (t, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.51/4.26 (2s, 4 H), 4.41 (t, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.38 (q, 2 H), 3.16 (d, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.37 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]фенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]фенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (99% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.61 (m, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.25-7.14 (m, 3 H), 7.22 (m, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 6.72 (dd, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 4.88 (t, 1 H), 4.7 (t, 2 H), 4.5/4.26 (2s, 4 H), 3.91 (q, 2 H), 3.52 (t, 2 H), 3.16 (d, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2 (m, 2 H), 1.78 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-[31-метил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]фенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (78% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.4 (t, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.81 (sl, 1 H), 6.7 (dd, 1 H), 6 (d, 1 H), 4.8/4.71 (2m, 2 H), 4.8 (m, 1 H), 4.11/4 (2s, 4 H), 3.92 (q, 2 H), 3.7/3.4 (2m, 2 H), 3.2/3.1 (2dd, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.2/2 (2m, 2 H), 1.7/1.5 (2m, 2 H), 1 (t, 3 H)

5 СТАДИЯ 5: Получение ПРИМЕРА 6

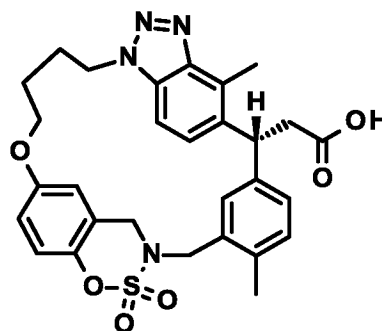
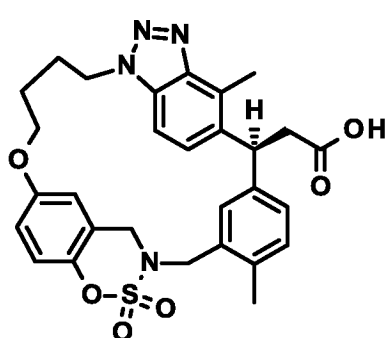
С использованием Общей методики 12, исходя из этил-[31-метил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 21% выход).

HRMS рассчитано для C₂₈H₂₈N₄O₆S: 548.1730; [M+H]⁺ найдено: 549.1809 (δ=1.2 част. на млн.)

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 7.58 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.41 (t, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 6.8 (sl, 1 H), 6.72 (dd, 1 H), 5.98 (d, 1 H), 4.8/4.72 (2m, 2 H), 4.8 (m, 1 H), 4.1 (s, 2 H), 4 (s, 2 H), 3.68/3.4 (2m, 2 H), 3.12/3 (2dd, 2 H), 2.7 (s, 3 H), 2.2/1.98 (2m, 2 H), 1.7/1.48 (2m, 2 H)

ПРИМЕР 7: [(8*S*)-4,31-Диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота и

[(8*R*)-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



СТАДИЯ А1: Получение *N*-[4-(бензилокси)бутил]-4-бром-3-метил-2-нитроанилина

Смесь 4-бром-3-метил-2-нитро-анилина (1 экв., 10 г, 43 ммоль), NaOH (1.2 экв., 2.1 г, 52 ммоль) и ацетона (2 мл/ммоль, 87 мл) нагревали до 65 °С в течение 5 15 мин. 4-Бромбутоксиметилбензол (1.2 экв.) добавляли к смеси в течение 5 мин. Смесь перемешивали при 65°С в течение 72 ч. После завершения реакции, смесь гасили посредством 400 мл воды. Смесь экстрагировали посредством 3x150 мл EtOAc. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали досуха с получением сырого продукта, который очищали 10 нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-DCM (20:80) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (6,5 г, масло оранжевого цвета, 38% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 7.5 (d, 1 H), 7.3 (m, 5 H), 6.7 (d, 1 H), 6.15 (t, 1 H), 4.4 (s, 2 H), 3.45 (t, 2 H), 3.1 (q, 2 H), 2.2 (s, 3 H), 1.6 (m, 4 15 H)

СТАДИЯ А2: Получение *N*¹-[4-(бензилокси)бутил]-4-бром-3-метилбензол-1,2-диамина

К раствору *N*-[4-(бензилокси)бутил]-4-бром-3-метил-2-нитроанилина (1 20 экв., 6.1 г, 16 ммоль) в EtOH (4 мл/ммоль, 62 мл) дигидрат дихлорида олова(II) (4 экв., 13 г, 62 ммоль) добавляли при КТ. Реакционную смесь нагревали до 70 °С и перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. После завершения реакции 5N водн. NaOH раствор (40 мл), затем 160 мл EtOAc добавляли. Смесь фильтровали, маточный раствор отделяли. Органический слой сушили над 25 безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали досуха с получением сырого продукта, который очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием вода-MeCN в качестве элюента (4 г, 71% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 7.35-7.25 (m, 5 H), 6.7 (d, 1 H), 6.22 (d, 1 H), 4.6 (s, 2 H), 4.52 (t, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 3.49 (t, 2 H), 3 (q, 2 H), 30 2.15 (s, 3 H), 1.65 (m, 4 H)

СТАДИЯ А3: Получение 1-[4-(бензилокси)бутил]-5-бром-4-метил-1*H*-бензотриазола

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 4, исходя из *N*¹-[4-(бензилокси)бутил]-4-бром-3-метилбензол-1,2-диамина (1 экв.) в качестве

реагента, было получено указанное в заголовке соединение (масло оранжевого цвета, 79% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.68 (s, 2 H), 7.3-7.2 (m, 5 H), 4.7 (t, 2 H), 4.4 (s, 2 H), 3.42 (t, 2 H), 2.7 (s, 3 H), 1.98 (m, 2 H), 1.5 (m, 2 H)

5 **СТАДИЯ А4: Получение этил-(2E)-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}проп-2-еноата**

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 5, исходя из 1-[4-(бензилокси)бутил]-5-бром-4-метил-1H-бензотриазола (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (масло черного цвета, 96% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8 (d, 1 H), 7.9 (d, 1 H), 7.7 (d, 1 H), 7.35-7.2 (m, 5 H), 6.65 (d, 1 H), 4.72 (t, 2 H), 4.4 (s, 2 H), 4.2 (q, 2 H), 3.45 (t, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 1.95 (quint, 2 H), 1.52 (quint, 2 H), 1.3 (t, 3 H)

15 **СТАДИЯ 1: Получение этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}-3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]пропаноата**

С использованием Общей методики 6, исходя из этил-(2E)-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}проп-2-еноата (1 экв.) и [2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола (1.5 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (49% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.35-7.2 (m, 6 H), 7.1 (dd, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 4.99 (t, 1 H), 4.82 (t, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.4 (d+s, 4 H), 3.91 (q, 2 H), 3.45 (t, 2 H), 3.15 (d, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.95 (m, 2 H), 1.5 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

25 **СТАДИЯ 2: Получение этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}-3-(3-{6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]метил}-4-метилфенил)пропаноата**

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}-3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-дион (2.2 экв.) в качестве реагентов было получено указанное в заголовке соединение (60% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.58 (d, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.45-7.2 (m, 13 H), 7.15 (d, 1 H), 7.05 (dd, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 5.1 (s, 2 H), 4.85 (t, 1

H), 4.65 (t, 2 H), 4.45/4.4 (2s, 4 H), 4.22 (s, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.42 (t, 2 H), 3.15 (m, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.2 (s, 3 H), 1.92 (m, 2 H), 1.48 (m, 2 H), 1.2 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-[1-(4-гидроксibuтил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, колич.).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.62 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7 (s, 1 H), 6.8 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 4.85 (t, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.4 (m, 1 H), 4.4 (s, 2 H), 4.2 (m, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.38 (tl, 2 H), 3.15 (m, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.35 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-[1-(4-гидроксibuтил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (73% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.68 (s, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 4.84 (t, 1 H), 4.69 (t, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 4.2 (m, 2 H), 3.94 (q, 2 H), 3.54 (t, 2 H), 3.19 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.99 (quint, 2 H), 1.77 (quint, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-[4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диоксо-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве

реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 79% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.7 (d, 1 H), 7.5 (dd, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.8 (dd, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 5.85 (d, 1 H), 4.8 (m, 3 H), 4.1/3.95 (m, 2 H), 4/3.8 (m, 2 H), 3.9 (m, 2 H), 3.7/3.45 (m, 2 H), 3.15/3.08 (m, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.2/2 (m, 2 H), 1.8/1.6 (m, 2 H), 1.02 (t, 3 H)

СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 7

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло
[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетат (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 93% выход).

Энантиочистые конечные продукты или конечные промежуточные продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 7a (8S)

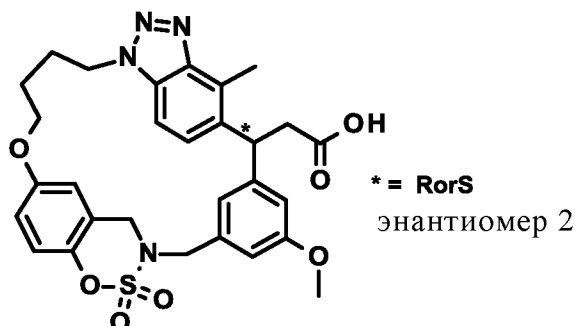
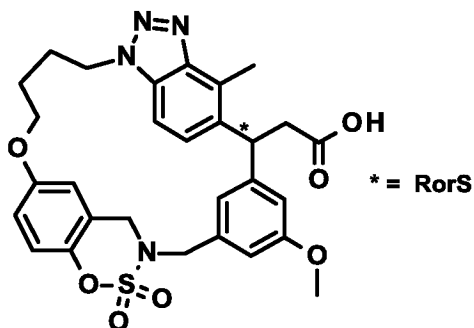
HRMS рассчитано для C₂₉H₃₀N₄O₆S: 562.1886; [M+H]⁺ найдено: 563.1962 (δ=0.6 част. на млн.)

Пример 7b (8R)

HRMS рассчитано для C₂₉H₃₀N₄O₆S: 562.1886; [M+H]⁺ найдено: 563.1962 (δ=0.6 част. на млн.)

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.12 (m, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.8 (dd, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 5.85 (d, 1 H), 4.75 (m, 3 H), 4.11-3.92 (d, 2 H), 4-3.85 (d, 2 H), 3.62/3.4 (m, 2 H), 3.05/2.95 (dd, 2 H), 2.65/2.31 (s, 6 H), 2.2/2.08 (m, 2 H), 1.8/1.65 (m, 2 H)

ПРИМЕР 8: [5-Метокси-31-метил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



5

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-[3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)пропаноата

10

С использованием Общей методики 6, исходя из этил-(2E)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноата (1 экв.) и [3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанол (1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (желтое масло, 30% выход).

15

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.59 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.2 (d, 2 H), 6.88 (d, 2 H), 6.3-6.15 (3sl, 3 H), 5.1 (t, 1 H), 4.81 (t, 1 H), 4.62 (t, 2 H), 4.4 (d, 2 H), 4.3 (s, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.71 (s, 6 H), 3.39 (t, 2 H), 3.12 (m, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 1.92 (m, 2 H), 1.5 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

20

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2H-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]метил}-5-метоксифенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-[3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2H-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1.1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (88% выход).

25

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.72-7.3 (m, 5 H), 7.58 (d, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.2 (d, 2 H), 7-6.9 (m, 3 H), 6.91/6.8/6.72 (3d, 3 H), 6.87 (d, 2 H), 5.05 (s, 2 H), 4.81 (t, 1 H), 4.62 (t, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 4.3/4.23 (2s, 4 H), 3.91 (q, 2 H), 3.7 (2s, 6 H), 3.35 (t, 2 H), 3.12 (d, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.48 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-[1-(4-гидроксibuтил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-5-метоксифенил}пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]метил}-5-метоксифенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 96% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.6/4.4 (s+t, 2 H), 7.6 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 6.9 (d, 1 H), 6.8/6.72/6.6 (3sl, 3 H), 6.71 (dd, 1 H), 4.81 (t, 1 H), 4.62 (t, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 4.21 (s, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.7 (s, 3 H), 3.4 (q, 2 H), 3.17 (d, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.38 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-5-метоксифенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-[1-(4-гидроксibuтил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-5-метоксифенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 82% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.61 (m, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 6.91/6.81 (2sl, 2 H), 6.88 (d, 1 H), 6.73 (sl, 1 H), 6.71 (dd, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 4.82 (t, 1 H), 4.69 (t, 2 H), 4.51/4.21 (2s, 4 H), 3.93 (q, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.54 (t, 2 H), 3.15 (d, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 1.99 (m, 2 H), 1.78 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-[5-метокси-31-метил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-

бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-5-метоксифенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (95% выход).

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.09/6.78/6.37 (3sl, 3 H), 6.93 (d, 1 H), 6.71 (dd, 1 H), 5.98 (d, 1 H), 4.85-4.67 (m, 3 H), 4.12-3.9 (2dd, 4 H), 3.94 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.52/3.42 (2m, 2 H), 3.2/3.08 (2dd, 2 H), 2.72 (s, 3 H), 2.19/1.98 (2m, 2 H), 1.68/1.48 (2m, 2 H), 1.02 (t, 3 H)

СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 8

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [5-метокси-31-метил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}] дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 28% выход).

Энантиочистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 8a (E1)

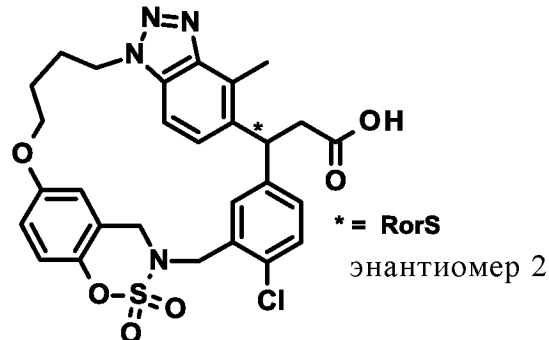
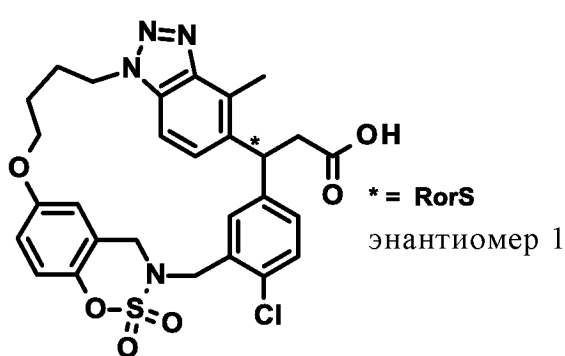
HRMS рассчитано для C₂₉H₃₀N₄O₇S: 578.1835; [M+H]⁺ найдено: 579.1911 (δ=0.5 част. на млн.)

Пример 8b (E2)

HRMS рассчитано для C₂₉H₃₀N₄O₇S: 578.1835; [M+H]⁺ найдено: 579.1912 (δ=0.7 част. на млн.)

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 12.15 (m, 1 H), 7.6 (d, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.31 (2dd, 4 H), 7.1/6.8/6.38 (3sl, 3 H), 6.95 (d, 1 H), 6.71 (dd, 1 H), 5.98 (d, 1 H), 4.85-4.67 (m, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.68/3.41 (2m, 2 H), 3.1/2.98 (2dd, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.19/1.98 (2m, 2 H), 1.68/1.48 (2m, 2 H)

ПРИМЕР 9: [4-Хлор-31-метил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



5

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-[4-хлор-3-(гидроксиметил)фенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

10 С использованием Общей методики 6, исходя из этил-(2*E*)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноата (1 экв.) и [2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола (2 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (желтое масло, 83% выход).

15 ¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 7.22 (dd, 1 H), 7.19 (d, 2 H), 6.88 (d, 2 H), 5.3 (t, 1 H), 4.89 (t, 1 H), 4.63 (t, 2 H), 4.49 (d, 2 H), 4.3 (s, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.39 (t, 2 H), 3.17 (m, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 1.91 (m, 2 H), 1.49 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

20 **СТАДИЯ 2:** Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-хлорфенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

25 С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-[4-хлор-3-(гидроксиметил)фенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2*H*-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1.5 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (92% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.5-7.3 (m, 8 H), 7.49 (d, 1 H), 7.18 (d, 2 H), 7.09 (d, 1 H), 7.04 (dd, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 6.86 (d, 2 H), 5.09 (s, 2 H), 4.89 (t, 1 H), 4.63 (t, 2 H), 4.56/4.34 (2s, 4 H), 4.3 (s, 2 H), 3.94 (q, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.36 (t, 2 H), 3.2 (2ddd, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.46 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-{4-хлор-3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]фенил}-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-хлорфенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (77% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.68 (m, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.39 (dd, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.77 (dd, 1 H), 6.63 (d, 1 H), 4.89 (t, 1 H), 4.66 (t, 2 H), 4.51/4.33 (2s, 4 H), 4.41 (t, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.38 (q, 2 H), 3.23/3.17 (2dd, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 1.91 (m, 2 H), 1.37 (m, 2 H), 1.01 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{4-хлор-3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]фенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-{4-хлор-3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]фенил}-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (79% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.67 (s), 7.66 (d, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.32 (dd, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.77 (dd, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 4.89 (t, 1 H), 4.7 (t, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 4.33 (s, 2 H), 3.95 (q, d H), 3.55 (t, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2 (m, 2 H), 1.78 (m, 2 H), 1.01 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-[4-хлор-31-метил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{4-хлор-3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-

бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]фенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (97% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.69 (d, 1 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.8 (dd, 1 H), 6.8 (d, 1 H), 5.86 (d, 1 H), 4.82 (m, 2 H), 4.79 (m, 1 H), 4.24/4.05 (dd, 2 H), 4.01/3.84 (dd, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.67/3.47 (2m, 2 H), 3.21/3.08 (2dd, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.2/2.05 (2m, 2 H), 1.8/1.64 (2m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 9

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [4-хлор-31-метил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 56% выход).

Энантиоочищенные продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 9a (E1)

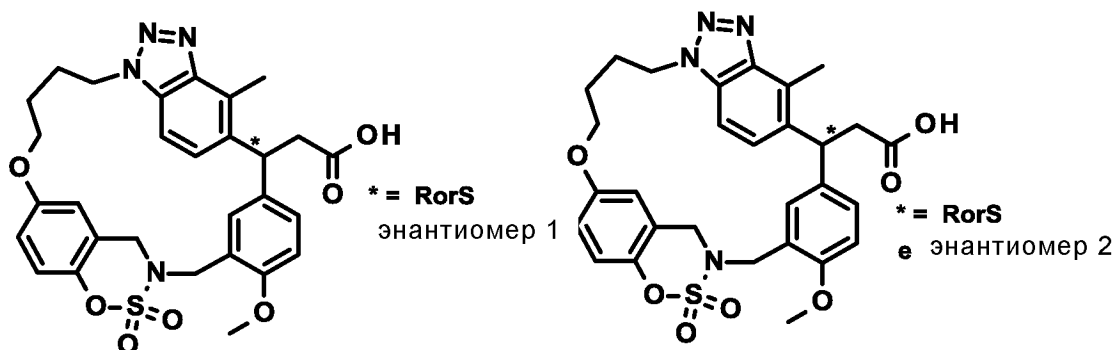
HRMS рассчитано для C₂₈H₂₇ClN₄O₆S: 582.1340; [M+H]⁺ найдено: 583.1418 (δ=0.9 част. на млн.)

Пример 9b (E2)

HRMS рассчитано для C₂₈H₂₇ClN₄O₆S: 582.1340; [M+H]⁺ найдено: 583.1417 (δ=0.8 част. на млн.)

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 12.28 (m, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 5.85 (d, 1 H), 4.84-4.7 (m, 1 H), 4.8 (t, 2 H), 4.23/4.05 (dd, 2 H), 4/3.83 (dd, 2 H), 3.67/3.45 (2m, 2 H), 3.09/2.96 (2dd, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.2/2.08 (2m, 2 H), 1.82/1.63 (2m, 2 H)

ПРИМЕР 10: [4-Метокси-31-метил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



5

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-[3-(гидроксиметил)-4-метоксифенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

10 С использованием Общей методики 6, исходя из этил-(2*E*)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноата (1 экв.) и [2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола (1.4 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (желтое масло, 68% выход).

15 ¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.2 (d, 2 H), 7.19 (dd, 1 H), 6.9 (d, 2 H), 6.82 (d, 1 H), 4.9 (t, 1 H), 4.82 (t, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.41 (d, 2 H), 4.31 (s, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.71 (2s, 6 H), 3.4 (t, 2 H), 3.12 (dd, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 1.91 (m, 2 H), 1.5 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

20 **СТАДИЯ 2: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метоксифенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата**

25 С использованием Общей методики 7, исходя из 3-[3-(гидроксиметил)-4-метоксифенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноат (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2*H*-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-2,2-дион (1.1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (79% выход).

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.45-7.3 (m, 5 H), 7.28 (d, 1 H), 7.21 (dd, 1 H), 7.18 (d, 2 H), 7-6.9 (m, 3 H), 6.85 (d,

3 H), 5.08 (s, 2 H), 4.8 (t, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 4.31 (s, 2 H), 4.2 (s, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.72/3.65 (2s, 6 H), 3.38 (t, 2 H), 3.12 (d, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.45 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метоксифенил}пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]метил}-4-метоксифенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 81% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.6/4.41 (s+t, 2 H), 7.65 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.21 (dd, 1 H), 6.9 (d, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 6.71 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 4.82 (t, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.5 (s, 2 H), 4.2 (s, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.7 (s, 3 H), 3.4 (q, 2 H), 3.15 (d, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 1.91 (m, 2 H), 1.38 (m, 2 H), 1.02 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метоксифенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метоксифенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 69% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.6 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.22 (dd, 1 H), 6.9 (d, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 6.71 (dd, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 4.85 (t, 1 H), 4.7 (t, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 4.21 (s, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.7 (s, 3 H), 3.55 (t, 2 H), 3.15 (d, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2 (m, 2 H), 1.8 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-[4-метокси-31-метил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-

бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метоксифенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (70% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.69 (d, 1 H), 7.55 (dd, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.78 (dd, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 5.8 (d, 1 H), 4.78 (m, 3 H), 4.12/3.92 (2d, 2 H), 4.02/3.8 (2d, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.61/3.4 (2m, 2 H), 3.12/3.02 (2dd, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.2/2.1 (2m, 2 H), 1.8/1.62 (2m, 2 H), 1.02 (t, 3 H)

СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 10

С использованием Общей методики 12, исходя из этил-[4-метокси-31-метил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 88% выход).

Энантиочистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 10a (E1)

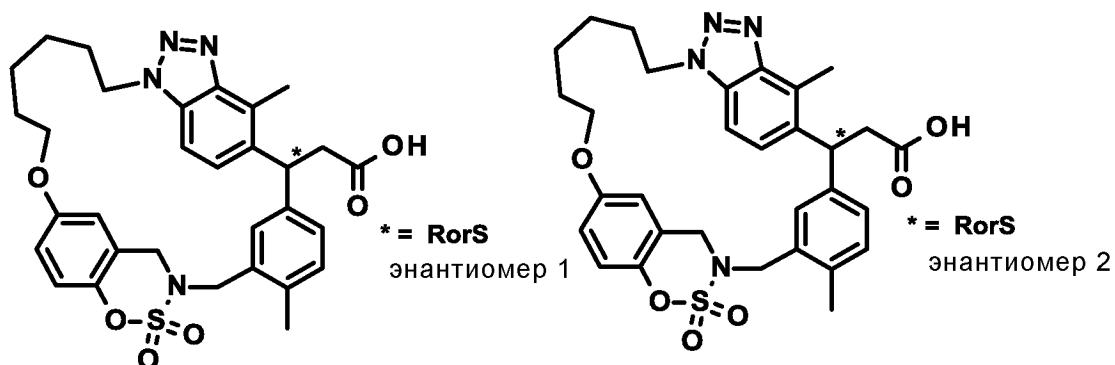
HRMS рассчитано для C₂₉H₃₀N₄O₇S: 578.1835; [M+H]⁺ найдено: 579.1911 (δ=0.5 част. на млн.)

Пример 10b (E2)

HRMS рассчитано для C₂₉H₃₀N₄O₇S: 578.1835; [M+H]⁺ найдено: 579.1911 (δ=0.5 част. на млн.)

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 12.15 (m, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.55 (dd, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.78 (dd, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 5.79 (d, 1 H), 4.75 (m, 3 H), 4.12/3.92 (2d, 2 H), 4.02/3.8 (2d, 2 H), 3.8 (s, 3 H), 3.61/3.4 (2m, 2 H), 3.12/2.95 (2dd, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.2/2.1 (2m, 2 H), 1.8/1.62 (2m, 2 H)

ПРИМЕР 11: [4,33-Диметил-29,29-диоксо-23,28-диокса-29λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[22.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{27,31}]тетратриаконта-3(34),4,6,9(33),10,12,14,24,26,31-декаен-8-ил]уксусная кислота



5

СТАДИЯ А1: Получение *N*-[6-(бензилокси)гексил]-3-метил-2-нитроанилина

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 1, исходя из 1-фтор-3-метил-2-нитробензола (1 экв.) и 6-бензилоксигексан-1-амин (1.2 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (53% выход).

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.35-7.2 (m, 6 H), 6.78 (d, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 6.39 (t, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 3.41 (t, 2 H), 3.15 (q, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.55 (m, 4 H), 1.32 (m, 4 H)

СТАДИЯ А2: Получение *N*-[6-(бензилокси)гексил]-4-бром-3-метил-2-нитроанилина

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 2, исходя из *N*-[6-(бензилокси)гексил]-3-метил-2-нитроанилин (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (99% выход).

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.5 (d, 1 H), 7.3 (m, 5 H), 6.7 (d, 1 H), 6.12 (t), 4.43 (s, 2 H), 3.4 (t, 2 H), 3.1 (q, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.53/1.34 (2m, 8 H)

СТАДИЯ А3: Получение *N*¹-[6-(бензилокси)гексил]-4-бром-3-метилбензол-1,2-диамина

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 3, исходя из *N*-[6-(бензилокси)гексил]-4-бром-3-метил-2-нитроанилин (1 экв., 25.3 ммоль) в

25

качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (67% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.3 (m, 5 H), 6.7 (d, 1 H), 6.23 (d, 1 H), 4.59 (sl, 2 H), 4.51 (t, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 3.42 (t, 2 H), 2.96 (q, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.56 (m, 4 H), 1.37 (m, 4 H)

СТАДИЯ А4: Получение 1-[6-(бензилокси)гексил]-5-бром-4-метил-1H-бензотриазола

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 4, исходя из N¹-[6-(бензилокси)гексил]-4-бром-3-метилбензол-1,2-диамина (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (28% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.68 (2d, 2 H), 7.35-7.2 (m, 5 H), 4.68 (t, 2 H), 4.4 (s, 2 H), 3.39 (t, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.5 (m, 2 H), 1.32 (m, 2 H), 1.22 (m, 2 H)

СТАДИЯ А5: Получение этил-(2E)-3-{1-[6-(бензилокси)гексил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}проп-2-еноата

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 5, исходя из 1-[6-(бензилокси)гексил]-5-бром-4-метил-1H-бензотриазола (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (22% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8 (dJ=16Hz, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.7 (d, 1 H), 7.32-7.22 (m, 5 H), 6.62 (d, 1 H), 4.69 (t, 2 H), 4.4 (s, 2 H), 4.2 (q, 2 H), 3.38 (t, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.5 (m, 2 H), 1.35-1.2 (m, 4 H), 1.28 (t, 3 H)

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-{1-[6-(бензилокси)гексил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}-3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]пропаноата

С использованием Общей методики 6, исходя из этил (2E)-3-{1-[6-(бензилокси)гексил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}проп-2-еноата (1 экв.) и [2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола (1,5 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (14% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.3 (s, 1 H), 7.3 (m, 5 H), 7.1 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 5 (t, 1 H), 4.85 (t, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.4 (2s, 4 H), 3.95 (q, 2 H), 3.35 (t, 2 H), 3.15 (m, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.85 (m, 2 H), 1.5 (m, 2 H), 1.35-1.2 (m, 4 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-{1-[6-(бензилокси)гексил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-{1-[6-(бензилокси)гексил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1.2 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (84% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.61-6.93 (m, 18 H), 5.1 (s, 2 H), 4.84 (t, 1 H), 4.58 (t, 2 H), 4.42/4.21 (s, 2 H), 4.42/4.21 (s, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.32 (m, 2 H), 3.16 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.83 (m, 2 H), 1.45 (m, 2 H), 1.3 (m, 2 H), 1.19 (m, 2 H), 0.97 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3 : Получение этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-[1-(6-гидроксигексил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-{1-[6-(бензилокси)гексил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (95% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.68 (m, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 4.84 (t, 1 H), 4.63 (t, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 4.29 (t, 1 H), 4.2 (dd, 2 H), 3.94 (q, 2 H), 3.32 (m, 2 H), 3.17 (m, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.87 (m, 2 H), 1.38-1.15 (m, 6 H), 0.99 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-[1-(6-бромгексил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-[1-(6-гидроксигексил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (87% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.68 (m, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.78 (dd, 1 H),

6.6 (d, 1 H), 4.84 (t, 1 H), 4.63 (t, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 4.19 (dd, 2 H), 3.94 (q, 2 H), 3.46 (t, 2 H), 3.16 (dd, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.88 (m, 2 H), 1.74 (m, 2 H), 1.39 (m, 2 H), 1.24 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-[4,33-диметил-29,29-диоксо-23,28-диокса-29 λ^6 -тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[22.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{27,31}]тетратриаконта-3(34),4,6,9(33),10,12,14,24,26,31-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(6-бромгексил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (88% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.64 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.4 (dd, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 6.9 (dd, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 4.81 (t, 1 H), 4.48 (t, 2 H), 4.4/4.11 (dd, 2 H), 4.23/4.03 (dd, 2 H), 3.89 (q, 2 H), 3.8 (m, 2 H), 3.07 (d, 2 H), 2.74 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.97 (m, 2 H), 1.7 (m, 2 H), 1.53 (m, 2 H), 1.32 (m, 2 H), 0.99 (t, 3 H)

СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 11

С использованием Общей методики 12, исходя из этил-[4,33-диметил-29,29-диоксо-23,28-диокса-29 λ^6 -тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[22.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{27,31}]тетратриаконта-3(34),4,6,9(33),10,12,14,24,26,31-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 62% выход).

Энантиочистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 11a (E1)

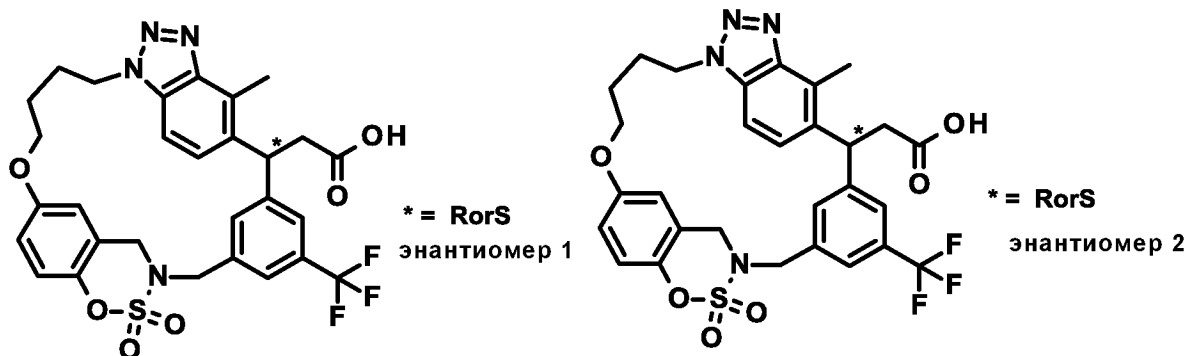
HRMS рассчитано для C₃₁H₃₄N₄O₆S: 590.2199; [M+H]⁺ найдено: 591.2274 (δ =0.4 част. на млн.)

Пример 11b (E2)

HRMS рассчитано для C₃₁H₃₄N₄O₆S: 590.2199; [M+H]⁺ найдено: 591.2274 (δ =0.4 част. на млн.)

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 12.13 (m, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.4 (dd, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 6.9 (dd, 1 H), 6.43 (d, 1 H), 4.9 (t, 1 H), 4.66 (t, 2 H), 4.39/4.11 (dd, 2 H), 4.23/4.04 (dd, 2 H), 3.91-3.76 (m, 2 H), 2.96 (m, 2 H), 2.74 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.97 (m, 2 H), 1.7 (m, 2 H), 1.53 (m, 2 H), 1.32 (m, 2 H)

ПРИМЕР 12: [31-Метил-27,27-диоксо-5-(триформетил)-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



5

СТАДИЯ В1: Получение [3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(триформетил)фенил]метанола

С использованием Общей методики 3, исходя из [3-бром-5-(триформетил)фенил]метанола (1 экв., 2.5 г, 9.8 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (2.7 г, 91% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.9/7.87 (m, 3 H), 5.4 (t, 1 H), 4.6 (d, 2 H), 1.3 (s, 12 H)

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-[3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]метил}-5-(триформетил)фенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 6, исходя из этил (2E)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноата (1 экв.) и [3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(триформетил)фенил]метанола (1 экв.) в качестве реагентов, был получен этил-3-[3-(гидроксиметил)-5-(триформетил)фенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)пропаноат (бесцветное масло, 16% выход). С использованием Общей методики 7 сырой продукт вступал в реакцию с 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-дионом (1.1 экв.) с получением указанного в заголовке соединения (85% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.68 (s, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.6 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.42-7.3 (m, 5 H), 7.19 (d, 2 H), 7-6.9 (m, 3 H), 6.88 (d, 2 H), 5.05 (s, 2 H), 4.95 (t, 1 H), 4.7 (t, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 4.42/4.3 (2s, 4 H),

25

3.92 (q, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.38 (t, 2 H), 3.21 (d, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.48 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-5-(триформетил)фенил}пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-[3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-5-(триформетил)фенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 89% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.59 (s), 7.67 (sl, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.61 (sl, 1 H), 7.53 (sl, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 6.8 (d, 1 H), 6.68 (dd, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 4.95 (t, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 4.41 (t), 4.4 (s, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.38 (q, 2 H), 3.23 (d, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 1.91 (m, 2 H), 1.37 (m, 2 H), 1.01 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-5-(триформетил)фенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-5-(триформетил)фенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 50% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.6 (s, 1 H), 7.69/7.6/7.52 (3sl, 3 H), 7.69 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 6.8 (d, 1 H), 6.7 (dd, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 4.98 (t, 1 H), 4.7 (t, 2 H), 4.6 (s, 2 H), 4.4 (s, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.55 (t, 2 H), 3.22 (d, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 2 (m, 2 H), 1.78 (m, 2 H), 1.02 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-[31-метил-27,27-диоксо-5-(триформетил)-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]

дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-5-(триформетил)фенил}пропаноата (1 экв.) в

качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (93% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.81/7.6/7.25 (3s, 3 H), 7.71/4.81 (2m, 2 H), 7.6 (d, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 6.9 (d, 1 H), 6.69 (dd, 1 H), 6.02 (d, 1 H), 4.81 (t, 1 H), 4.28 (s, 2 H), 4.05 (m, 2 H), 3.95 (m, 2 H), 3.88/3.68 (2m, 2 H), 3.32/3.18 (2dd, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 2.2/1.98 (2m, 2 H), 1.68/1.45 (2m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение ПРИМЕРА 12

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [31-метил-27,27-диоксо-5-(триформетил)-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, колич.).

Энантиочистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

15 Пример 12a (E1)

HRMS рассчитано для C₂₉H₂₇F₃N₄O₆S: 616.1603; [M+H]⁺ найдено: 617.1677 (δ=0.1 част. на млн.)

Пример 12b (E2)

20 HRMS рассчитано для C₂₉H₂₇F₃N₄O₆S: 616.1603; [M+H]⁺ найдено: 617.1678 (δ=0.3 част. на млн.)

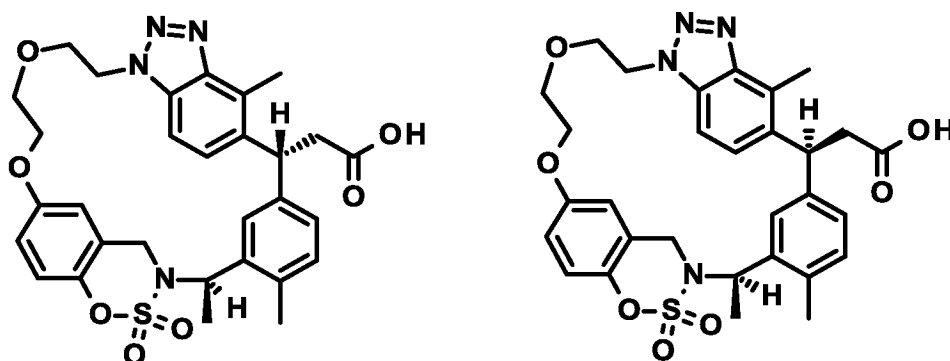
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.3 (m, 1 H), 7.84/7.58/7.23 (3s, 3 H), 7.6 (d, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 6.68 (dd, 1 H), 6.02 (d, 1 H), 4.89 (t, 1 H), 4.81/4.72 (2m, 2 H), 4.27 (s, 2 H), 4.06 (m, 2 H), 3.68/3.34 (2m, 2 H), 3.32/3.18 (2dd, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 2.2/1.98 (2m, 2 H), 1.69/1.45 (2m, 2 H)

ПРИМЕР 13: [(2*R*,8*R*)-2,4,32-Триметил-28,28-диоксо-19,22,27-триокса-28λ⁶-тиа-1,14,15,16-

тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-

3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]уксусная кислота и

5 [(2*R*,8*S*)-2,4,32-триметил-28,28-диоксо-19,22,27-триокса-28λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]уксусная кислота



10 **СТАДИЯ А1: Получение 2-[2-(3-метил-2-нитроанилино)этоксигэтан-1-ол**

С использованием Общей методики 1 СТАДИЯ 1, исходя из 1-фтор-3-метил-2-нитробензола (1 экв.) и 2-(2-аминоэтоксигэтан-1-ола (3 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (выход 24%).

15 ¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.28 (t, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 6.43 (t, 1 H), 4.59 (t, 1 H), 3.6 (t, 2 H), 3.5 (m, 2 H), 3.45 (m, 2 H), 3.34 (q, 2 H), 2.31 (s, 3 H)

СТАДИЯ А2: Получение 2-[2-(4-бром-3-метил-2-нитроанилино)этоксигэтан-1-ола

20 С использованием Общей методики 1 СТАДИЯ 2, исходя из 2-[2-(3-метил-2-нитроанилино)этоксигэтан-1-ол (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (67% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.53 (d, 1 H), 6.8 (d, 1 H), 6.1 (t), 4.56 (t), 3.56 (t, 2 H), 3.5 (q, 2 H), 3.44 (t, 2 H), 3.3 (q, 2 H), 2.28 (s, 3 H)

СТАДИЯ А3: Получение 2-[2-(2-амино-4-бром-3-метиланилино)этокси]этан-1-ола

С использованием Общей методики 1 СТАДИЯ 3, исходя из 2-[2-(4-бром-3-метил-2-нитроанилино)этокси]этан-1-ола (1 экв.) в качестве реагента, было
5 получено указанное в заголовке соединение (80% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 6.72 (d, 1 H), 6.3 (d, 1 H), 4.64-4.52 (m, 4 H), 3.6 (t, 2 H), 3.51 (m, 2 H), 3.46 (m, 2 H), 3.17 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H)

СТАДИЯ А4: Получение 2-[2-(5-бром-4-метил-1H-бензотриазол-1-ил)этокси]этан-1-ола

С использованием Общей методики 1 СТАДИЯ 4, исходя из 2-[2-(2-амино-4-бром-3-метиланилино)этокси]этан-1-ола (1 экв.) в качестве реагента, было
получено указанное в заголовке соединение (желтое твердое вещество, 45%
выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.69 (d, 2 H), 4.87 (t, 2 H), 4.52 (m, 1 H), 3.9 (t, 2 H), 3.4-3.36 (m, 4 H), 2.72 (s, 3 H)

СТАДИЯ А5: Получение 1-{2-[2-(бензилокси)этокси]этил}-5-бром-4-метил-1H-бензотриазола

К раствору 2-[2-(5-бром-4-метил-1H-бензотриазол-1-ил)этокси]этан-1-ола
20 (1 экв., 4.1 г, 13 ммоль) в ДМФА (7 мл/ммоль, 92 мл) NaN (1.2 экв., 630 мг, 16 ммоль, 60 мас.% в минеральном масле) добавляли при 0°C. Смесь оставляли нагреться до КТ и перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли бензилбромид (1.2 экв., 2.7 г, 1.9 мл, 16 ммоль) и перемешивание продолжали в течение ночи при КТ. Смесь
25 гасили посредством 500 мл воды, экстрагировали посредством 4x1000 мл EtOAc и органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха с получением масла черного цвета, который очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc (20:80) в качестве элюента с получением
30 указанного в заголовке соединения (3.65 г, 71% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.69/7.6 (dd, 2 H), 7.33-7.23 (m, 3 H), 7.16 (m, 2 H), 4.88 (t, 2 H), 4.31 (s, 2 H), 3.91 (t, 2 H), 3.53/3.43 (2m, 4 H), 2.7 (s, 3 H)

СТАДИЯ А6: Получение этил-(2E)-3-(1-{2-[2-(бензилокси)этокси]этил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноата

С использованием Общей методики 1 СТАДИЯ 7, исходя из 1-{2-[2-(бензилокси)этокси]этил}-5-бром-4-метил-1H-бензотриазола (1 экв., 3.65 г, 9.35 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (1.7 г, 28% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8 (d, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.32-7.15 (m, 5 H), 6.6 (d, 1 H), 4.88 (t, 2 H), 4.32 (s, 2 H), 4.23 (q, 2 H), 3.92 (t, 2 H), 3.54/3.45 (2m, 4 H), 2.79 (s, 3 H), 1.29 (t, 3 H)

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-(1-{2-[2-(бензилокси)этокси]этил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)-3-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 6, исходя из этил-(2E)-3-(1-{2-[2-(бензилокси)этокси]этил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноат (1 экв.) и (1S)-1-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этан-1-ола (2 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (44% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.61 (d, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.4 (sl, 1 H), 7.32-7.18 (m, 5 H), 7.02 (dd, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 4.98/4.97 (2d, 1 H), 4.85-4.78 (m, 4 H), 4.33/4.32 (2s, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.89 (m, 2 H), 3.53/3.43 (2m, 4 H), 3.16-3.01 (m, 2 H), 2.75 (2s, 3 H), 2.18 (2s, 3 H), 1.22/1.2 (2d, 3 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-(3-{(1R)-1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]этил}-4-метилфенил)-3-(1-{2-[2-(бензилокси)этокси]этил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-(1-{2-[2-(бензилокси)этокси]этил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)-3-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1.5 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (79% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.62 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.48-7 (m, 13 H), 7.1-6.96 (m, 2 H), 6.89/6.83 (2d, 1 H), 5.26 (m, 1 H), 5.08 (m, 2 H), 4.86 (m, 1 H), 4.78 (m, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 3.91 (q, 2 H), 3.88 (m, 2 H), 3.49/3.39 (2m, 4 H), 3.18 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 1.4 (d, 3 H), 0.98 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}-3-{1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{(1*R*)-1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил}-4-метилфенил)-3-(1-{2-[2-(бензилокси)этокси]этил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 94% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.63 (m, 1 H), 7.65-7.53 (2dd, 2 H), 7.47 (m, 1 H), 7.14-7.08 (m, 2 H), 6.91 (2, 1 H), 6.76-6.7 (m, 1 H), 6.6/6.56 (2d, 1 H), 5.26 (q, 1 H), 4.88 (q, 1 H), 4.8 (t, 2 H), 4.37/4.31 (s+dd, 2 H), 3.95 (2q, 2 H), 3.89 (m, 2 H), 3.48-3.27 (m, 4 H), 3.22 (2d, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 1.43/1.41 (2d, 3 H), 1.02/1 (2t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-{1-[2-(2-бромэтокси)этил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}-3-{1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (71% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.64 (m, 1 H), 7.67-7.55 (2dd, 2 H), 7.47 (m, 1 H), 7.14-7.08 (m, 2 H), 6.91 (m, 1 H), 6.76-6.7 (m, 1 H), 6.6/6.56 (2d, 1 H), 5.26 (q, 1 H), 4.88 (q, 1 H), 4.83 (t, 2 H), 4.36/4.31 (s+dd, 2 H), 3.95 (2q, 2 H), 3.93 (m, 2 H), 3.66 (m, 2 H), 3.44 (t, 2 H), 3.3/3.22 (2d, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 1.43/1.41 (2d, 3 H), 1.02/1 (2t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-[(2*R*)-2,4,32-триметил-28,28-диоксо-19,22,27-триокса-28λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]

тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-{1-[2-(2-бромэтокси)этил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)-этил]-4-метилфенил}пропаноата (1

экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (99% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.72/7.65 (2d, 1 H), 7.52/6.91 (2s, 1 H), 7.52/7.16 (2d, 1 H), 7.45/7.09 (2d, 1 H), 7.28/6.98 (2d, 1 H), 6.93/6.88 (2d, 1 H), 6.8/6.75 (2d, 1 H), 6.36/5.99 (2sl, 1 H), 5.4/5.26 (2m, 1 H), 4.93/4.85 (2m, 1 H), 4.83 (m, 2 H), 4.71/4.17/3.81 (2m, 2 H), 4.14-3.58 (m, 6 H), 4.03/3.93 (2q, 2 H), 3.23/2.96 (m+dd, 2 H), 2.81/2.8 (2s, 3 H), 2.33/2.29 (2s, 3 H), 1.53/1.42 (s+sl, 3 H), 1.17/1.02 (2m, 3 H)

СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 13

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [(2*R*)-2,4,32-триметил-28,28-диоксо-19,22,27-триокса-28λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 59% выход).

Диастерео-чистые конечные продукты или конечные промежуточные соединения были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 13a (2R,8R)

HRMS рассчитано для C₃₀H₃₂N₄O₇S: 592.1992; [M+H]⁺ найдено: 593.2072 (δ=1.3 част. на млн.)

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 13.6-11 (m, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.48 (dd, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.88 (sl, 1 H), 6.8 (dd, 1 H), 6.01 (d, 1 H), 5.24 (q, 1 H), 4.92 (t, 1 H), 4.81 (t, 2 H), 4.14/3.78 (dd, 2 H), 4.1/4.04 (2m, 2 H), 3.99-3.63 (m, 4 H), 3.06/2.75 (2dd, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.15 (d, 3 H)

Пример 13b (2R,8S)

HRMS рассчитано для C₃₀H₃₂N₄O₇S: 592.1992; [M+H]⁺ найдено: 593.2071 (δ=1.1 част. на млн.)

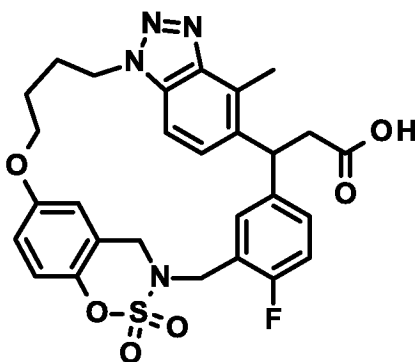
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 13.6-11 (m, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.1 (dd, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 6.76 (dd, 1 H), 6.33 (d, 1 H), 5.37 (q, 1 H), 4.88-4.77 (m, 3 H), 4.64/4.13 (dd, 2 H), 3.96 (m, 2 H), 3.96-3.58 (m, 4 H), 3.08 (d, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 1.49 (d, 3 H)

Получение натриевой соли:

Соединение из Примера 13b (2.03 г) и гидроксид натрия (0,14 г) суспендировали в воде (235 мл) при 25°C. Добавляли к суспензии *трет*-бутанол (100 мл) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение по меньшей мере 1 часа (до полного растворения). Раствор затем охлаждали до -20°C для быстрого отверждения перед стадией лиофилизации в течение 96 часов. После выделения из сосуда для лиофилизации получали 2,10 г аморфной натриевой соли [(2*R*,8*S*)-2,4,32-триметил-28,28-диоксо-19,22,27-триокса-28λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]уксусной кислоты (содержание воды: 3.0%).

IR: от 2980 до 2860 см⁻¹ (CH₂, CH₃), 1574 см⁻¹ (COO⁻ асим), 1492 см⁻¹ (C=C), 1391 см⁻¹ (COO⁻ сим и SO₂ асим), от 1200 до 1130 см⁻¹ (SO₂ сим, =C-O-C асим и C-O-C асим).

ПРИМЕР 14: [4-Фтор-31-метил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



СТАДИЯ 1: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатриазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-фторфенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 6, исходя из этил (Е)-3-[1-[4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил]-4-метил-бензотриазол-5-ил]проп-2-еноата (1 экв.) и [2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола (1 экв.) в качестве реагентов, был получен этил-3-[4-фтор-3-(гидроксиметил)фенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноат (17% выход). Сырой продукт с использованием

Общей методики 7 вступал в реакцию с 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-дионом (1.1 экв.) с получением указанного в заголовке соединения (85% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.5-7.35 (m, 5 H), 7.49 (d, 1 H), 7.35/7.3 (m, 2 H), 7.2 (d, 2 H), 7.08 (t, 1 H), 7-6.95 (m, 3 H), 6.88 (d, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 4.88 (t, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 4.31 (2s, 4 H), 3.92 (q, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.38 (t, 2 H), 3.18 (d, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 1.91 (m, 2 H), 1.48 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-{4-фтор-3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]фенил}-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-фторфенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 77% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.4/4.4 (s+t, 2 H), 7.63 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.1 (t, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 6.71 (dd, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 4.88 (t, 1 H), 4.67 (t, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 4.3 (s, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.4 (q, 2 H), 3.2 (d, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.38 (m, 2 H), 1.02 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{4-фтор-3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]фенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-{4-фтор-3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]фенил}-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (31% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.6 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.1 (t, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 6.71 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 4.88 (t, 1 H), 4.7 (t, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 4.31 (s, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.55 (t, 2 H), 3.2 (d, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 2 (m, 2 H), 1.8 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-[4-фтор-31-метил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

5 С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{4-фтор-3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]фенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 75% выход).

10 ¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.7 (d, 1 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.29 (t, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.81 (dd, 1 H), 6.78 (dd, 1 H), 6.4 (d, 1 H), 4.85-4.7 (m, 3 H), 4.21/4.05 (2d, 2 H), 4.02/3.92 (2d, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.68/3.42 (2m, 2 H), 3.2/3.1 (2dd, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.2/2.02 (2m, 2 H), 1.8/1.65 (2m, 2 H), 1.01 (t, 3 H)

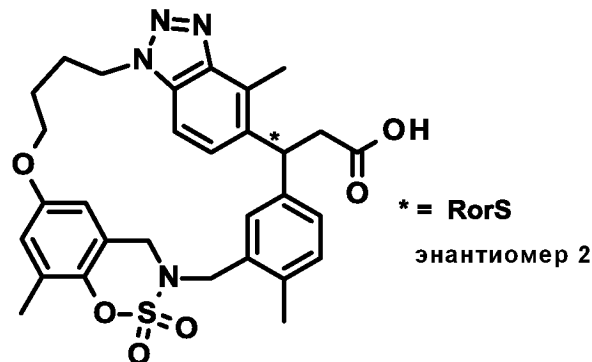
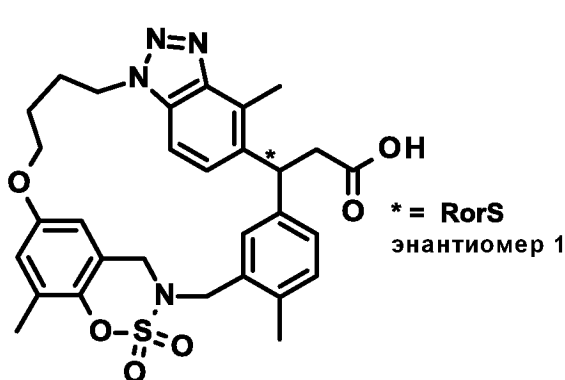
СТАДИЯ 5: Получение ПРИМЕРА 14

15 С использованием Общей методики 12, исходя из этил [4-фтор-31-метил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 81% выход).

20 **HRMS** рассчитано для C₂₈H₂₇FN₄O₆S: 566.1635; [M+H]⁺ найдено: 567.1712 (δ=0.7 част. на млн.)

25 ¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.3 (m, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.27 (t, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 6.76 (m, 1 H), 6.76 (m, 1 H), 5.88 (d, 1 H), 4.8 (t, 2 H), 4.77 (m, 1 H), 4.21/4.05 (dd, 2 H), 4.06/3.92 (dd, 2 H), 3.66/3.4 (2m, 2 H), 3.06/2.95 (2dd, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.21/2.05 (2m, 2 H), 1.79/1.59 (2m, 2 H)

ПРИМЕР 15: [4,24,31-Триметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



5

СТАДИЯ С1: Получение 6-бром-8-метил-2*H*-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-2,2-диона

С использованием Общей методики 4 СТАДИЯ 2, исходя из 5-бром-2-гидрокси-3-метилбензальдегида (1 экв., 3.65 г, 9.35 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (2.85 г, 30% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.14 (sl, 1 H), 8.09/8.05 (dl+dd, 2 H), 2.33 (s, 3 H)

СТАДИЯ С2: Получение 6-бром-8-метил-3,4-дигидро-2*H*-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-2,2-диона

С использованием Общей методики 4 СТАДИЯ 3, исходя из 6-бром-8-метил-2*H*-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1 экв., 4.52 г, 16.37 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (4.64 г, 99% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.59 (t, 1 H), 7.5/7.38 (2d, 2 H), 4.55 (sl, 2 H), 2.2 (s, 3 H)

СТАДИЯ С3: Получение *трет*-бутил-6-бром-8-метил-2,2-диоксо-2*H*-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-карбоксилата

С использованием Общей методики 5 СТАДИЯ 1, исходя из 6-бром-8-метил-3,4-дигидро-2*H*-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1 экв., 4.6 г, 16.539 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (6.2 г, 99% выход).

25

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 7.7/7.64 (2d, 2 H), 5.04 (s, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 1.48 (s, 9 H)

СТАДИЯ С4: Получение *трет*-бутил 8-метил-2,2-диоксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-карбоксилата

С использованием Общей методики 5 СТАДИЯ 2, исходя из *трет*-бутил-6-бром-8-метил-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-карбоксилата (1 экв., 6.2 г, 16.39 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (4.9 г, 70% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 7.69/7.65 (2sl, 2 H), 5.06 (s, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.48 (s, 9 H), 1.3 (s, 12 H)

СТАДИЯ С5: Получение *трет*-бутил-6-гидрокси-8-метил-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-карбоксилата

С использованием Общей методики 5 СТАДИЯ 3, исходя из *трет*-бутил 8-метил-2,2-диоксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-карбоксилат (1 экв., 4.9 г, 11.52 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (3.9 г, 97% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 9.81 (m, 1 H), 6.74/6.7 (2d, 2 H), 4.9 (s, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.48 (s, 9 H)

СТАДИЯ С6: Получение *трет*-бутил-6-(бензилокси)-8-метил-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-карбоксилата

С использованием Общей методики 5 СТАДИЯ 4, исходя из *трет*-бутил-6-гидрокси-8-метил-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-карбоксилата (1 экв., 2.9 г, 9.19 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (5 г, колич.).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 7.46-7.29 (m, 5 H), 7.12/7.03 (2d, 2 H), 5.1 (s, 2 H), 4.97 (s, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.48 (s, 9 H)

СТАДИЯ С7: Получение 6-(бензилокси)-8-метил-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона

С использованием Общей методики 5 СТАДИЯ 5, исходя из *трет*-бутил-6-(бензилокси)-8-метил-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-карбоксилата (1 экв., 5.0 г, 12.33 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (1.85 г, 65% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.37 (m, 1 H), 7.46-7.3 (m, 5 H), 6.92/6.79 (2d, 2 H), 5.06 (s, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 2.16 (s, 3 H)

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 6, исходя из этил (Е)-3-[1-[4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил]-4-метил-бензотриазол-5-ил]проп-2-еноата (1 экв.) и [2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола (2 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (43% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.58 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.2 (d, 2 H), 7.1 (dd, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 6.88 (d, 2 H), 4.98 (t, 1 H), 4.82 (t, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.4 (d, 2 H), 4.3 (s, 2 H), 3.91 (q, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.4 (t, 2 H), 3.11 (dd, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.91 (m, 2 H), 1.48 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-8-метил-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-8-метил-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1,5 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (88% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.56 (d, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.46-7.31 (m, 5 H), 7.46-7.12 (m, 3 H), 7.19 (d, 2 H), 7/6.75 (2d, 2 H), 6.86 (d, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 4.85 (t, 1 H), 4.6 (t, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 4.23 (s, 2 H), 4.21 (s, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.35 (t, 2 H), 3.16 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.22/2.21 (2s, 6 H), 1.89 (m, 2 H), 1.44 (m, 2 H), 0.97 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-[1-(4-гидоксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-8-метил-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-8-метил-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-

бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 97% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.55 (m, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.22-7.11 (3m, 3 H), 6.68/6.42 (2d, 2 H), 4.84 (t, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 4.19 (dd, 2 H), 3.94 (q, 2 H), 3.38 (t, 2 H), 3.18/3.13 (2dd, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.22/2.17 (2s, 6 H), 1.9 (m, 2 H), 1.36 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-8-метил-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-[1-(4-гидроксibuтил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-8-метил-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (78% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.55 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.2 (m, 2 H), 7.11 (d, 1 H), 6.7/6.41 (2d, 2 H), 4.85 (t, 1 H), 4.7 (t, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 4.2 (m, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.55 (t, 2 H), 3.18 (m, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 2.22/2.18 (2s, 6 H), 1.98 (m, 2 H), 1.78 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-[4,24,31-триметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-8-метил-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (колич.).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.67 (d, 1 H), 7.47 (dd, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 6.71 (d, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 5.67 (d, 1 H), 4.84-4.7 (m, 3 H), 4.13-3.79 (2dd, 4 H), 3.92 (q, 2 H), 3.63-3.43 (2m, 2 H), 3.17/3.04 (2dd, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.25-2 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 1.79/1.6 (2m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 15

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [4,24,31-триметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-

8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 66% выход).

Энантиоочищенные продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

5 **Пример 15а (E1)**

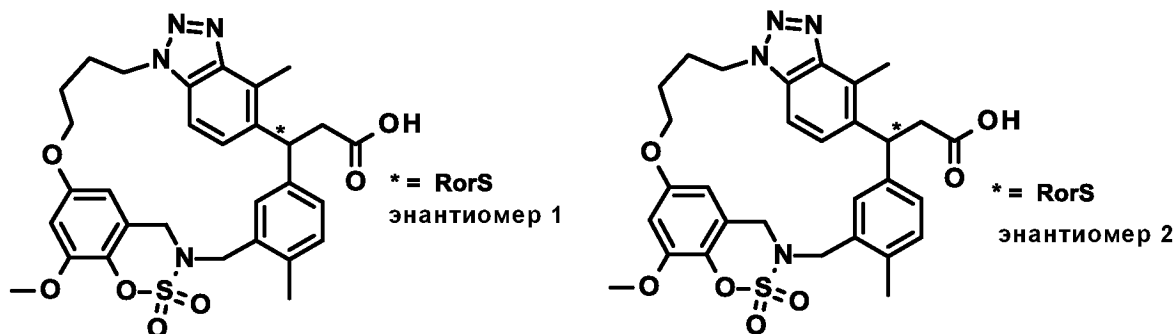
HRMS рассчитано для $C_{30}H_{32}N_4O_6S$: 576.2042; $[M+H]^+$ найдено: 577.2119 ($\delta=0.6$ част. на млн.)

Пример 15b (E2)

10 **HRMS** рассчитано для $C_{30}H_{32}N_4O_6S$: 576.2042; $[M+H]^+$ найдено: 577.2117 ($\delta=0.3$ част. на млн.)

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 12.14 (m, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 6.71 (d, 1 H), 6.53 (d, 1 H), 5.66 (d, 1 H), 4.84-4.7 (m, 3 H), 4.13-3.79 (2dd, 4 H), 3.63-3.43 (2m, 2 H), 3.07/2.94 (2dd, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.19/2.08 (2m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 1.8/1.6 (2m, 2 H)

15 **ПРИМЕР 16:** [24-Метокси-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



20

СТАДИЯ С1: Получение 6-бром-8-метокси-2H-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-2,2-диона

25 С использованием Общей методики 4 СТАДИЯ 2, исходя из 5-бром-2-гидрокси-3-метокси-бензальдегида (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (32% выход).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 9.14 (s, 1 H), 7.83/7.79 (2d, 2 H), 3.98 (s, 3 H)

СТАДИЯ С2: Получение 6-бром-8-метокси-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона

С использованием Общей методики 4 СТАДИЯ 3, исходя из 6-бром-8-метокси-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1 экв.) в качестве реагента, было
5 получено указанное в заголовке соединение (95% выход).

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.6 (sl, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.1 (d, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H)

СТАДИЯ С3: Получение *трет*-бутил 6-бром-8-метокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-карбоксилата

10 С использованием Общей методики 5 СТАДИЯ 1, исходя из 6-бром-8-метокси-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (88% выход).

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.48 (s, 1 H), 7.4 (s, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 3.9 (s, 3 H), 1.5 (s, 9 H)

15 **СТАДИЯ С4: Получение *трет*-бутил-8-метокси-2,2-диоксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-карбоксилата**

С использованием Общей методики 5 СТАДИЯ 2, исходя из *трет*-бутил 6-бром-8-метокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-карбоксилата (1
20 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (80% выход).

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.41 (d, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 3.9 (s, 3 H), 1.49 (s, 9 H), 1.3 (s, 12 H)

25 **СТАДИЯ С5: Получение *трет*-бутил 6-гидрокси-8-метокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-карбоксилата**

С использованием Общей методики 5 СТАДИЯ 3, исходя из *трет*-бутил-8-метокси-2,2-диоксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-карбоксилата (1 экв.) в качестве реагента, было получено
указанное в заголовке соединение (81% выход).

30 ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.92 (m, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 6.43 (d, 1 H), 4.9 (s, 2 H), 3.8 (s, 3 H), 1.48 (s, 9 H)

СТАДИЯ С6: Получение *трет*-бутил-6-(бензилокси)-8-метокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-карбоксилата

С использованием Общей методики 5 СТАДИЯ 4, исходя из *трет*-бутил 6-гидрокси-8-метокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-карбоксилата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (74% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.5-7.28 (m, 5 H), 6.83 (sl, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 4.98 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 1.5 (s, 9 H)

СТАДИЯ С7: Получение 6-(бензилокси)-8-метокси-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона

С использованием Общей методики 5 СТАДИЯ 5, исходя из *трет*-бутил-6-(бензилокси)-8-метокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-карбоксилата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (89% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.4 (sl, 1 H), 7.48-7.3 (m, 5 H), 6.71 (d, 1 H), 6.5 (d, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 3.8 (s, 3 H)

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-8-метокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-8-метокси-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1.2 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (желтое твердое вещество, 88% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.57 (d, 1 H), 7.48 (d, 2 H), 7.48 (d, 1 H), 7.4 (t, 2 H), 7.33 (t, 1 H), 7.22-7.1 (m, 5 H), 6.87 (d, 2 H), 6.8 (d, 1 H), 6.47 (d, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 4.83 (t, 1 H), 4.6 (t, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 4.2 (s, 2 H), 3.9 (q, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.7 (s, 3 H), 3.33 (t, 2 H), 3.18 (m, 2 H), 2.73 (s, 3 H), 2.2 (s, 3 H), 1.89 (m, 2 H), 1.42 (m, 2 H), 0.98 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-[1-(4-гидоксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-8-метокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-8-метокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 97% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 9.7/4.41 (s+t, 2 H), 7.61 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.2 (d+dd, 2 H), 7.15 (d, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 6.15 (d, 1 H), 4.85 (t, 1 H), 4.68 (t, 2 H), 4.35 (s, 2 H), 4.2 (m, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.8 (s, 3 H), 3.4 (q, 2 H), 3.18 (m, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.39 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-8-метокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-8-метокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (желтое твердое вещество, 86% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 9.69 (s, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 6.5 (d, 1 H), 6.11 (d, 1 H), 4.82 (t, 1 H), 4.68 (t, 2 H), 4.32 (s, 2 H), 4.19 (m, 2 H), 3.91 (q, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.51 (t, 2 H), 3.18 (m, 2 H), 2.73 (s, 3 H), 2.2 (s, 3 H), 1.99 (m, 2 H), 1.78 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-[24-метокси-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-8-метокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 73% выход).

Энантиочистые конечные промежуточные продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 7.69 (d, 1 H), 7.48 (dd, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 6.57/6.51 (2d, 2 H), 5.32 (d, 1 H), 4.79 (m, 3 H), 4.12/3.8 (2d, 2 H), 3.91/3.8 (2d, 2 H), 3.91 (q, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.6/3.39 (m, 2 H), 3.14/3.03 (m, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 2.3 (s, 3 H), 2.2/2.05 (m, 2 H), 1.8/1.6 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение ПРИМЕРА 16

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [24-метокси-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата E1 (1 экв.) или E2 (1 экв.) в качестве реагентов, были получены указанные в заголовке соединения (85% - 67% выходы соответственно).

Пример 16a (E1)

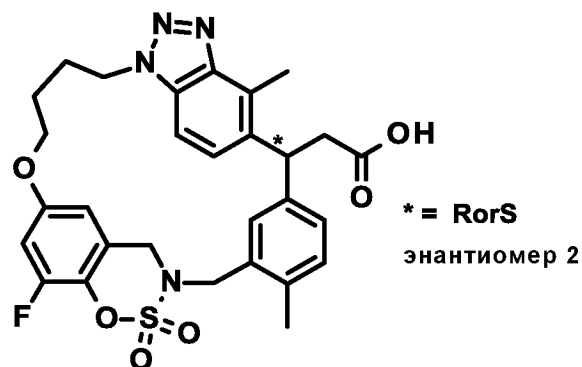
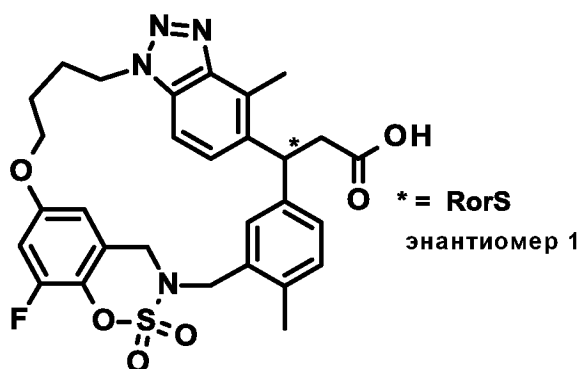
HRMS рассчитано для C₃₀H₃₂N₄O₇S: 592.1992; [M+H]⁺ найдено: 593.2070 (δ=0.9 част. на млн.)

Пример 16b (E2)

HRMS рассчитано для C₃₀H₃₂N₄O₇S: 592.1992; [M+H]⁺ найдено: [M+H]⁺=593.2073 (δ=1.4 част. на млн.)

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 12.2 (m, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 5.31 (d, 1 H), 4.75 (m, 3 H), 4.11/3.92 (2d, 2 H), 3.98/3.8 (2d, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.59/3.33 (2m, 2 H), 3.52/3.51 (2d, 2 H), 3.05/2.92 (2dd, 2 H), 2.6 (s, 3 H), 2.3 (s, 3 H), 2.19/2.07 (2m, 2 H), 1.8/1.6 (2m, 2 H)

ПРИМЕР 17: [24-Фтор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



СТАДИЯ С1: Получение 6-бром-8-фтор-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона

С использованием Общей методики 4 СТАДИЯ 2, исходя из 5-бром-3-фтор-2-гидроксibenзальдегида (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (25% выход).

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.2 (s, 1 H), 8.3 (dd, 1 H), 8.1 (s, 1 H)

СТАДИЯ С2: Получение 6-бром-8-фтор-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона

С использованием Общей методики 4 СТАДИЯ 3, исходя из 6-бром-8-фтор-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (87% выход).

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.91 (sl, 1 H), 7.72 (dd, 1 H), 7.41 (tf, 1 H), 4.68 (s, 2 H)

СТАДИЯ С3: Получение *трет*-бутил 6-бром-8-фтор-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-карбоксилата

С использованием Общей методики 5 СТАДИЯ 1, исходя из 6-бром-8-фтор-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (85% выход).

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.88 (d, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 1.5 (s, 9 H)

СТАДИЯ С4: Получение *трет*-бутил-8-фтор-2,2-диоксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-карбоксилата

С использованием Общей методики 5 СТАДИЯ 2, исходя из *трет*-бутил-6-бром-8-фтор-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-карбоксилата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (71% выход).

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.69 (s, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 1.49 (s, 9 H), 1.31 (s, 12 H)

СТАДИЯ С5: Получение *трет*-бутил-8-фтор-6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-карбоксилата

С использованием Общей методики 5 СТАДИЯ 3, исходя из *трет*-бутил 8-фтор-2,2-диоксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-карбоксилата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (81% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 10.4 (m, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 1.49 (s, 9 H)

СТАДИЯ С6: Получение 6-(бензилокси)-8-фтор-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона

С использованием Общей методики 5 СТАДИЯ 4, исходя из *трет*-бутил 8-фтор-6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-карбоксилата (1 экв.) в качестве реагента, был получен *трет*-бутил-6-(бензилокси)-8-фтор-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-карбоксилат (36% выход). Сырой продукт подвергали реакции с использованием Общей методики 5 СТАДИЯ 5 с получением указанного в заголовке соединения (91% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.7 (m, 1 H), 7.48-7.3 (m, 5 H), 7.1 (dd, 1 H), 6.8 (d, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 4.58 (s, 2 H)

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-8-фтор-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-8-фтор-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (85% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 0.97 (t, J=7.09 Гц, 3 H) 1.39 - 1.51 (m, 2 H) 1.89 (quint, J=7.27 Гц, 2 H) 1.99 (s, 2 H) 2.22 (s, 3 H) 2.76 (s, 3 H) 3.16 (dd, J=8.07, 2.69 Гц, 2 H) 3.35 (t, J=6.30 Гц, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 3.92 (q, J=7.05 Гц, 2 H) 4.24 - 4.32 (m, 4 H) 4.49 (s, 2 H) 4.60 (t, J=6.97 Гц, 2 H) 4.84 (t, J=8.07 Гц, 1 H) 5.11 (s, 2 H) 6.79 (s, 1 H) 6.82 - 6.89 (m, 2 H) 7.10 - 7.22 (m, 5 H) 7.24 (s, 1 H) 7.32 - 7.50 (m, 6 H) 7.53 - 7.59 (m, 1 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-{3-[(8-фтор-6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-8-фтор-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 97% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 10.1/4.4 (s+t, 2 H), 7.62 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.78 (dd, 1 H), 6.48 (d, 1 H), 4.85 (t, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 4.28 (m, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.4 (q, 2 H), 3.18 (d, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.38 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(8-фтор-6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-{3-[(8-фтор-6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество не совсем белого цвета, 65% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 10.1 (s, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 4.83 (t, 1 H), 4.69 (t, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 4.26 (m, 2 H), 3.91 (q, 2 H), 3.51 (t, 2 H), 3.15 (m, 2 H), 2.73 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2 (m, 2 H), 1.78 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-[24-фтор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(8-фтор-6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество не совсем белого цвета, 74% выход).

Энантиочистые конечные промежуточные продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.68 (d, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 6.9 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 5.75 (d, 1 H), 4.79 (m, 3 H), 4.2/4.02 (2d, 2 H), 4.02/3.95 (2d, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.7/3.5 (2m, 2 H), 3.18/3.05 (2dd, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.2/2.05 (2m, 2 H), 1.8/1.62 (2m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение ПРИМЕРА 17

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [24-фтор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетат E1 (1 экв.) или E2 (1 экв.) в качестве реагентов, указанные в заголовке соединения (65% - 99% выходы соответственно) были получены.

Пример 17a (E1)

HRMS рассчитано для C₂₉H₂₉FN₄O₆S: 580.1792; [M+H]⁺ найдено: 581.1871 (δ=1.1 част. на млн.)

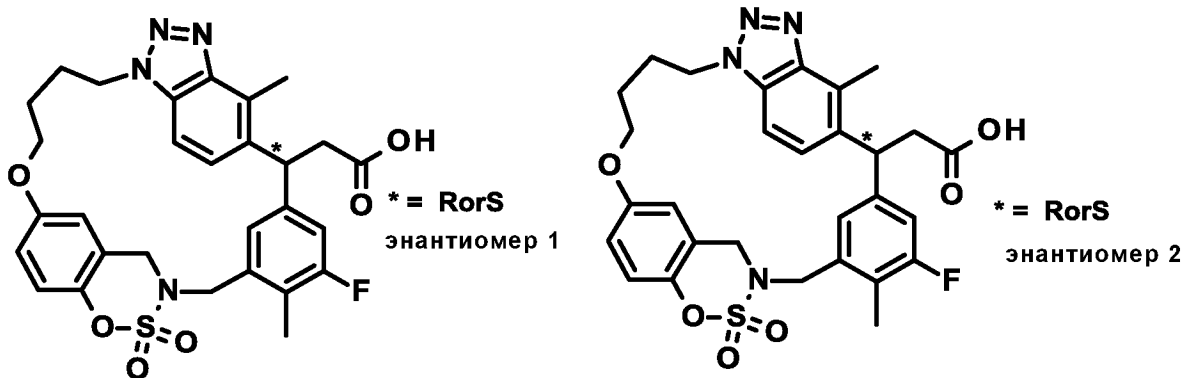
Пример 17b (E2)

HRMS рассчитано для C₂₉H₂₉FN₄O₆S: 580.1792; [M+H]⁺ найдено: 581.1867 (δ=0.4 част. на млн.)

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.3 (m, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.5 (dd, 1 H), 7.4 (d, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 6.9 (dd, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 5.7 (sl, 1 H), 4.8 (m, 3 H), 4.15/4 (2d, 2 H), 4/3.9 (2d, 2 H), 3.7/3.5 (2m, 2 H), 3/2.9 (2m, 2 H), 2.6 (s, 3 H), 2.3 (s, 3 H), 2.2/2.1 (2m, 2 H), 1.8/1.6 (2m, 2 H)

¹⁹F-ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 133

ПРИМЕР 18: [5-Фтор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-
 тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-
 3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



5

СТАДИЯ В1: Получение (5-бром-3-фтор-2-метилфенил)метанола

Алюмогидрид лития (4 экв., 3.07 г, 80.9 ммоль) помещали в круглодонную колбу. После добавления абс. ТГФ (5 мл/ммоль, 101 мл), смесь охлаждали до 0 °С. Добавляли по каплям при 0 °С раствор метил-5-бром-3-фтор-2-метилбензоата (5 г, 20.2 ммоль) в абс. ТГФ (5 мл/ммоль, 101 мл) при постоянном помешивании. Реакционную смесь оставляли нагреться до КТ и перемешивали при этой температуре в течение ночи. После завершения реакции смесь гасили осторожно с 150 мл воды и добавляли 100 мл 2М водн. раствора NaOH. Смесь концентрировали досуха, затем ее очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием DCM-EtOH (90:10) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (1.8 г, 41% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.41 (d, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 5.35 (t, 1 H), 4.5 (d, 2 H), 2.1 (s, 3 H)

СТАДИЯ В2: Получение [3-фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола

С использованием Общей методики 3, исходя из (5-бром-3-фтор-2-метилфенил)метанола (1 экв., 1.8 г, 8.2 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединения (2.5 г, 73% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.55 (s, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 5.2 (t, 1 H), 4.52 (d, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.31 (s, 12 H)

25

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-[3-фтор-5-(гидроксиметил)-4-метилфенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 6, исходя из этил-(2*E*)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноата (1 экв.) и [3-фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола (1.4 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (32% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.2 (d, 2 H), 7.12 (sl, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 6.9 (d, 2 H), 5.1 (t, 1 H), 4.82 (t, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.45 (d, 2 H), 4.32 (s, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.4 (t, 2 H), 3.15 (t, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.92 (m, 2 H), 1.5 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2*λ*⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-5-фтор-4-метилфенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил) метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-[3-фтор-5-(гидроксиметил)-4-метилфенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2*H*-1,2*λ*⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1.1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (91% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ част. на млн.: 7.6/7.5 (2d, 2 H), 7.45 (dl, 2 H), 7.4 (t, 2 H), 7.35 (tl, 1 H), 7.2 (d, 2 H), 7.1 (m, 3 H), 7.05 (dd, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.85 (d, 2 H), 5.1 (s, 2 H), 4.85 (t, 1 H), 4.6 (t, 2 H), 4.45-4.25 (3s, 6 H), 3.95 (q, 2 H), 3.7 (s, 3 H), 3.35 (t, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 2.8 (sl, 3 H), 2.1 (sl, 3 H), 1.9 (quint, 2 H), 1.45 (quint, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-{3-фтор-5-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2*λ*⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2*λ*⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-5-фтор-4-метилфенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, колич.).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.7 (s, 1 H), 7.6 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7 (d, 1 H), 6.8 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 4.85 (t, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.4 (m, 3 H), 4.25 (2d, 2 H), 3.9 (q, 2 H), 3.4 (q, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 2.1 (d, 3 H), 1.9 (quint, 2 H), 1.4 (quint, 2 H), 1 (t, 3 H)

5 **СТАДИЯ 4: Получение этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{3-фтор-5-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата**

10 С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-{3-фтор-5-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 73% выход).

15 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.7 (s, 1 H), 7.65/7.5 (2d, 2 H), 7.15 (m, 2 H), 7 (d, 1 H), 6.8 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 4.85 (t, 1 H), 4.7 (t, 2 H), 4.4 (2d, 2 H), 4.25 (2d, 2 H), 3.9 (q, 2 H), 3.5 (t, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 2.75 (sl, 3 H), 2.1 (d, 3 H), 2 (m, 2 H), 1.8 (quint, 2 H), 1 (t, 3 H)

20 **СТАДИЯ 5: Получение этил-[5-фтор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата**

20 С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{3-фтор-5-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (96% выход).

25 Энантиочистые конечные промежуточные продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

30 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 1.17 (t, J=7.15 Гц, 3 H) 1.58 (dt, J=13.63, 6.76 Гц, 1 H) 1.70 - 1.86 (m, 1 H) 2.20 - 2.27 (m, 3 H) 2.65 (s, 3 H) 3.05 (dd, J=15.83, 8.74 Гц, 1 H) 3.16 - 3.26 (m, 1 H) 3.43 - 3.57 (m, 1 H) 3.62 - 3.73 (m, 1 H) 3.83 - 4.00 (m, 7 H) 4.03 - 4.17 (m, 4 H) 4.63 - 4.89 (m, 4 H) 5.89 (d, J=2.81 Гц, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 6.79 (dd, J=9.05, 2.93 Гц, 1 H) 6.97 - 7.01 (m, 1 H) 7.39 - 7.47 (m, 2 H) 7.68 (d, J=8.68 Гц, 1 H)

СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 18

 С использованием Общей методики 12, исходя из этил [5-фтор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло

[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата E1 (1 экв.) или E2 (1 экв.) в качестве реагентов, были получены указанные в заголовке соединения (80% - 72% выходы соответственно).

Пример 18a (E1)

5 **HRMS** рассчитано для C₂₉H₂₉FN₄O₆S: 580.1792; [M+H]⁺ найдено: 581.1867 (δ=0.4 част. на млн.)

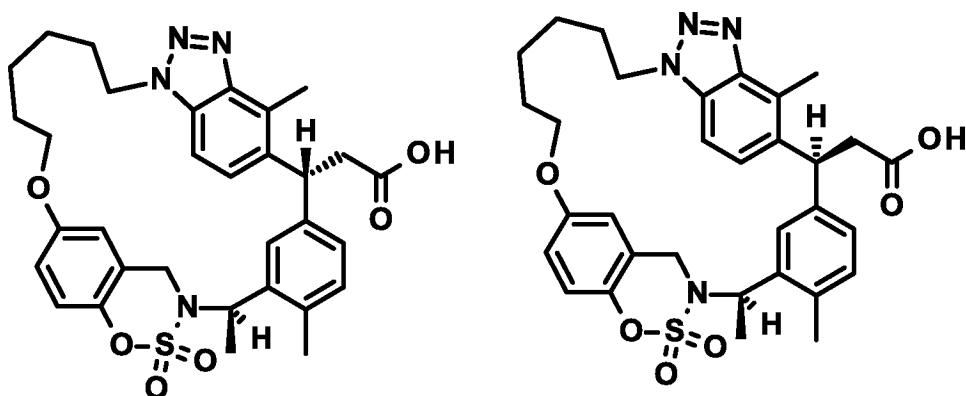
Пример 18b (E2)

HRMS рассчитано для C₂₉H₂₉FN₄O₆S: 580.1792; [M+H]⁺ найдено: 581.1866 (δ=0.2 част. на млн.)

10 **¹H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.2 (m, 1 H), 7.7 (d, 1 H), 7.41 (2d, 2 H), 7 (d, 1 H), 6.8 (dd, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 5.9 (d, 1 H), 4.79 (m, 3 H), 4.09 (m, 2 H), 3.91 (m, 2 H), 3.68/3.45 (2m, 2 H), 3.1/2.95 (2dd, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.2/2.05 (2m, 2 H), 1.8/1.6 (2m, 2 H)

15 **ПРИМЕР 19:** [(2*R*,8*R*)-2,4,33-Триметил-29,29-диоксо-23,28-диокса-29λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[22.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{27,31}]тетратриаконта-3(34),4,6,9(33),10,12,14,24,26,31-декаен-8-ил]уксусная кислота и [(2*R*,8*S*)-2,4,33-триметил-29,29-диоксо-23,28-диокса-29λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[22.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{27,31}]тетратриаконта-3(34),4,6,9(33),10,12,14,24,26,31-декаен-8-ил]уксусная кислота

20



СТАДИЯ 1: Получение этил-3-{1-[6-(бензилокси)гексил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(1*S*)-1-гидроксиэтил]-4-метилфенил}пропаноата

25 С использованием Общей методики 6, исходя из этил-(2*E*)-3-{1-[6-(бензилокси)гексил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}проп-2-еноата (1 экв.) (1*S*)-1-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этан-1-ола (2

экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (70% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.59 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.4 (d, 1 H), 7.34-7.22 (br, 5 H), 6.99 (d, 1 H), 4.97 (d, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 4.62 (dd, 2 H), 4.4 (s, 2 H), 4.05 (dd, 1 H), 3.92 (q, 2 H), 3.36 (t, 2 H), 3.11 (m, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 1.87 (quint, 2 H), 1.48 (quint, 2 H), 1.32 (quint, 2 H), 1.22 (m, 3 H), 1.22 (m, 2 H), 0.99 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-(3-{(1R)-1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]этил}-4-метилфенил)-3-{1-[6-(бензилокси)гексил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-{1-[6-(бензилокси)гексил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1.5 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество бежевого цвета, 71% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 0.95 - 1.00 (m, 3 H) 1.23 - 1.36 (m, 3 H) 1.37 - 1.49 (m, 5 H) 1.83 (sxt, J=6.85 Гц, 2 H) 1.99 (s, 1 H) 2.28 (s, 3 H) 2.76 (d, J=3.67 Гц, 3 H) 3.14 - 3.26 (m, 2 H) 3.33 - 3.36 (m, 1 H) 3.86 - 3.97 (m, 2 H) 4.27 - 4.49 (m, 4 H) 4.59 (q, J=6.64 Гц, 2 H) 4.87 (td, J=7.98, 4.10 Гц, 1 H) 5.02 - 5.14 (m, 2 H) 5.27 (q, J=6.93 Гц, 1 H) 6.96 - 7.16 (m, 4 H) 7.24 - 7.48 (m, 11 H) 7.49 - 7.55 (m, 1 H) 7.57 - 7.63 (m, 1 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-{3-[(1R)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)этил]-4-метилфенил}-3-[1-(6-гидрокси)гексил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{(1R)-1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]этил}-4-метилфенил)-3-{1-[6-(бензилокси)гексил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество серого цвета, 78% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.66 (m, 1 H), 7.63/7.56 (2dd, 2 H), 7.47/7.44 (2d, 1 H), 7.15-7.08 (m, 2 H), 6.92/6.9 (2d, 1 H), 6.72 (2dd, 1 H), 6.58 (2dd, 1 H), 5.26 (m, 1 H), 4.87 (m, 1 H), 4.63 (t, 2 H), 4.31 (m, 2 H), 3.94 (2d, 2 H),

3.32 (m, 2 H), 3.22 (d, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 1.87 (m, 2 H), 1.43/1.41 (2d, 3 H), 1.38-1.1 (m, 4 H), 1.33 (m, 2 H), 1/0.99 (2t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-[1-(6-бромгексил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}-3-[1-(6-гидроксигексил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (84% выход).

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.61/9.6 (2s, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.48/7.42 (2d, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 6.91 (d, 1 H), 6.71 (m, 1 H), 6.6/6.53 (2d, 1 H), 5.26 (m, 1 H), 4.89 (m, 1 H), 4.62 (t, 2 H), 4.4-4.2 (m, 2 H), 3.92 (2d, 2 H), 3.46 (m, 2 H), 3.21 (d, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 1.88 (m, 2 H), 1.71 (m, 2 H), 1.4 (2d, 3 H), 1.38 (m, 2 H), 1.21 (m, 3 H), 1 (2t, 1 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-[(2*R*)-2,4,33-триметил-29,29-диоксо-23,28-диокса-29λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[22.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{27,31}]тетратриаконта-3(34),4,6,9(33),10,12,14,24,26,31-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(6-бромгексил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (81% выход).

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 1.00 (dt, J=11.62, 7.09 Гц, 12 H) 1.20 - 1.29 (m, 9 H) 1.29 - 1.76 (m, 25 H) 1.86 - 1.98 (m, 5 H) 2.30 (d, J=9.05 Гц, 10 H) 2.63 - 2.79 (m, 1 H) 2.97 (dd, J=15.77, 7.46 Гц, 1 H) 3.09 - 3.27 (m, 2 H) 3.64 - 3.76 (m, 1 H) 3.77 - 3.99 (m, 6 H) 4.00 - 4.10 (m, 1 H) 4.18 (d, J=17.48 Гц, 1 H) 4.59 - 4.72 (m, 3 H) 4.86 (t, J=8.01 Гц, 1 H) 4.94 (t, J=7.95 Гц, 1 H) 5.24 - 5.42 (m, 3 H) 5.99 (d, J=2.81 Гц, 1 H) 6.40 (d, J=2.81 Гц, 1 H) 6.75 - 6.86 (m, 2 H) 6.93 - 7.04 (m, 3 H) 7.09 - 7.20 (m, 2 H) 7.29 (dd, J=12.41, 7.76 Гц, 2 H) 7.47 (d, J=7.58 Гц, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.61 (d, J=8.80 Гц, 1 H) 7.66 (d, J=8.68 Гц, 1 H) 7.77 (d, J=8.93 Гц, 1 H)

СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 19

С использованием Общей методики 12, исходя из этил-[(2*R*)-2,4,33-триметил-29,29-диоксо-23,28-диокса-29λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло

[22.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{27,31}]тетратриаконта-3(34),4,6,9(33),10,12,14,24,26,31-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 91% выход).

Диастерео-чистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 19a (2R,8R)

HRMS рассчитано для C₃₂H₃₆N₄O₆S: 604.2356; [M+H]⁺ найдено: 605.2430 (δ=0.3 част. на млн.)

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.2 (sl), 7.6 (d, 1 H), 7.48 (dd, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 6.78 (dd, 1 H), 6 (d, 1 H), 5.3 (q, 1 H), 4.92 (t, 1 H), 4.64 (m, 2 H), 4.04/3.83 (2d, 2 H), 3.7 (m, 2 H), 3.11/2.85 (2dd, 2 H), 2.82 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2 (m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.4 (m, 2 H), 1.25 (m, 2 H), 1.25 (d, 3 H)

¹³C-ЯМР (100 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 131.6, 128.4, 128, 126.5, 119.5, 115.7, 111.4, 107.8, 68.4, 55.3, 47.8, 45, 41.6, 39.9, 29.5, 27.5, 25.7, 25.5, 18.7, 15.1, 13.6

Пример 19b (2R,8S)

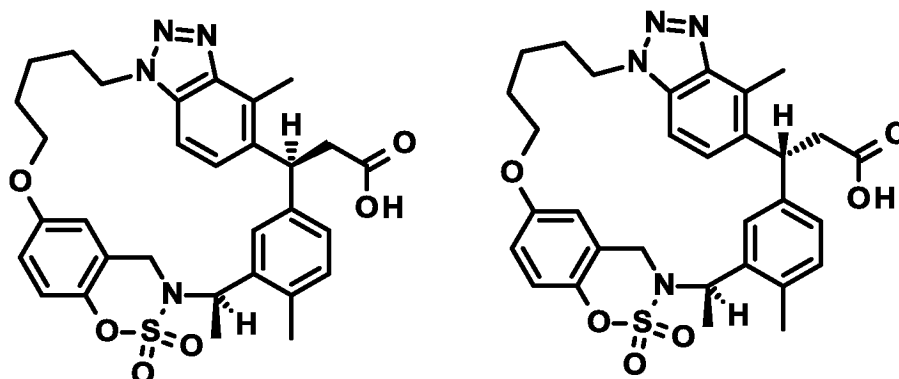
HRMS рассчитано для C₃₂H₃₆N₄O₆S: 604.2356; [M+H]⁺ найдено: 605.2431 (δ=0.4 част. на млн.)

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.1 (sl), 7.75 (d, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.3 (dd, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.82 (dd, 1 H), 6.4 (d, 1 H), 5.34 (q, 1 H), 4.84 (t, 1 H), 4.67 (m, 2 H), 4.18/3.92 (2d, 2 H), 3.82 (t, 2 H), 3.15/3.05 (2dd, 2 H), 2.82 (s, 3 H), 2.3 (s, 3 H), 1.85 (m, 2 H), 1.7 (m, 2 H), 1.6-1.4 (m, 2 H), 1.5 (d, 3 H), 1.35 (m, 2 H)

¹³C-ЯМР (100 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 131.4, 129.9, 126.9, 125.2, 119.5, 116.1, 111.1, 107.9, 68.4, 55.4, 47.6, 45.4, 42.1, 40.9, 30, 28.2, 25.7, 24.8, 18.7, 15.7, 13.5

ПРИМЕР 20: [(2*R*,8*S*)-2,4,32-Триметил-28,28-диоксо-22,27-диокса-28λ⁶-
 тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-
 3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]уксусная кислота и

5 [(2*R*,8*R*)-2,4,32-триметил-28,28-диоксо-22,27-диокса-28λ⁶-тиа-1,14,15,16-
 тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-
 3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]уксусная кислота



10 **СТАДИЯ 1: Получение этил-3-{3-[(1*S*)-1-гидроксиэтил]-4-метилфенил}-
 3-(1-{5-[(4-метоксифенил)метокси]пентил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-
 ил)пропаноата**

С использованием Общей методики 6, исходя из этил (2*E*)-3-(1-{5-[(4-
 метоксифенил)метокси]пентил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноата (1
 экв.) и (1*S*)-1-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-
 15 ил)фенил]этан-1-ол (2 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в
 заголовке соединение (77% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.59 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H),
 7.41 (d, 1 H), 7.18 (d, 2 H), 7.04 (dd, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.87 (d, 2 H), 4.96 (d, 1 H),
 4.82 (m, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 4.62 (dd, 2 H), 4.31 (s, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.73 (s, 3 H),
 20 3.31 (m, 2 H), 3.15-3.09 (m, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 1.87 (m, 2 H), 1.51 (m,
 2 H), 1.27 (m, 2 H), 1.23/1.21 (d, 3 H), 0.99 (t, 3 H)

**СТАДИЯ 2: Получение этил-3-(3-{(1*R*)-1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-
 2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил}-4-метилфенил)-3-(1-{5-[(4-
 метоксифенил)метокси]пентил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата**

25 С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-{3-[(1*S*)-1-
 гидроксиэтил]-4-метилфенил}-3-(1-{5-[(4-метоксифенил)метокси]пентил}-4-
 метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-

2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1,5 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (64% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.51 (2d, 1 H), 7.5-6.8 (m, 15 H), 5.27 (q, 1 H), 5.09 (m, 2 H), 4.88 (m, 1 H), 4.59 (m, 2 H), 4.41 (m, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 3.9 (q, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.29 (m, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 2.76 (2s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 1.82 (m, 2 H), 1.49 (m, 2 H), 1.4 (m, 3 H), 1.22 (m, 2 H), 0.96 (m, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}-3-[1-(5-гидроксипентил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{(1*R*)-1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил}-4-метилфенил)-3-(1-{5-[(4-метоксифенил)метокси] пентил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество серого цвета, 98% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.63/9.62 (2m, 3 H), 7.62/7.56 (2dd, 2 H), 7.47/7.45 (2sl, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 6.92/6.9 (2d, 1 H), 6.73 (m, 1 H), 6.58 (2d, 1 H), 5.25 (m, 1 H), 4.88 (m, 1 H), 4.63 (t, 2 H), 4.32 (m, 2 H), 3.94 (m, 2 H), 3.32 (m, 2 H), 3.22 (m, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 1.88 (m, 2 H), 1.46-1.37 (m+d, 5 H), 1.24 (m, 2 H), 1/0.99 (2t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-[1-(5-бромпентил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}-3-[1-(5-гидроксипентил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 78% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.6/9.59 (2s, 1 H), 7.62 (2d, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.48/7.42 (2d, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 6.9 (d, 1 H), 6.71 (m, 1 H), 6.59/6.55 (2d, 1 H), 5.26 (m, 1 H), 4.88 (m, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.4-4.25 (m, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.48 (t, 2 H), 3.21 (m, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.8 (m, 2 H), 1.41 (2d, 3 H), 1.32 (m, 2 H), 1/0.99 (2t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-[(2*R*)-2,4,32-триметил-28,28-диоксо-22,27-диокса-28λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(5-бромпентил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (78% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 0.92 - 1.07 (m, 7 H) 1.27 - 1.53 (m, 9 H) 1.55 - 1.81 (m, 5 H) 1.85 - 1.98 (m, 3 H) 1.99 - 2.09 (m, 2 H) 2.23 - 2.36 (m, 7 H) 2.75 (s, 4 H) 2.80 (s, 3 H) 2.94 (dd, J=15.71, 7.52 Гц, 1 H) 3.10 (dd, J=16.08, 7.03 Гц, 2 H) 3.21 - 3.29 (m, 2 H) 3.57 - 3.78 (m, 3 H) 3.80 - 3.98 (m, 8 H) 4.04 - 4.21 (m, 2 H) 4.56 - 4.76 (m, 4 H) 4.81 - 4.89 (m, 1 H) 4.95 (t, J=7.82 Гц, 1 H) 5.21 - 5.36 (m, 2 H) 5.99 (s, 2 H) 6.76 - 6.88 (m, 3 H) 6.91 - 6.99 (m, 2 H) 7.13 (dd, J=10.51, 8.19 Гц, 2 H) 7.24 - 7.38 (m, 3 H) 7.48 (d, J=7.95 Гц, 1 H) 7.60 - 7.71 (m, 2 H) 7.84 (d, J=8.68 Гц, 1 H)

СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 20

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [(2*R*)-2,4,32-триметил-28,28-диоксо-22,27-диокса-28λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]ацетат (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 32% выход).

Диастерео-чистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 20a (2*R*,8*S*)

HRMS рассчитано для C₃₁H₃₄N₄O₆S: 590.2199; [M+H]⁺ найдено: 591.2273 (δ=0.2 част. на млн.)

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.4-11.9 (m, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 6.81 (dd, 1 H), 5.99 (d, 1 H), 5.28 (q, 1 H), 4.91 (m, 1 H), 4.75-4.6 (t, 2 H), 4.08/3.7 (m, 2 H), 3.89/3.7 (m, 2 H), 3.16/2.8 (2m, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.1-1.85 (m, 2 H), 1.69 (m, 2 H), 1.55-1.23 (m, 2 H), 1.12 (d, 3 H)

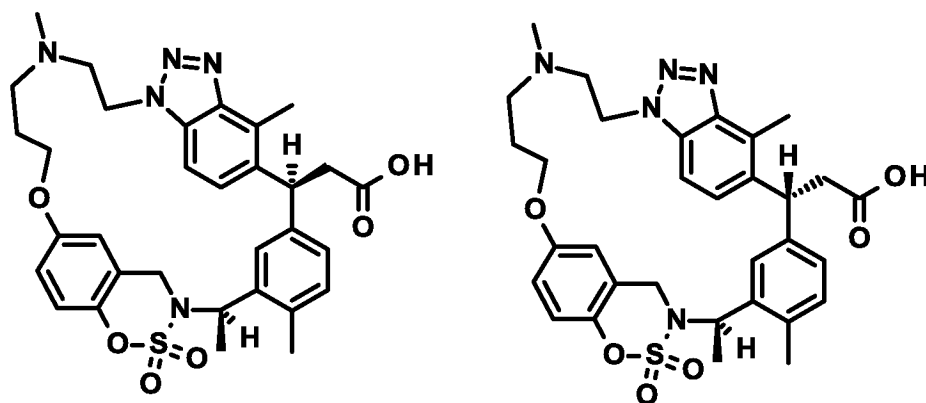
Пример 20b (2*R*,8*R*)

HRMS рассчитано для C₃₁H₃₄N₄O₆S: 590.2199; [M+H]⁺ найдено: 591.2274 (δ=0.4 част. на млн.)

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.4-11.9 (m, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.37 (dd, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.83 (dd, 1 H), 5.97 (d, 1 H), 5.3 (q, 1 H), 4.81 (m, 1 H), 4.7 (t, 2 H), 4.15/3.6 (m, 2 H), 3.85 (m, 2 H), 3.18/2.99 (2m, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.1-1.85 (m, 2 H), 1.8-1.55 (m, 2 H), 1.5-1.2 (m, 5 H)

ПРИМЕР 21: [(2*R*,8*S*)-2,4,19,33-Тетраметил-29,29-диоксо-23,28-диокса-29λ⁶-тия-1,14,15,16,19-пентаазагексацикло[22.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{27,31}]тетратриаконта-3(34),4,6,9(33),10,12,14,24,26,31-декаен-8-ил]уксусная кислота и

[(2*R*,8*R*)-2,4,19,33-тетраметил-29,29-диоксо-23,28-диокса-29λ⁶-тия-1,14,15,16,19-пентаазагексацикло[22.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{27,31}]тетратриаконта-3(34),4,6,9(33),10,12,14,24,26,31-декаен-8-ил]уксусная кислота



СТАДИЯ А1: Получение трет-бутил-(2-{[3-(бензилокси)пропил] (метил)амино}этил)карбамата

К раствору [(3-бромпропокси)метил]бензола (10 г, 43.6 ммоль, 7.7 мл) в MeCN (3 мл/ммоль, 131 мл) добавляли при КТ трет-бутил-[2-(метиламино)этил]карбамат (1 экв., 7.61 г, 43.6 ммоль) и K₂CO₃ (2 экв., 8.65 г, 87.3 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50 °С и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции смесь растворяли с 500 мл EtOAc, экстрагировали посредством 500 мл воды, затем с 500 мл рассола. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали досуха с получением сырого продукта в виде бесцветного масла, которое использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки (14 г, 99% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.38-7.28 (m, 5 H), 6.58 (t, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 3.45 (t, 2 H), 2.99 (q, 2 H), 2.38 (t, 2 H), 2.32 (t, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 1.65 (quint, 2 H), 1.37 (s, 9 H)

СТАДИЯ А2: Получение N¹-[3-(бензилокси)пропил]-N¹-метилэтан-1,2-

5 диамина

К раствору *трет*-бутил (2-{{3-(бензилокси)пропил}(метил)амино}этил) карбамата (14 г, 43 ммоль) в диоксане (5 мл/ммоль, 220 мл) добавляли при КТ HCl (4N в диоксане) (4 экв., 43 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. После завершения реакции летучие вещества выпаривали досуха при пониженном давлении. Сырой продукт разделяли между 200 мл DCM и 300 мл нас. водн. NaHCO₃. Слои разделяли, водн. слой выпаривали досуха при пониженном давлении. Добавляли 50 мл MeCN, затем твердое вещество отфильтровывали и промывали посредством 2x20 мл MeCN. Маточный раствор концентрировали досуха с получением сырого продукта в виде желтого масла. Сырой продукт использовали без дальнейшей очистки (6.2 г, 62% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.38-7.23 (m, 5 H), 4.44 (s, 2 H), 3.45 (t, 2 H), 2.56 (t, 2 H), 2.36 (t, 2 H), 2.33 (t, 2 H), 2.1 (s, 3 H), 1.67 (quint, 2 H)

СТАДИЯ А3: Получение N¹-[3-(бензилокси)пропил]-N¹-метил-N²-(3-

20 метил-2-нитрофенил)этан-1,2-диамина

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 1, исходя из 1-фтор-3-метил-2-нитро-бензола (1 экв.) и сырого N¹-[3-(бензилокси)пропил]-N¹-метилэтан-1,2-диамина (1.2 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (58% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.35-7.22 (m, 1 H), 7.35-7.22 (m, 5 H), 6.78 (d, 1 H), 6.61 (t, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 3.49 (t, 2 H), 3.2 (q, 2 H), 2.55 (t, 2 H), 2.41 (t, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 1.69 (quint, 2 H)

СТАДИЯ А4: Получение N¹-(2-{{3-(бензилокси)пропил}(метил)амино}этил)-4-бром-3-метилбензол-1,2-диамина

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 2, исходя из N¹-[3-(бензилокси)пропил]-N¹-метил-N²-(3-метил-2-нитрофенил)этан-1,2-диамина (1 экв.) в качестве реагента, был получен N¹-[3-(бензилокси)пропил]-N²-(4-бром-3-метил-2-нитрофенил)-N¹-метилэтан-1,2-диамин (71% выход). Сырой продукт

подвергали реакции с использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 3 с получением указанного в заголовке соединения (76% выход).

ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{28}BrN_3O$: 405; $[M+H]^+$ найдено: 406/408

СТАДИЯ А5: Получение 3-(бензилокси)-*N*-[2-(5-бром-4-метил-1*H*-

5 **бензотриазол-1-ил)этил]-*N*-метилпропан-1-амин**

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 4, исходя из N^1 -(2-{[3-(бензилокси)пропил] (метил)амино}этил)-4-бром-3-метилбензол-1,2-диамина (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (85% выход).

10 **^1H -ЯМР** (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 8.19 (s, 1 H), 7.4 (2d, 2 H), 7.3 (t, 2 H), 7.25 (t, 1 H), 7.2 (d, 2 H), 4.3 (t, 2 H), 4.22 (s, 2 H), 3.18 (t, 2 H), 2.68 (t, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.35 (t, 2 H), 2.2 (s, 3 H), 1.5 (m, 2 H)

СТАДИЯ А6: Получение этил-(2*E*)-3-[1-(2-{[3-(бензилокси)пропил](метил)

15 **амино}этил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]проп-2-еноата**

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 5, исходя из 3-(бензилокси)-*N*-[2-(5-бром-4-метил-1*H*-бензотриазол-1-ил)этил]-*N*-метилпропан-1-амин (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (93% выход).

20 **^1H -ЯМР** (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 8 (d, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.7 (d, 1 H), 7.3 (t, 2 H), 7.22 (t, 1 H), 7.19 (d, 2 H), 6.61 (d, 1 H), 4.77 (t, 2 H), 4.2 (q, 2 H), 4.18 (s, 2 H), 3.08 (t, 2 H), 2.82 (t, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 2.31 (t, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.42 (q, 2 H), 1.28 (t, 3 H)

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-[1-(2-{[3-(бензилокси)пропил](метил)амино} этил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1*S*)-1-гидроксиэтил]-4-метилфенил} пропаноата

25 С использованием Общей методики 6, исходя из этил-(2*E*)-3-[1-(2-{[3-(бензилокси)пропил](метил)амино}этил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]проп-2-еноата (1 экв.) и (1*S*)-1-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этанола (1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (33% выход).

30 **^1H -ЯМР** (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 7.59 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.41 (m, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.31 (dd, 1 H), 7.22 (m, 2 H), 7.02 (m, 1 H), 6.97 (m, 2

H), 4.93 (d, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 4.7 (t, 2 H), 4.22 (s, 2 H), 3.91 (q, 2 H), 3.15 (m, 2 H), 3.15-3.05 (m, 2 H), 2.82 (t, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.35 (t, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 1.47 (quint, 2 H), 1.21 (d, 3 H), 0.99 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение **этил-3-(3-((1R)-1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]этил}-4-метилфенил)-3-[1-(2-{3-(бензилокси)пропил}(метил)амино}этил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]пропаноата**

С использованием Общей методики 7, исходя из **этил-3-[1-[2-[3-бензилоксипропил(метил)амино]этил]-4-метил-бензотриазол-5-ил]-3-[3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-фенил]пропаноата** (1 экв.) и **6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона** (1.1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (58% выход).

ЖХ-МС рассчитано для C₄₈H₅₅N₅O₇S: 845; [M+H]⁺ найдено: 846

СТАДИЯ 3: Получение **этил-3-{3-[(1R)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)этил]-4-метилфенил}-3-(1-{2-[(3-гидроксипропил)(метил)амино]этил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)пропаноата**

С использованием Общей методики 8, исходя из **этил-3-(3-((1R)-1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]этил}-4-метилфенил)-3-[1-(2-{3-(бензилокси)пропил}(метил)амино}этил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]пропаноата** (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (желтое масло, 97% выход).

ЖХ-МС рассчитано для C₃₄H₄₃N₅O₇S: 665; [M+H]⁺ найдено: 666

СТАДИЯ 4: Получение **этил-3-(1-{2-[(3-бромпропил)(метил)амино]этил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)-3-{3-[(1R)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноата**

С использованием Общей методики 9, исходя из **этил-3-{3-[(1R)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)этил]-4-метилфенил}-3-(1-{2-[(3-гидроксипропил)(метил)амино]этил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)пропаноата** (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 20% выход).

ЖХ-МС рассчитано для C₃₄H₄₂BrN₅O₆S: 727; [M+H]⁺ найдено: 728/730

СТАДИЯ 5: Получение этил-[(2*R*)-2,4,19,33-тетраметил-29,29-диоксо-23,28-диокса-29 λ^6 -тиа-1,14,15,16,19-пентаазагексацикло[22.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{27,31}]тетратриаконта-3(34),4,6,9(33),10,12,14,24,26,31-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-(1-{2-[(3-бромпропил)(метил)амино]этил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 99% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.74/7.63 (2d, 1 H), 7.73/7.48 (2d, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.27/7.04 (2d, 1 H), 7.25/7.12 (d, 1 H), 7.01/6.93 (2d, 1 H), 6.84/6.73 (2d, 1 H), 6.37/5.81 (2sl, 1 H), 5.35/5.29 (2q, 1 H), 4.93/4.87 (2t, 1 H), 4.8/4.71/4.61/4.58 (4m, 2 H), 4.24/4.02/3.98/3.87 (4d, 2 H), 3.91 (q, 2 H), 3.83 (m, 2 H), 3.34-3.13/3.02 (4dd, 2 H), 3.11/3.06/2.86/2.72 (4m, 2 H), 2.84 (2s, 3 H), 2.59-2.46/2.4 (2m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.19/2.13 (2sl, 3 H), 1.85 (m, 2 H), 1.52/1.27 (2d, 3 H), 1.01 (2d, 3 H)

СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 21

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [(2*R*)-2,4,19,33-тетраметил-29,29-диоксо-23,28-диокса-29 λ^6 -тиа-1,14,15,16,19-пентаазагексацикло[22.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{27,31}]тетратриаконта-3(34),4,6,9(33),10,12,14,24,26,31-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 83% выход).

Диастерео-чистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 21а (2*R*,8*S*)

HRMS рассчитано для C₃₂H₃₇N₅O₆S: 619.2464; [M+H]⁺ найдено: 620.2538 (δ =0.1 част. на млн.)

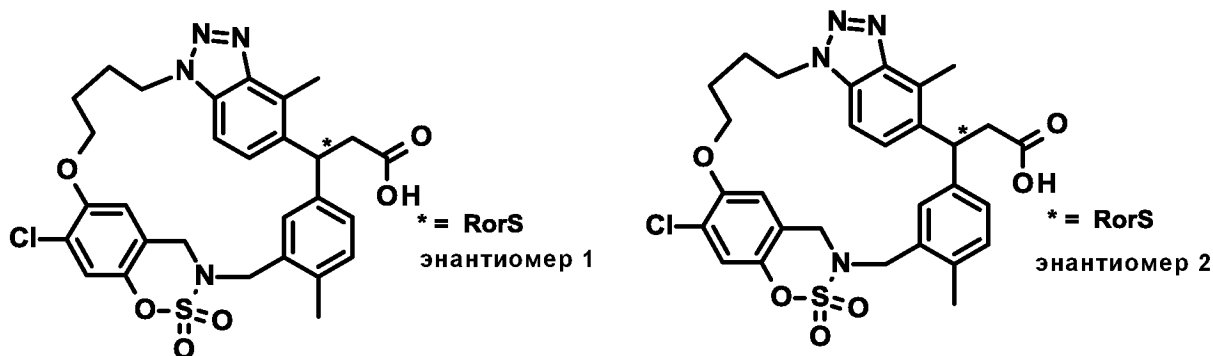
¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 12.05 (m, 1 H), 7.71 (m, 2 H), 7.55 (d, 1 H), 7.29 (dd, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.81 (dd, 1 H), 6.38 (d, 1 H), 5.35 (q, 1 H), 4.85 (t, 1 H), 4.78/4.58 (2m, 2 H), 4.21/3.95 (2d, 2 H), 3.82 (m, 2 H), 3.1/3 (2dd, 2 H), 3.05/2.7 (2m, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 2.55 (m, 2 H), 2.3 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.82 (m, 2 H), 1.5 (d, 3 H)

Пример 21b (2R,8R)

HRMS рассчитано для $C_{32}H_{37}N_5O_6S$: 619.2464; $[M+H]^+$ найдено: 620.2576 ($\delta=6.2$ част. на млн.)

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 12.3 (m, 1 H), 7.65/7.22 (2d, 2 H), 7.5 (dd, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.72 (dd, 1 H), 5.82 (d, 1 H), 5.3 (q, 1 H), 4.91 (t, 1 H), 4.7/4.6 (2m, 2 H), 4.02/3.85 (2d, 2 H), 3.48/3.32 (2m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 2.88 (m, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 2.4 (t, 2 H), 2.3 (s, 3 H), 2.2 (s, 3 H), 1.68 (m, 2 H), 1.25 (d, 3 H)

ПРИМЕР 22: [23-Хлор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -
 10 тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-
 3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



СТАДИЯ С1: Получение 5-(бензилокси)-4-хлор-2-гидроксибензальдегида

С использованием Общей методики 4 СТАДИЯ 1, исходя из 4-(бензилокси)-3-хлорфенола (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (45% выход).

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 10.66 (s, 1 H), 10.22 (s, 1 H), 7.49-7.3 (m, 5 H), 7.38 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 5.16 (s, 2 H)

СТАДИЯ С2: Получение 6-(бензилокси)-7-хлор-2H-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-2,2-диона

С использованием Общей методики 4 СТАДИЯ 2, исходя из 5-(бензилокси)-4-хлор-2-гидроксибензальдегида (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (91% выход).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.16 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.53-7.34 (m, 5 H), 5.28 (s, 2 H)

СТАДИЯ С3: Получение 6-(бензилокси)-7-хлор-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диола

5 С использованием Общей методики 4 СТАДИЯ 3, исходя из 6-(бензилокси)-7-хлор-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-дион (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (колич.).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.5 (br., 1 H), 7.47 (dm, 2 H), 7.41 (tm, 2 H), 7.35 (tm, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 4.52 (s, 2 H)

10 **СТАДИЯ 1: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-7-хлор-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата**

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-
15 бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-7-хлор-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диола (1.4 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (желтое масло, 50% выход).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.57 (d, 1 H), 7.51-7.33 (m, 5 H), 7.48 (d, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.18 (dm, 2 H), 7.13 (d, 1 H), 6.86 (dm, 2 H), 5.16 (s, 2 H), 4.85 (t, 1 H), 4.62 (t, 2 H),
20 4.49/4.44 (d+d, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 4.27/4.21 (d+d, 2 H), 3.91 (q, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.35 (t, 2 H), 3.2/3.16 (dd+dd, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2.2 (s, 3 H), 1.89 (m, 2 H), 1.45 (m, 2 H), 0.96 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-{3-[(7-хлор-6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-[1-(4-гидроксibuтил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-[3-[(6-бензилокси-7-хлор-2,2-диоксо-4*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3-ил)метил]-4-метил-фенил]-3-[1-
[4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил]-4-метил-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1
30 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (желтое масло, 74% выход).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 10.48 (brs, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 4.83 (t, 1 H), 4.64 (t, 2 H), 4.45/4.42 (d+d, 2 H), 4.43 (brs, 1 H), 4.25/4.2 (d+d, 2 H),

3.93 (q, 2 H), 3.37 (t, 2 H), 3.17 (d, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.35 (m, 2 H), 0.99 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-[23-хлор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тия-1,14,15,16-

5 **тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]**

дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 10, исходя из этил-3-{3-[(7-хлор-6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-[1-(4-гидроксibuтил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, был получен этил-3-[1-(4-хлорбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(7-хлор-6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноат (твердая пена желтого цвета, колич.), который подвергали реакции в следующей стадии без дальнейшей очистки с использованием Общей методики 11. Было получено

10

15 указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета) (64% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.68 (d, 1 H), 7.47 (dd, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 6.67 (d, 1 H), 6.1 (s, 1 H), 4.85/4.74 (dm+dm, 2 H), 4.77 (t, 1 H), 4.27/3.9 (d+d, 2 H), 4/3.76 (d+d, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.7/3.44 (m+m, 2 H), 3.13/3.06 (dd+dd, 2 H), 2.64 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.22/1.99 (m+m, 2 H), 1.82/1.62 (m+m, 2 H), 1.01 (t, 3 H)

20

СТАДИЯ 4: Получение [23-хлор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тия-1,14,15,16-

тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-

3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусной кислоты

С использованием Общей методики 12, исходя из этил-[23-хлор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]

25

дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетат (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 94% выход).

30 Энантиочистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 22а (E1)

HRMS рассчитано для C₂₉H₂₉ClN₄O₆S: 596.1497; [M+H]⁺ найдено: 597.1564 (δ = -0.9 част. на млн.)

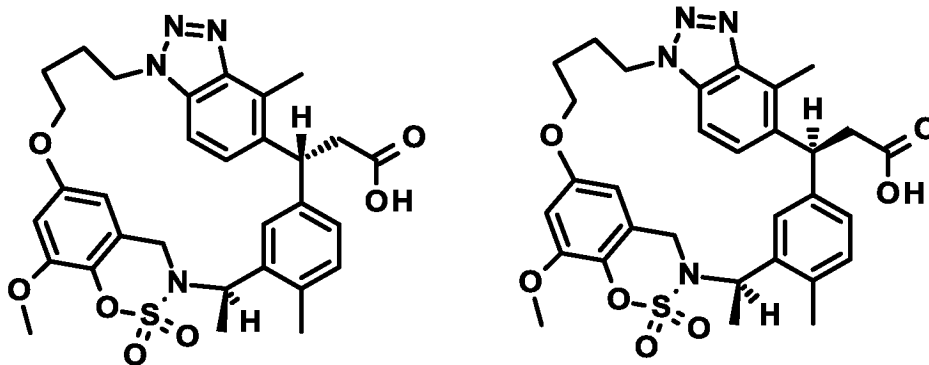
Пример 22b (E2)

HRMS рассчитано для $C_{29}H_{29}ClN_4O_6S$: 596.1497; $[M+H]^+$ найдено: 597.1549 ($\delta = -3.4$ част. на млн.)

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 12.23 (brs, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.48 (dd, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 4.85/4.74 (m+m, 2 H), 4.75 (m, 1 H), 4.26/3.91 (d+d, 2 H), 4.01/3.77 (d+d, 2 H), 3.69/3.42 (m+m, 2 H), 3.02/2.96 (dd+dd, 2 H), 2.64 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.22/2.01 (m+m, 2 H), 1.83/1.63 (m+m, 2 H)

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 131.3, 131.2, 128.7, 127.2, 120.1, 111.5, 107.9, 68.7, 52.1, 48.7, 48.1, 41.8, 40.9, 26.7, 25.5, 18.5, 13.4

ПРИМЕР 23: [(2*R*,8*R*)-24-Метокси-2,4,31-триметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота и [(2*R*,8*S*)-24-метокси-2,4,31-триметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



СТАДИЯ 1: Получение этил-3-(3-((1*R*)-1-[6-(бензилокси)-8-метокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил}-4-метилфенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-{3-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-4-метилфенил}-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-8-метокси-3,4-

дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1.05 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (79% выход).

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 0.88 - 1.05 (m, 14 H) 1.13 - 1.30 (m, 10 H) 1.36 - 1.49 (m, 20 H) 1.82 - 1.94 (m, 9 H) 2.27 (s, 11 H) 2.74 - 2.81 (m, 11 H) 3.12 - 3.26 (m, 8 H) 3.34 (q, J=6.15 Гц, 8 H) 3.72 (s, 13 H) 3.81 (s, 11 H) 3.92 (q, J=7.09 Гц, 8 H) 4.23 - 4.36 (m, 11 H) 4.39 (s, 4 H) 4.55 - 4.65 (m, 8 H) 4.87 (t, J=7.76 Гц, 4 H) 5.01 - 5.14 (m, 7 H) 5.21 - 5.30 (m, 3 H) 6.35 (d, J=2.57 Гц, 1 H) 6.42 (d, J=2.57 Гц, 1 H) 6.72 - 6.78 (m, 1 H) 6.86 (d, J=8.56 Гц, 2 H) 7.07 - 7.14 (m, 2 H) 7.17 (d, J=8.56 Гц, 2 H) 7.28 - 7.38 (m, 1 H) 7.38 - 7.44 (m, 3 H) 7.44 - 7.49 (m, 2 H) 7.49 - 7.55 (m, 1 H) 7.56 - 7.62 (m, 1 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-8-метокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{(1*R*)-1-[6-(бензилокси)-8-метокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил}-4-метилфенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (желтое твердое вещество, 98% выход).

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 0.92 - 1.06 (m, 6 H) 1.10 - 1.48 (m, 13 H) 1.90 (quin, J=7.18 Гц, 4 H) 2.27 (s, 5 H) 2.70 - 2.79 (m, 5 H) 3.22 (d, J=7.70 Гц, 3 H) 3.34 - 3.42 (m, 4 H) 3.77 (s, 5 H) 3.88 - 3.99 (m, 3 H) 4.27 (d, J=5.26 Гц, 1 H) 4.33 (d, J=2.32 Гц, 1 H) 4.37 - 4.46 (m, 1 H) 4.65 (t, J=6.97 Гц, 2 H) 4.80 - 4.94 (m, 1 H) 5.24 (q, J=6.77 Гц, 1 H) 6.10 (d, J=2.45 Гц, 1 H) 6.15 (d, J=2.57 Гц, 1 H) 6.40 - 6.49 (m, 1 H) 6.76 - 6.84 (m, 1 H) 7.04 - 7.16 (m, 3 H) 7.45 (d, J=10.15 Гц, 1 H) 7.53 - 7.59 (m, 1 H) 7.59 - 7.66 (m, 1 H) 9.60 - 9.65 (m, 1 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-8-метокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-8-метокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (65% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 1.00 (q, J=6.89 Гц, 5 H) 1.35 - 1.46 (m, 3 H) 1.77 (quin, J=7.03 Гц, 3 H) 1.94 - 2.05 (m, 5 H) 2.27 (s, 4 H) 2.76 (s, 4 H) 3.22 (d, J=7.70 Гц, 3 H) 3.53 (t, J=6.66 Гц, 3 H) 3.76 (s, 4 H) 3.94 (qd, J=7.09, 2.32 Гц, 3 H) 4.23 - 4.37 (m, 2 H) 4.69 (t, J=6.79 Гц, 3 H) 4.81 - 4.94 (m, 2 H) 5.24 (d, J=6.72 Гц, 1 H) 6.03 - 6.18 (m, 2 H) 6.34 - 6.51 (m, 2 H) 6.96 - 7.22 (m, 3 H) 7.44 (d, J=11.37 Гц, 1 H) 7.52 - 7.68 (m, 3 H) 9.63 (d, J=5.14 Гц, 1 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-[(2R)-24-метокси-2,4,31-триметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1R)-1-(6-гидрокси-8-метокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 69% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 0.92 - 1.06 (m, 11 H) 1.11 (d, J=6.85 Гц, 4 H) 1.27 (d, J=6.85 Гц, 8 H) 1.54 - 1.92 (m, 8 H) 2.00 - 2.22 (m, 7 H) 2.23 - 2.36 (m, 13 H) 2.66 (s, 7 H) 2.81 (s, 4 H) 2.92 - 3.15 (m, 5 H) 3.33 - 3.50 (m, 7 H) 3.59 - 3.79 (m, 14 H) 3.83 - 4.00 (m, 10 H) 4.64 - 4.99 (m, 11 H) 5.15 - 5.31 (m, 5 H) 5.37 (br. s., 1 H) 6.46 (dd, J=19.93, 2.45 Гц, 3 H) 6.73 (s, 1 H) 7.08 - 7.25 (m, 4 H) 7.30 (d, J=8.07 Гц, 1 H) 7.44 (d, J=7.70 Гц, 3 H) 7.68 (d, J=8.68 Гц, 1 H) 7.75 (d, J=8.80 Гц, 1 H) 7.89 (d, J=8.80 Гц, 1 H)

СТАДИЯ 5: Получение ПРИМЕРА 23

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [(2R)-24-метокси-2,4,31-триметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (72% выход).

Энантиочистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 23а (2R,8R)

HRMS рассчитано для C₃₁H₃₄N₄O₇S: 606.2148; [M+H]⁺ найдено: 607.2223 (δ=0.3 част. на млн.)

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12 (sl, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.44 (dd, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 6.42 (d, 1 H), 5.38 (dl, 1 H), 5.21 (q, 1 H), 4.89 (t, 1 H), 4.76 (m, 2 H), 4.02/3.4 (2*d, 2 H), 3.7 (m, 2 H), 3.7 (s, 3 H), 3.28/2.87 (dd, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.2/2 (m, 2 H), 1.61/1.28 (m, 2 H), 1.11 (d, 3 H)

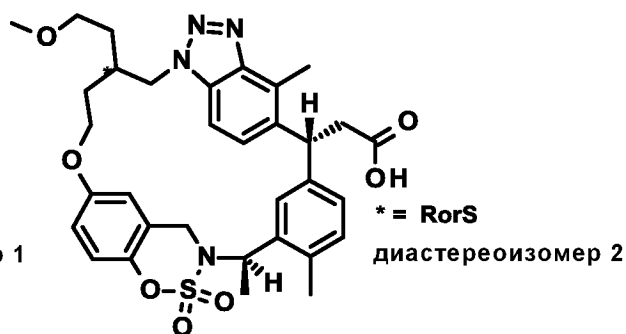
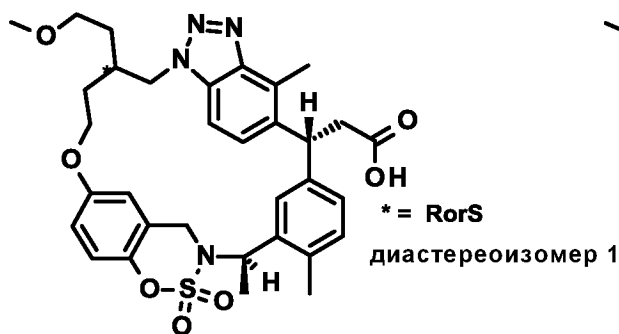
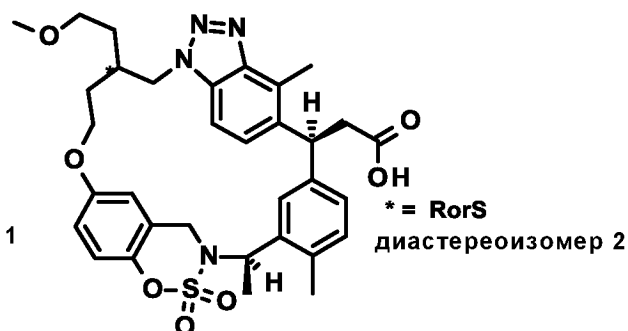
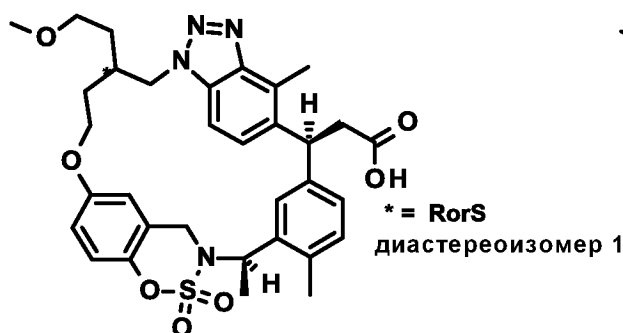
Пример 23b (2R,8S)

HRMS рассчитано для C₃₁H₃₄N₄O₇S: 606.2148; [M+H]⁺ найдено: 607.2224 (δ=0.5 част. на млн.)

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.2 (sl, 1 H), 7.88/7.74 (d, 2 H), 7.44 (dd, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 6.49 (d, 1 H), 5.23 (q, 1 H), 5.19 (d, 1 H), 4.8-4.67 (m, 1 H), 4.8-4.67 (m, 2 H), 3.99/3.36 (d, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.63/3.41 (m, 2 H), 3.28/2.96 (dd, 2 H), 2.64 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.18/2.09 (m, 2 H), 1.87/1.74 (m, 2 H), 1.27 (d, 3 H)

ПРИМЕР 24: [(2*R*,8*S*)-18-(2-Метоксиэтил)-2,4,31-триметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]] дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота и

5 [(2*R*,8*R*)-18-(2-метоксиэтил)-2,4,31-триметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]] дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



10

СТАДИЯ А1: Получение 2-[2-(бензилокси)этил]-4-метоксибутаннитрила

К раствору 4-метоксибутаннитрила (6.88 г, 69.4 ммоль) в абс. ТГФ (1 мл/ммоль, 70 мл) при -78°C добавляли по каплям триметил-*N*-(триметилсилил)силанаминид лития (1.2 экв., 1 М в ТГФ, 83.3 мл, 83.3 ммоль) при постоянном помешивании. [(2-йодэтокси)метил]бензол (1.2 экв., 21.8 г, 83.3 ммоль), растворённый в 35 мл ТГФ добавляли по каплям при -78°C. Реакционную смесь оставляли нагреться до КТ и перемешивали в течение ночи. После завершения реакции смесь гасили посредством воды. Добавляли 200 мл EtOAc и слои разделяли. Органический слой промывали посредством 150 мл рассола и сушили над безводным Na₂SO₄. Фильтрация и концентрирование

15

20

досуха обеспечили сырой продукт, который очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc (от 100:0 до 70:30) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (8.1 г, 50% выход).

5 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.4-7.25 (m, 5 H), 4.5 (s, 2 H), 3.55 (m, 2 H), 3.45 (m, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 2.95 (m, 1 H), 1.9-1.7 (m, 4 H)

СТАДИЯ А2: Получение 2-[2-(бензилокси)этил]-4-метоксибутан-1-амина

10 Алюмогидрид лития (1 экв., 1.3 г, 35 ммоль) помещали в круглодонную колбу. После добавления абс. ТГФ (70 мл) смесь охлаждали до 10 °С. Раствор 2-[2-(бензилокси)этил]-4-метоксибутаннитрила (8.1 г, 35 ммоль) в абс. ТГФ (70 мл) добавляли по каплям при 10°С при постоянном помешивании в течение 15 мин. Реакционную смесь оставляли нагреться до КТ и перемешивали в течение еще 3 ч. при этой температуре. После завершения реакции смесь охлаждали до
15 10°С и гасили посредством водн. Na₂SO₄. Смесь перемешивали в течение ночи при КТ и фильтровали. Осадок на фильтре промывали посредством ТГФ. Маточный раствор концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (8.3 г, 96% выход).

20 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.39-7.22 (m, 5 H), 4.44 (s, 2 H), 3.45 (t, 2 H), 3.32 (t, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 2.46 (d, 2 H), 1.68-1.37 (m, 5 H), 1.44-1.14 (m, 2 H)

СТАДИЯ А3: Получение N-{2-[2-(бензилокси)этил]-4-метоксибутил}-3-метил-2-нитроанилина

25 С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 1, исходя из 1-фтор-3-метил-2-нитро-бензола (1 экв.) и 2-[2-(бензилокси)этил]-4-метоксибутан-1-амина (1.2 экв) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (50% выход).

30 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.3 (m, 5 H), 7.2 (t, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 6.5 (d+t, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 3.5 (m, 2 H), 3.4 (m, 2 H), 3.2 (s, 3 H), 3.15 (m, 2 H), 2.3 (s, 3 H), 1.9 (sept., 1 H), 1.55 (m, 4 H)

СТАДИЯ А4: Получение *N*-{2-[2-(бензилокси)этил]-4-метоксибутил}-4-бром-3-метил-2-нитроанилина

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 2, исходя из *N*-{2-[2-(бензилокси)этил]-4-метоксибутил}-3-метил-2-нитроанилина (1 экв.) в качестве
5 реагента, было получено указанное в заголовке соединение (62% выход).

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.42 (d, 1 Н), 7.31 (t, 2 Н), 7.28 (d+t, 3 Н), 6.7 (d, 1 Н), 6.2 (t), 4.43 (s, 2 Н), 3.5 (m, 2 Н), 3.35 (m, 2 Н), 3.2 (s, 3 Н), 3.1 (m, 2 Н), 2.25 (s, 3 Н), 1.88 (m, 1 Н), 1.64-1.42 (m, 4 Н)

10 **СТАДИЯ А5: Получение *N*¹-{2-[2-(бензилокси)этил]-4-метоксибутил}-4-бром-3-метилбензол-1,2-диамина**

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 3, исходя из *N*-{2-[2-(бензилокси)этил]-4-метоксибутил}-4-бром-3-метил-2-нитроанилина (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (колич.).

15 ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.3 (m, 5 Н), 6.69 (d, 1 Н), 6.25 (d, 1 Н), 4.68 (m, 3 Н), 4.45 (s, 2 Н), 3.5 (m, 2 Н), 3.4 (m, 2 Н), 3.2 (s, 3 Н), 2.98 (d, 2 Н), 2.19 (s, 3 Н), 1.9 (m, 1 Н), 1.75-1.5 (m, 4 Н)

СТАДИЯ А6: Получение 1-{2-[2-(бензилокси)этил]-4-метоксибутил}-5-бром-4-метил-1*H*-бензотриазола

20 С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 4, исходя из *N*¹-{2-[2-(бензилокси)этил]-4-метоксибутил}-4-бром-3-метилбензол-1,2-диамина (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (78% выход).

25 ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.69 (d, 1 Н), 7.6 (d, 1 Н), 7.35-7.2 (m, 5 Н), 4.68 (d, 2 Н), 4.39 (m, 2 Н), 3.48 (m, 2 Н), 3.35 (m, 2 Н), 3.18 (s, 3 Н), 2.71 (s, 3 Н), 2.3 (m, 1 Н), 1.6-1.4 (m, 4 Н)

СТАДИЯ А7: Получение этил-(2*E*)-3-(1-{2-[2-(бензилокси)этил]-4-метоксибутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноата

30 С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 5, исходя из 1-{2-[2-(бензилокси)этил]-4-метоксибутил}-5-бром-4-метил-1*H*-бензотриазоле (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (выход 34%).

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.02 (d, 1 Н), 7.95 (d, 1 Н), 7.65 (d, 1 Н), 7.35-7.2 (m, 5 Н), 6.65 (d, 1 Н), 4.68 (d, 2 Н), 4.4 (s, 2 Н), 4.22 (q, 2

H), 3.49 (m, 2 H), 3.35 (m, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 2.8 (s, 3 H), 2.3 (m, 1 H), 1.6-1.4 (m, 4 H), 1.3 (t, 3 H)

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-(1-{2-[2-(бензилокси)этил]-4-метоксибутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)-3-{3-[(1*S*)-1-гидроксиэтил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 6, исходя из этил-(2*E*)-3-(1-{2-[2-(бензилокси)этил]-4-метоксибутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноата (1 экв.) и (1*S*)-1-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этан-1-ола (1.2 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (83% выход).

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ част. на млн.: 7.5 (d, 1 H), 7.45 (2d, 1 H), 7.4 (d, 1 H), 7.32-7.2 (m, 5 H), 7.05 (2dd, 1 H), 6.98 (2d, 1 H), 4.99 (2d, 1 H), 4.81 (m, 2 H), 4.6 (d, 2 H), 4.4 (s, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.48 (2t, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 3.12 (s, 3 H), 3.1 (m, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 2.28 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.6-1.4 (m, 4 H), 1.22 (2d, 3 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-(3-{(1*R*)-1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил}-4-метилфенил)-3-(1-{2-[2-(бензилокси)этил]-4-метоксибутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-(1-{2-[2-(бензилокси)этил]-4-метоксибутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)-3-{3-[(1*S*)-1-гидроксиэтил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-8-метокси-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1.1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (59% выход).

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ част. на млн.: 7.6-7.2 (m, 15 H), 7.12-6.95 (m, 2 H), 6.9/6.85 (2d, 1 H), 5.28 (m, 1 H), 5.1 (2s, 2 H), 4.9 (m, 1 H), 4.6 (d, 2 H), 4.45-4.3 (m, 4 H), 3.9 (q, 2 H), 3.45 (m, 2 H), 3.3/3.2 (2m, 5 H), 3.1 (m, 2 H), 2.8/2.3 (s, 6 H), 2.28 (m, 1 H), 1.5 (m, 4 H), 1.4 (d, 3 H), 1.22 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-[3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-4*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3-ил)этил]-4-метил-фенил]-3-[1-[2-(2-гидроксиэтил)-4-метокси-бутил]-4-метил-бензотриазол-5-ил]пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{(1*R*)-1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил}-4-метилфенил)-3-(1-{2-[2-(бензилокси)этил]-4-метоксибутил}-4-метил-1*H*-

бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (81% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.6/4.35 (s+t, 2 H), 7.6 (m, 2 H), 7.5 (d, 1 H), 7.12 (m, 2 H), 6.91 (d, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 6.6/6.55 (2d, 1 H), 5.25 (q, 1 H), 4.9 (m, 1 H), 4.6 (d, 2 H), 4.35 (m, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.45 (m, 4 H), 3.21 (d, 2 H), 3.12 (s, 3 H), 2.8 (s, 3 H), 2.3 (s, 3 H), 2.25 (m, 1 H), 1.5-1.3 (m, 4 H), 1.45 (d, 3 H), 1.2 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-{1-[2-(2-бромethyl)-4-метоксибутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-[3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-4*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3-ил)этил]-4-метил-фенил]-3-[1-[2-(2-гидроксиэтил)-4-метокси-бутил]-4-метил-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (39% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.6 (s, 1 H), 7.6 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.45 (2d, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 6.9 (d, 1 H), 6.71 (dd, 1 H), 6.59 (2d, 1 H), 5.28 (q, 1 H), 4.9 (m, 1 H), 4.61 (d, 2 H), 4.4-4.3 (m, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.58 (m, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 3.21 (d, 2 H), 3.15 (s, 3 H), 2.78 (s, 3 H), 2.3 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 1.9-1.7 (2m, 2 H), 1.5 (m, 2 H), 1.4 (d, 3 H), 1 (2t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение ПРИМЕРА 24

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-{1-[2-(2-бромethyl)-4-метоксибутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, был получен этил-[(2*R*)-18-(2-метоксиэтил)-2,4,31-триметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетат (твердое вещество белого цвета, 57% выход). Сырой продукт подвергали реакции с использованием Общей методики 12 с получением указанного в заголовке соединения (колич.).

Диастерео-чистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 24a (2R,8S dia1)

HRMS рассчитано для $C_{33}H_{38}N_4O_7S$: 634.246; $[M+H]^+$ найдено: 635.2534

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 12.2 (мл, 1 H), 7.79 (d, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 6.9 (d, 1 H), 6.7 (dd, 1 H), 5.4 (d, 1 H), 5.22 (q, 1 H), 4.79 (dd, 1 H), 4.75/4.6 (2dd, 2 H), 4.12/3.4 (2d, 2 H), 3.58 (m, 3 H), 3.3 (s, 3 H), 3.2-3 (m, 2 H), 2.9 (dd, 1 H), 2.6 (s, 3 H), 2.3 (s, 3 H), 1.9-1.7 (m, 5 H), 1.2 (d, 3 H)

Пример 24b (2R,8S dia2)

HRMS рассчитано для $C_{33}H_{38}N_4O_7S$: 634.246; $[M+H]^+$ найдено: 635.2534

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 12.2 (мл, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 5.4 (d, 1 H), 5.25 (q, 1 H), 4.79 (dd, 1 H), 4.61/4.55 (2dd, 2 H), 4.05/3.35 (2d, 2 H), 3.55 (t, 2 H), 3.45 (m, 1 H), 3.3 (m, 4 H), 3.1/2.9 (2m, 2 H), 2.6 (s, 3 H), 2.3 (s, 3 H), 1.9-1.7 (m, 5 H), 1.2 (d, 3 H)

Пример 24c (2R,8R dia1)

HRMS рассчитано для $C_{33}H_{38}N_4O_7S$: 634.246; $[M+H]^+$ найдено: 635.2536
($\delta=0.3$ част. на млн.)

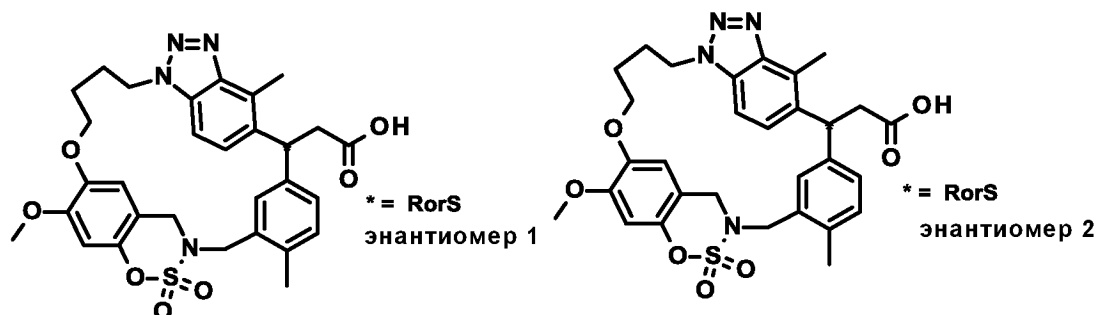
^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 6.9 (d, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 6.7 (dd, 1 H), 5.6 (d, 1 H), 5.26 (q, 1 H), 4.9 (dd, 1 H), 4.7/4.6 (2dd, 2 H), 4.1/3.55 (2d, 2 H), 3.6-3.35 (m, 4 H), 3.3 (s, 3 H), 3.2/2.88 (2m, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 2.3 (s, 3 H), 1.8 (m, 3 H), 1.68/1.5 (2m, 2 H), 1.2 (d, 3 H)

Пример 24d (2R,8R dia2)

HRMS рассчитано для $C_{33}H_{38}N_4O_7S$: 634.246; $[M+H]^+$ найдено: 635.2535
($\delta=0.2$ част. на млн.)

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 7.7 (d, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 6.7 (dd, 1 H), 5.65 (d, 1 H), 5.26 (q, 1 H), 4.95 (t, 1 H), 4.6 (m, 2 H), 4.05/3.6 (2d, 2 H), 3.6-3.35 (m, 4 H), 3.23 (s, 3 H), 3.15/2.82 (2m, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 1.88/1.78 (2m, 2 H), 1.7 (m, 3 H), 1.1 (d, 3 H)

ПРИМЕР 25: [23-Метокси-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -
 тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-
 3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



5

СТАДИЯ С1: Получение 5-(бензилокси)-2-гидрокси-4-метоксибензальдегида

С использованием Общей методики 4 СТАДИЯ 1, исходя из 4-(бензилокси)-3-метоксифенола (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (55% выход).

¹Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 10.71 (s, 1 H), 10.02 (s, 1 H), 7.46-7.29 (m, 5 H), 7.24 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H)

СТАДИЯ С2: Получение 6-(бензилокси)-7-метокси-2H-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-2,2-диона

С использованием Общей методики 4 СТАДИЯ 2, исходя из 5-(бензилокси)-2-гидрокси-4-метокси-бензальдегида (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (67% выход).

¹Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.96 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.5-7.33 (m, 5 H), 7.26 (s, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H)

СТАДИЯ С3: Получение 6-(бензилокси)-7-метокси-3,4-дигидро-2H-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-2,2-диона

С использованием Общей методики 4 СТАДИЯ 3, исходя из 6-(бензилокси)-7-метокси-2H-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-2,2-дион (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 98% выход).

¹Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.4 (t, 1 H), 7.52-7.29 (m, 5 H), 6.98 (s, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 4.42 (d, 2 H), 3.76 (s, 3 H)

25

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-7-метокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил) метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

5 С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-7-метокси-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1.2 экв.) в качестве реагентов, было
10 получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 74% выход).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.57 (d, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.48-7.31 (m, 5 H), 7.22 (d, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.18 (m, 2 H), 7.13 (d, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.86 (m, 2 H), 5.03 (s, 2 H), 4.85 (t, 1 H), 4.62 (t, 2 H), 4.38/4.34 (d+d, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 4.22/4.18 (d+d, 2 H), 3.91 (q, 2 H), 3.8 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.35 (t, 2 H), 3.19/3.16 (dd+dd, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.2 (s, 3 H), 1.89 (m, 2 H), 1.44 (m, 2 H), 0.97 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-[1-(4-гидоксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-7-метокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата

20 С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-7-метокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил) метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено
указанное в заголовке соединение (колич.).

25 ¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.26 (s, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.2 (s, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.8 (s, 1 H), 6.6 (s, 1 H), 4.83 (t, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.63 (t, 1 H), 4.3 (s, 2 H), 4.19/4.16 (d+d, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.37 (m, 2 H), 3.18/3.14 (dd+dd, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.35 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение гидрохлорида этил-3-[1-(4-хлорбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-7-метокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата

30 С использованием Общей методики 10, исходя из этил-3-[1-(4-гидоксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-7-метокси-

2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-

метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (колич.).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.26 (s, 1 H), 7.63 (d, 1 H),
 7.52 (d, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.8 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 4.83
 (t, 1 H), 4.69 (t, 2 H), 4.3 (s, 2 H), 4.19/4.15 (d+d, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.79 (s, 3 H),
 3.64 (t, 2 H), 3.19/3.15 (dd+dd, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.99 (m, 2 H), 1.68
 (m, 2 H), 0.99 (t, 3 H)

**СТАДИЯ 4: Получение этил-[23-метокси-4,31-диметил-27,27-диоксо-
 21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-
 тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]
 дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата**

С использованием Общей методики 11, исходя гидрохлорида из этил-3-[1-(4-хлорбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-7-метокси-2,2-
 диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата (1
 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение
 (твердое вещество белого цвета, 34% выход).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.69 (d, 1 H), 7.47 (dd, 1 H),
 7.46 (d, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.56 (d, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 4.82/4.75
 (m+m, 2 H), 4.78 (dd, 1 H), 4.18/3.87 (d+d, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.93/3.69 (d+d, 2 H),
 3.72 (s, 3 H), 3.56/3.3 (m+m, 2 H), 3.14/3.06 (dd+dd, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 2.32 (s, 3
 H), 2.2/2.02 (m+m, 2 H), 1.78/1.61 (m+m, 2 H), 1.01 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение ПРИМЕРА 25

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [23-метокси-4,31-
 диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло
 [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]
 дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-
 8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке
 соединение (твердое вещество белого цвета, 86% выход).

Энантиоочищенные продукты были получены хроматографическим
 разделением на хиральной колонке.

Пример 25а (Е1, оптическая чистота: 99.9%)

HRMS рассчитано для C₃₀H₃₂N₄O₇S: 592.1992; [M+H]⁺ найдено: 593.2048 (δ
 = -2.8 част. на млн.)

Пример 25b (E2, оптическая чистота~99.4%)

HRMS рассчитано для $C_{30}H_{32}N_4O_7S$: 592.1992; $[M+H]^+$ найдено: 593.2047 (δ = -2.9 част. на млн.)

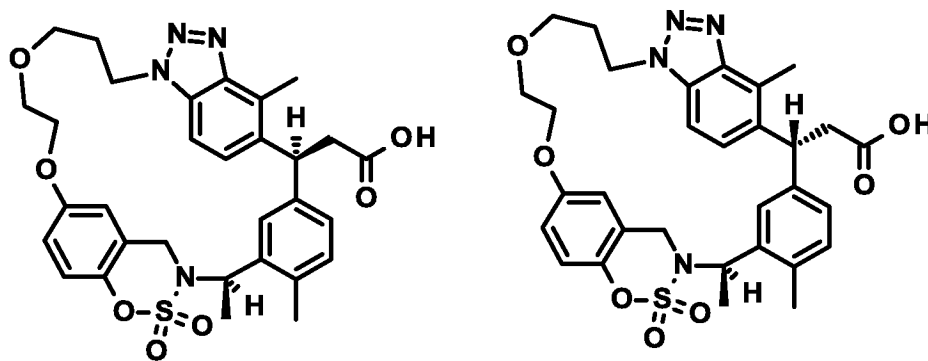
^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 12.54 (br., 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.48 (brd., 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 6.53 (brs., 1 H), 5.75 (s, 1 H), 4.81/4.74 (m+m, 2 H), 4.75 (m, 1 H), 4.16/3.87 (d+d, 2 H), 3.93/3.69 (d+d, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.55/3.28 (m+m, 2 H), 2.99/2.92 (dd+dd, 2 H), 2.6 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.2/2.03 (m+m, 2 H), 1.78/1.61 (m+m, 2 H)

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 173.3, 131.3, 131.3, 128.8, 127.3, 110.8, 107.9, 102.9, 68.3, 56.3, 51.9, 48.4, 48.2, 42, 41.3, 27, 25.6, 18.5, 13.4

ПРИМЕР 26: [(2*R*,8*S*)-2,4,33-Триметил-29,29-диоксо-20,23,28-триокса-29 λ^6 -тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[22.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{27,31}]

тетратриаконта-3(34),4,6,9(33),10,12,14,24,26,31-декаен-8-ил]уксусная кислота и

[(2*R*,8*R*)-2,4,33-триметил-29,29-диоксо-20,23,28-триокса-29 λ^6 -тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[22.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{27,31}]]тетратриаконта-3(34),4,6,9(33),10,12,14,24,26,31-декаен-8-ил]уксусная кислота



СТАДИЯ А1: Получение N-{3-[2-(бензилокси)этокси]пропил}-3-метил-2-нитроанилина

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 1, исходя из гидрохлорида 1-фтор-3-метил-2-нитробензола (1 экв.) и 3-[2-(бензилокси)этокси]пропан-1-амин (1.2 экв) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (85% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.38-7.27 (m, 5 H), 7.24 (dd, 1 H), 6.77 (d, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 6.48 (t, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 3.58 (m, 4 H), 3.5 (t, 2 H), 3.23 (q, 2 H), 2.3 (s, 3 H), 1.8 (quint, 2 H)

5 **СТАДИЯ А2: Получение *N*-{3-[2-(бензилокси)этокси]пропил}-4-бром-3-метил-2-нитроанилина**

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 2, исходя из *N*-{3-[2-(бензилокси)этокси]пропил}-3-метил-2-нитроанилина (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (99% выход).

10 **¹H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.49 (d, 1 H), 7.38-7.25 (m, 5 H), 6.72 (d, 1 H), 6.18 (t, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 3.6-3.5 (m, 4 H), 3.48 (t, 2 H), 3.2 (q, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.77 (quint, 2 H)

СТАДИЯ А3: Получение *N*¹-{3-[2-(бензилокси)этокси]пропил}-4-бром-3-метилбензол-1,2-диамина

15 С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 3, исходя из *N*-{3-[2-(бензилокси)этокси]пропил}-4-бром-3-метил-2-нитроанилина (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (колич.).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.37-7.24 (m, 5 H), 6.71 (d, 1 H), 6.27 (d, 1 H), 4.9-4.5 (m, 3 H), 4.49 (s, 2 H), 3.56 (m, 4 H), 3.52 (t, 2 H), 3.06 (t, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.82 (m, 2 H)

20 **СТАДИЯ А4: Получение 1-{3-[2-(бензилокси)этокси]пропил}-5-бром-4-метил-1*H*-бензотриазола**

25 С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 4, исходя из *N*¹-{3-[2-(бензилокси)этокси]пропил}-4-бром-3-метилбензол-1,2-диамина (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (42% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 2.13 (quint, J=6.39 Гц, 2 H) 2.71 (s, 3 H) 3.35 (t, J=6.05 Гц, 2 H) 3.41 - 3.58 (m, 6 H) 4.43 - 4.47 (m, 3 H) 4.74 (t, J=6.72 Гц, 2 H) 7.20 - 7.37 (m, 9 H) 7.55 - 7.68 (m, 3 H)

30 **СТАДИЯ А5: Получение этил-(2*E*)-3-(1-{3-[2-(бензилокси)этокси]пропил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноата**

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 5, исходя из 1-{3-[2-(бензилокси)этокси]пропил}-5-бром-4-метил-1*H*-бензотриазола (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (98% выход).

(s+dd, 2 H), 3.95 (2d, 2 H), 3.47 (m, 2 H), 3.39-3.28 (m, 4 H), 3.22 (m, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.1 (m, 2 H), 1.43/1.41 (2d, 3 H), 1.01/1 (2t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-{1-[3-(2-бромэтокси)пропил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-

бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}-3-{1-[3-(2-гидроксиэтокси)пропил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 60% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.55 (s, 1 H), 7.7-7.5 (2d, 2 H), 7.49 (2d, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 6.91 (d, 1 H), 6.71 (2dd, 1 H), 6.48 (2d, 1 H), 5.28 (m, 1 H), 4.9 (m, 1 H), 4.7 (t, 2 H), 4.4-4.3 (m, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.68 (t, 2 H), 3.55 (t, 2 H), 3.41 (t, 2 H), 3.21 (d, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 2.3 (s, 3 H), 2.12 (m, 2 H), 1.45 (2d, 3 H), 1.02 (2t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-[(2*R*)-2,4,33-триметил-29,29-диоксо-20,23,28-триокса-29λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[22.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{27,31}]тетратриаконта-3(34),4,6,9(33),10,12,14,24,26,31-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-{1-[3-(2-бромэтокси)пропил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, колич.).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 1.01 (td, J=7.09, 4.16 Гц, 6 H) 1.18 (d, J=6.85 Гц, 2 H) 1.55 (d, J=6.85 Гц, 3 H) 2.18 (d, J=5.38 Гц, 3 H) 2.26 - 2.36 (m, 6 H) 2.79 (s, 2 H) 2.85 (s, 3 H) 2.95 (dd, J=15.77, 8.31 Гц, 1 H) 3.14 - 3.26 (m, 3 H) 3.39 - 3.54 (m, 3 H) 3.55 - 3.61 (m, 1 H) 3.61 - 3.73 (m, 2 H) 3.74 - 3.85 (m, 2 H) 3.87 - 3.98 (m, 5 H) 4.01 (d, J=6.60 Гц, 1 H) 4.08 (t, J=4.71 Гц, 2 H) 4.19 (d, J=17.73 Гц, 1 H) 4.35 (d, J=17.61 Гц, 1 H) 4.53 - 4.82 (m, 4 H) 4.83 - 4.96 (m, 2 H) 5.23 - 5.31 (m, 1 H) 5.33 - 5.42 (m, 1 H) 6.25 (d, J=2.81 Гц, 1 H) 6.50 (d, J=2.81 Гц, 1 H) 6.78 - 6.94 (m, 2 H) 6.96 - 7.04 (m, 2 H) 7.10 (dd, J=19.38, 8.25 Гц, 2 H) 7.17 - 7.25 (m, 2 H) 7.42 (d, J=6.48 Гц, 1 H) 7.54 - 7.65 (m, 4 H)

СТАДИЯ 5: Получение ПРИМЕРА 26

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [(2*R*)-2,4,33-триметил-29,29-диоксо-20,23,28-триокса-29λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [22.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{27,31}]

5 декаен-8-ил]ацетат (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 85% выход).

Диастерео-чистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 26a (2*R*,8*S*)

10 **HRMS** рассчитано для C₃₁H₃₄N₄O₇S: 606.2148; [M+H]⁺ найдено: 607.2223 (δ=0.3 част. на млн.)

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.1 (sl, 1 H), 7.62/7.59 (d, 2 H), 7.59 (d, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 6.91 (dd, 1 H), 6.49 (d, 1 H), 5.37 (q, 1 H), 4.87 (t, 1 H), 4.77/4.67 (m, 2 H), 4.33/3.95 (d, 2 H), 4.08 (t, 2 H),
15 3.79/3.66 (m, 2 H), 3.49 (m, 2 H), 3.11 (m, 2 H), 2.83 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.19 (m, 2 H), 1.54 (d, 3 H)

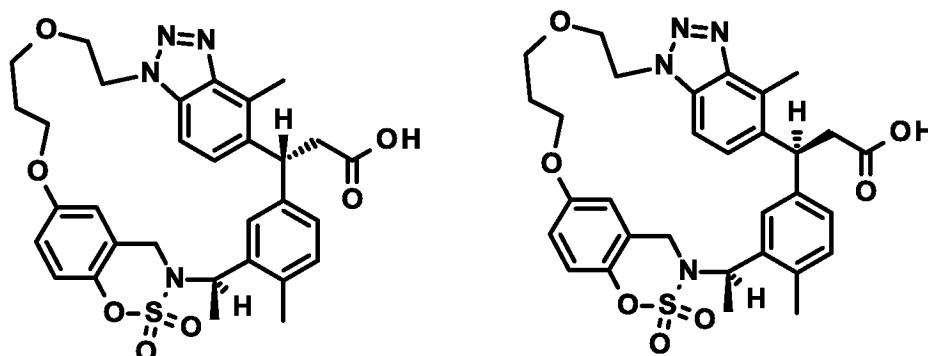
Пример 26b (2*R*,8*R*)

HRMS рассчитано для C₃₁H₃₄N₄O₇S: 606.2148; [M+H]⁺ найдено: 607.2223 (δ=0.3 част. на млн.)

20 ¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.11 (sl, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 6.24 (d, 1 H), 5.28 (q, 1 H), 4.9 (t, 1 H), 4.75/4.61 (m, 2 H), 4.16/3.96 (d, 2 H), 3.91/3.83 (m, 2 H), 3.71/3.59 (m, 2 H), 3.59/3.5 (m, 2 H), 3.11/2.84 (dd, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 2.3 (s, 3 H), 2.29/2.18 (m, 2 H), 1.19 (d, 3 H)

ПРИМЕР 27: [(2*R*,8*R*)-2,4,33-Триметил-29,29-диоксо-19,23,28-триокса-29λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[22.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{27,31}]тетратриаконта-3(34),4,6,9(33),10,12,14,24,26,31-декаен-8-ил]уксусная кислота и

5 [(2*R*,8*S*)-2,4,33-триметил-29,29-диоксо-19,23,28-триокса-29λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[22.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{27,31}]тетратриаконта-3(34),4,6,9(33),10,12,14,24,26,31-декаен-8-ил]уксусная кислота



10

СТАДИЯ А1: Получение *трет*-бутил-{2-[3-(бензилокси)пропокси]этил} карбамата

К раствору 3-(бензилокси)пропил 4-метилбензол-1-сульфоната (41 г, 130 ммоль) в толуоле (2 мл/ммоль, 260 мл) добавляли тетрабутиламмония-гидросульфат (0.1 экв., 4.3 г, 13 ммоль), *трет*-бутил (2-гидроксиэтил)карбамат (1 экв., 21 г, 130 ммоль) и 50 мас.% водн. NaOH (9 экв., 92 г, 1.2 моль). Смесь нагревали при 85 °С в течение 16 ч. После завершения реакции смесь растворяли с 1 L EtOAc. Смесь промывали с 2 л нас. водн. раствора NH₄Cl, слои разделяли. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали,

15

20 концентрировали досуха с получением сырого продукта, который очищали методом обращенно-фазовой хроматографии с использованием элюентной системы вода-MeCN с получением указанного в заголовке соединения (19.6 г, желтое масло, 47% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.38-7.24 (m, 5 H), 6.73 (t, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 3.49 (t, 2 H), 3.44 (t, 2 H), 3.33 (t, 2 H), 3.04 (q, 2 H), 1.76 (quint, 2 H), 1.38 (s, 9 H)

25

СТАДИЯ А2: Получение 2-[3-(бензилокси)пропокси]этан-1-амин гидрохлорида

К раствору *трет*-бутил- $\{2-[3-(бензилокси)пропокси]этил\}$ карбамата (19.6 г, 59.5 ммоль) в диоксане (5 мл/ммоль, 298 мл) при КТ добавляли HCl (4 н. в диоксане) (4 экв., 59.5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. После завершения реакции растворитель выпаривали досуха при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дальнейшей очистки в виде соли HCl (15.6 г, колич.).

$^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 7.98 (s, 3 H), 7.4-7.36 (m, 5 H), 4.46 (s, 2 H), 3.56 (t, 2 H), 3.5 (t, 2 H), 3.5 (t, 2 H), 2.93 (t, 2 H), 1.81 (quint, 2 H)

СТАДИЯ А3: Получение *N*- $\{2-[3-(бензилокси)пропокси]этил\}$ -3-метил-2-нитроанилина

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 1, исходя из 1-фтор-3-метил-2-нитробензола (1 экв.) и гидрохлорида 2-[3-(бензилокси)пропокси]этан-1-амин (1.2 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (93% выход).

$^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 7.38-7.24 (m, 5 H), 7.27 (m, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 6.46 (t, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 3.57 (t, 2 H), 3.52-3.47 (m, 4 H), 3.33 (dt, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 1.79 (quint, 2 H)

СТАДИЯ А4: Получение *N*- $\{2-[3-(бензилокси)пропокси]этил\}$ -4-бром-3-метил-2-нитроанилина

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 2, исходя из *N*- $\{2-[3-(бензилокси)пропокси]этил\}$ -3-метил-2-нитроанилина (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (58% выход).

$^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 7.54 (d, 1 H), 7.38-7.23 (m, 5 H), 6.8 (d, 1 H), 6.09 (t, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 3.51 (t, 2 H), 3.47 (m, 4 H), 3.3 (q, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 1.77 (quint, 2 H)

СТАДИЯ А5: Получение *N*¹- $\{2-[3-(бензилокси)пропокси]этил\}$ -4-бром-3-метилбензол-1,2-диамина

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 3, исходя из *N*- $\{2-[3-(бензилокси)пропокси]этил\}$ -4-бром-3-метил-2-нитроанилина (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (колич.).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.38-7.23 (m, 5 H), 6.71 (d, 1 H), 6.29 (d, 1 H), 4.6 (sl, 3 H), 4.42 (s, 2 H), 3.56/3.5 (m, 2 H), 3.56/3.5 (m, 4 H), 3.16 (t, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.79 (quint, 2 H)

СТАДИЯ А6: Получение этил-(2E)-3-(1-{2-[3-

5 **(бензилокси)пропокси]этил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноата**

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 4, исходя из N¹-{2-[3-(бензилокси)пропокси]этил}-4-бром-3-метилбензол-1,2-диамина (1 экв.) в качестве реагента, был получен 1-{2-[3-(бензилокси)пропокси]этил}-5-бром-4-метил-1H-бензотриазол (29% выход). Сырой продукт подвергали реакции с
10 использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 5 с получением указанного в заголовке соединения (91% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.01 (d, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.3 (t, 2 H), 7.25 (t, 1 H), 7.2 (d, 2 H), 6.62 (d, 1 H), 4.85 (t, 2 H), 4.22 (s, 2 H), 4.21 (q, 2 H), 3.82 (t, 2 H), 3.4 (t, 2 H), 3.21 (t, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 1.6
15 (quint, 2 H), 1.28 (t, 3 H)

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-(1-{2-[3-(бензилокси)пропокси]этил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)-3-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 6, исходя из этил-(2E)-3-(1-{2-[3-(бензилокси)пропокси]этил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноата (1 экв.) и (1S)-1-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этан-1-ола (1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в
20 заголовке соединение (48% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.58 (d, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.4 (d, 1 H), 7.31 (t, 2 H), 7.24 (t, 1 H), 7.21 (d, 2 H), 7.03 (dd, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 4.83 (m, 1 H), 4.83 (m, 1 H), 4.8 (m, 2 H), 4.25 (s, 2 H), 3.97 (d, 1 H), 3.92 (q, 2 H), 3.82 (t, 2 H), 3.4 (t, 2 H), 3.25 (m, 2 H), 3.15-3.05 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.61 (quint, 2 H), 1.21 (d, 3 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-{3-[(1R)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)этил]-4-метилфенил}-3-{1-[2-(3-гидроксипропокси)этил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-(1-{2-[3-(бензилокси)пропокси]этил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)-3-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метилфенил}пропаноата (1.1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-

дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1.1 экв.) в качестве реагентов, был получен этил-3-(3-{(1*R*)-1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил}-4-метилфенил)-3-(1-{2-[3-(бензилокси)пропокси]этил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноат (желтое масло, 86% выход). Сырой продукт подвергали реакции с использованием Общей методики 8 с получением указанного в заголовке соединения (желтое масло, 83% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.62 (2m, 2 H), 7.65-7.42 (m, 2 H), 7.47/7.45 (2sl, 1 H), 7.14-7.07 (m, 2 H), 6.92/6.9 (2d, 1 H), 6.75-6.7 (m, 1 H), 6.58 (2d, 1 H), 5.25 (q, 1 H), 4.87 (q, 1 H), 4.8 (t, 2 H), 4.36/4.32 (2s, 2 H), 4.31-4.24 (m, 1 H), 3.94 (2q, 2 H), 3.82 (m, 2 H), 3.39 (2t, 2 H), 3.29 (q, 2 H), 3.22 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 1.5 (m, 2 H), 1.43/1.41 (2d, 3 H), 1.01/1 (2t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-{1-[2-(3-бромпропокси)этил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил]-4-метилфенил}-3-{1-[2-(3-гидроксипропокси)этил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 49% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.55 (s, 1 H), 7.7-7.55 (2d, 2 H), 7.49 (2d, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 6.9 (d, 1 H), 6.71 (2, 1 H), 6.6 (2d, 1 H), 5.25 (m, 1 H), 4.9 (m, 1 H), 4.81 (t, 2 H), 4.4-4.25 (m, 2 H), 3.95 (m, 2 H), 3.85 (t, 2 H), 3.41 (t, 2 H), 3.3 (t, 2 H), 3.21 (d, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.3 (s, 3 H), 1.85 (m, 2 H), 1.45 (2d, 3 H), 1.02 (2t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-[(2*R*)-2,4,33-триметил-29,29-диоксо-19,23,28-триокса-29λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[22.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{27,31}]тетратриаконта-3(34),4,6,9(33),10,12,14,24,26,31-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-{1-[2-(3-бромпропокси)этил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 83% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 1.00 (td, J=7.09, 5.50 Гц, 5 H)
 1.24 (d, J=6.85 Гц, 2 H) 1.52 (d, J=6.85 Гц, 3 H) 1.77 - 1.86 (m, 1 H) 1.92 (dt,
 J=12.90, 6.39 Гц, 2 H) 2.30 (d, J=1.59 Гц, 5 H) 2.79 (s, 2 H) 2.85 (s, 3 H) 2.92 - 3.27
 (m, 4 H) 3.44 - 3.66 (m, 5 H) 3.81 - 3.88 (m, 3 H) 3.92 - 4.01 (m, 3 H) 4.01 - 4.16 (m,
 2 H) 4.34 (d, J=17.85 Гц, 1 H) 4.70 - 4.82 (m, 2 H) 4.82 - 4.96 (m, 3 H) 5.28 (d,
 J=7.09 Гц, 1 H) 5.35 (q, J=6.64 Гц, 1 H) 6.00 (d, J=2.81 Гц, 1 H) 6.44 (d, J=2.81 Гц,
 1 H) 6.71 - 6.85 (m, 2 H) 6.91 - 7.02 (m, 2 H) 7.11 (d, J=7.82 Гц, 1 H) 7.19 - 7.31 (m,
 2 H) 7.48 (d, J=6.85 Гц, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 7.58 - 7.69 (m, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение ПРИМЕРА 27

С использованием Общей методики 12, исходя из этил-[(2*R*)-2,4,33-
 триметил-29,29-диоксо-19,23,28-триокса-29λ⁶-тия-1,14,15,16-
 тетраазагексацикло[22.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{27,31}]тетратриаконта-
 3(34),4,6,9(33),10,12,14,24,26,31-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента,
 было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого
 цвета, 97% выход).

Диастерео-чистые продукты были получены хроматографическим
 разделением на хиральной колонке.

Пример 27а (2*R*,8*R*)

HRMS рассчитано для C₃₁H₃₄N₄O₇S: 606.2148; [M+H]⁺ найдено: 607.2224
 (δ=0.5 част. на млн.)

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.2 (sl, 1 H), 7.6 (d, 1 H),
 7.49 (dd, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.76 (dd, 1 H),
 6.01 (d, 1 H), 5.28 (q, 1 H), 4.9 (t, 1 H), 4.78 (m, 2 H), 4.11/3.9 (d, 2 H), 4 (m, 2 H),
 3.6 (m, 2 H), 3.55 (m, 2 H), 3.08/2.85 (dd, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 2.3 (s, 3 H), 1.83 (m, 2
 H), 1.23 (d, 3 H)

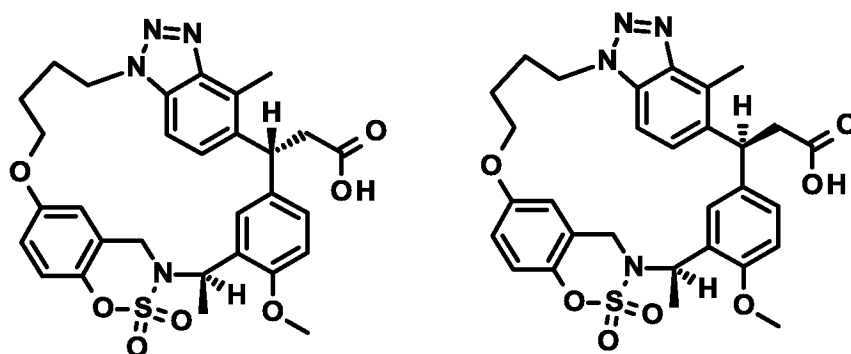
Пример 27b (2*R*,8*S*)

HRMS рассчитано для C₃₁H₃₄N₄O₇S: 606.2148; [M+H]⁺ найдено: 607.2222
 (δ=0.2 част. на млн.)

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.1 (sl, 1 H), 7.64 (d, 1 H),
 7.59 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.23 (dd, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.81 (dd, 1
 H), 6.43 (d, 1 H), 5.33 (q, 1 H), 4.85/4.76 (m, 2 H), 4.85 (t, 1 H), 4.32/4.01 (d, 2 H),
 4-3.97 (m, 2 H), 3.86 (m, 2 H), 3.61/3.52 (m, 2 H), 3.07 (m, 2 H), 2.83 (s, 3 H), 2.3
 (s, 3 H), 1.91 (m, 2 H), 1.5 (d, 3 H)

ПРИМЕРЫ 28a и 28b: [(2*R*,8*R*)-4-Метокси-2,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота и

5 [(2*R*,8*S*)-4-метокси-2,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



10

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-{3-[(1*S*)-1-гидроксиэтил]-4-метоксифенил}-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

15 С использованием Общей методики 6, исходя из этил (2*E*)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноата (1 экв.) и (1*S*)-1-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этан-1-ола (1.5 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (65% выход).

20 ¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.58 (2d, 1 H), 7.45 (2d, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.2 (d, 2 H), 7.13 (2dd, 1 H), 6.87 (d, 2 H), 6.82 (d, 1 H), 4.91 (m, 1 H), 4.89 (d, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 4.64 (m, 2 H), 4.32 (s, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.73/3.72 (2s, 6 H), 3.38 (t, 2 H), 3.11 (m, 2 H), 2.76/2.75 (2s, 3 H), 1.92 (m, 2 H), 1.48 (m, 2 H), 1.22-1.15 (2d, 3 H), 0.99 (t, 3 H)

25 **СТАДИЯ 2:** Получение этил-3-(3-{(1*R*)-1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил}-4-метоксифенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-{3-[(1*S*)-1-гидроксиэтил]-4-метоксифенил}-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-

метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1.1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (66% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.5 (2d, 1 H),
 5 7.45-7.3 (m, 6 H), 7.2 (d, 2 H), 7.1 (dd, 1 H), 6.9 (m, 4 H), 6.75 (m, 2 H), 5.39 (m, 1 H), 5 (m, 2 H), 4.8 (m, 1 H), 4.6 (2t, 2 H), 4.55 (m, 2 H), 4.3 (s, 2 H), 3.91 (q, 2 H), 3.71/3.65 (2s, 6 H), 3.48 (m, 2 H), 3.18 (d, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 1.91 (m, 2 H), 1.5 (m, 2 H), 1.45 (2d, 3 H), 1 (t, 3 H)

**СТАДИЯ 3: Получение этил-3-[1-(4-гидроксibuтил)-4-метил-1*H*-
 10 бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-
 бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил]-4-метоксифенил}пропаноата**

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{(1*R*)-1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил}-4-метоксифенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-
 15 бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество не совсем белого цвета, 83% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 1.01 (td, J=7.09, 3.79 Гц, 3 H)
 1.21 (dd, J=13.69, 5.99 Гц, 1 H) 1.31 - 1.39 (m, 2 H) 1.42 (t, J=6.42 Гц, 3 H) 1.91
 20 (quint, J=7.31 Гц, 2 H) 2.76 (d, J=3.67 Гц, 3 H) 3.09 - 3.21 (m, 2 H) 3.38 (t, J=5.93 Гц, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 3.70 (s, 1 H) 3.94 (q, J=7.09 Гц, 2 H) 4.34 - 4.57 (m, 3 H) 4.65 (t, J=6.97 Гц, 2 H) 4.83 (q, J=7.62 Гц, 1 H) 5.37 (quint, J=6.79 Гц, 1 H) 6.51 (dd, J=13.14, 2.75 Гц, 1 H) 6.64 (dd, J=8.99, 2.75 Гц, 1 H) 6.73 - 6.85 (m, 3 H) 7.08 (d, J=8.19 Гц, 1 H) 7.13 (dd, J=8.56, 2.08 Гц, 1 H) 7.42 (dd, J=9.35, 2.02 Гц, 1 H) 7.53
 25 (t, J=9.11 Гц, 1 H) 7.59 - 7.67 (m, 1 H) 9.54 (br. s., 1 H)

**СТАДИЯ 4: Получение этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-
 бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-
 бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил]-4-метоксифенил}пропаноата**

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-[1-(4-гидроксibuтил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил]-4-метоксифенил}пропаноата
 30 (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (73% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 1.00 (td, J=7.09, 3.79 Гц, 3 H) 1.42 (t, J=6.66 Гц, 3 H) 1.71 - 1.83 (m, 2 H) 1.94 - 2.05 (m, 2 H) 2.70 - 2.79 (m, 3 H) 3.08 - 3.25 (m, 2 H) 3.53 (t, J=6.66 Гц, 2 H) 3.62 - 3.70 (m, 3 H) 3.94 (q, J=7.13 Гц, 2 H) 4.34 - 4.57 (m, 2 H) 4.69 (t, J=6.85 Гц, 2 H) 4.83 (q, J=7.83 Гц, 1 H) 5.31 - 5.42 (m, 1 H) 6.51 (dd, J=11.37, 2.81 Гц, 1 H) 6.64 (dd, J=8.93, 2.81 Гц, 1 H) 6.62 - 6.68 (m, 1 H) 6.74 - 6.84 (m, 2 H) 7.13 (dd, J=8.50, 2.02 Гц, 1 H) 7.42 (dd, J=10.03, 2.08 Гц, 1 H) 7.55 (t, J=8.74 Гц, 1 H) 7.61 - 7.68 (m, 1 H) 9.52 (d, J=5.01 Гц, 1 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-[(2*R*)-4-метокси-2,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-

тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]

дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метоксифенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 73% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 1.02 (td, J=7.09, 2.81 Гц, 6 H) 1.12 - 1.22 (m, 5 H) 1.22 - 1.29 (m, 4 H) 1.31 (d, J=7.21 Гц, 3 H) 1.40 (d, J=7.46 Гц, 1 H) 1.48 - 1.61 (m, 1 H) 1.62 - 1.88 (m, 2 H) 2.00 - 2.28 (m, 4 H) 2.63 - 2.90 (m, 6 H) 3.09 (td, J=15.62, 7.89 Гц, 2 H) 3.24 - 3.37 (m, 10 H) 3.46 (td, J=9.54, 6.11 Гц, 1 H) 3.53 - 3.69 (m, 3 H) 3.70 - 3.80 (m, 7 H) 3.88 - 3.98 (m, 5 H) 4.05 - 4.15 (m, 1 H) 4.68 - 4.97 (m, 6 H) 5.43 (dq, J=17.93, 7.19 Гц, 2 H) 5.62 (d, J=2.57 Гц, 1 H) 5.75 (d, J=2.81 Гц, 1 H) 6.62 - 6.72 (m, 2 H) 6.80 - 6.94 (m, 4 H) 6.99 (d, J=8.56 Гц, 1 H) 7.20 - 7.29 (m, 2 H) 7.42 (dd, J=8.44, 1.96 Гц, 1 H) 7.50 (dd, J=8.56, 1.83 Гц, 1 H) 7.67 (d, J=8.68 Гц, 1 H) 7.74 - 7.81 (m, 1 H) 7.83 - 7.89 (m, 1 H)

СТАДИЯ 6: Получение Примеров 28a и 28b

С использованием Общей методики 12, исходя из этил-[(2*R*)-4-метокси-2,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 77% выход).

Диастерео-чистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 28а (2R,8R)

HRMS рассчитано для $C_{30}H_{32}N_4O_7S$: 592.1992; $[M+H]^+$ найдено: 593.2067
($\delta=0.4$ част. на млн.)

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 12.5-11.8 (m, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.5 (dd, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 6.8 (d, 1 H), 6.65 (dd, 1 H), 5.63 (d, 1 H), 5.4 (q, 1 H), 4.87 (dd, 1 H), 4.72 (m, 2 H), 4/3.71 (AM, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.6/3.32 (2m, 2 H), 3.2/2.9 (2dd, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 2.2/2.01 (2m, 2 H), 1.7/1.4 (2m, 2 H), 1.17 (d, 3 H)

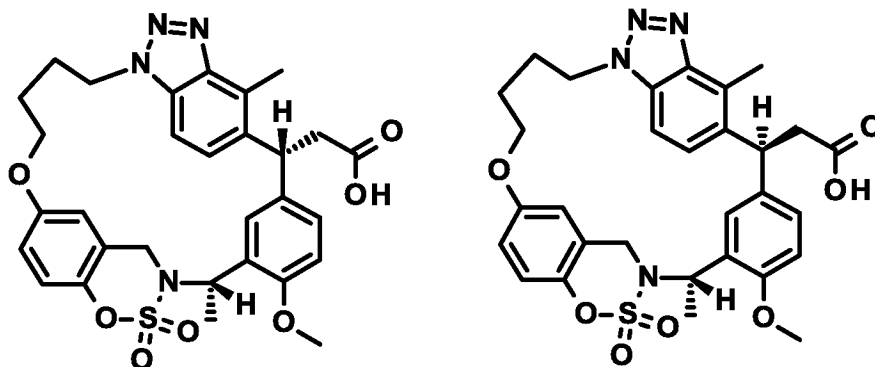
Пример 28b (2R,8S)

HRMS рассчитано для $C_{30}H_{32}N_4O_7S$: 592.1992; $[M+H]^+$ найдено: 593.2066
($\delta=0.3$ част. на млн.)

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 12.3-11.6 (m, 1 H), 7.92 (dd, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 6.9 (d, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 6.69 (dd, 1 H), 5.7 (d, 1 H), 5.42 (q, 1 H), 4.75 (m, 3 H), 4.08/3.69 (AM, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.62/3.45 (2m, 2 H), 3.2/2.99 (2dd, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.2/2.1 (2m, 2 H), 1.8/1.59 (2m, 2 H), 1.29 (d, 3 H)

Примеры 28с и 28d: [(2*S*,8*R*)-4-Метокси-2,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]

дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота и [(2*S*,8*S*)-4-метокси-2,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



СТАДИЯ 1: Получение этил-3-{3-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-4-метоксифенил}-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 6, исходя из этил-(2*E*)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноат (1 экв.) и (1*R*)-1-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этан-1-ол (1.1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (81% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ част. на млн.: 7.6 (2d, 1 H), 7.45 (2d, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.2 (d, 2 H), 7.12 (dd, 1 H), 6.88 (d, 2 H), 6.81 (d, 1 H), 4.9 (d, 1 H), 4.9 (m, 1 H), 4.8 (m, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.32 (s, 2 H), 3.91 (q, 2 H), 3.71 (2s, 6 H), 3.4 (t, 2 H), 3.1 (2d, 2 H), 2.79 (2s, 3 H), 1.92 (m, 2 H), 1.48 (m, 2 H), 1.2 (2d, 3 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-(3-{(1*S*)-1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил}-4-метоксифенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-{3-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-4-метоксифенил}-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) и 2,2-диоксида 6-бензилокси-3,4-дигидро-1,2λ⁶,3-бензоксатиазина (1.1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (60% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.5 (2d, 1 H), 7.45-7.3 (m, 6 H), 7.2 (d, 2 H), 7.11 (dd, 1 H), 6.9 (m, 2 H), 6.88 (d, 2 H), 6.78 (m, 2 H), 5.39 (m, 1 H), 5.05 (m, 2 H), 4.81 (m, 1 H), 4.65-4.5 (m, 2 H), 4.61 (2t, 2 H), 4.3 (s, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.71/3.65 (2s, 6 H), 3.38 (m, 2 H), 3.15 (m, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.48 (m+d, 5 H), 0.99 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1*S*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метоксифенил}пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{(1*S*)-1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил}-4-метоксифенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (70% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 0.95 - 1.03 (m, 3 H) 1.30 - 1.47 (m, 5 H) 1.85 - 1.97 (m, 2 H) 2.76 (d, J=3.55 Гц, 3 H) 3.18 (d, J=8.19 Гц, 2 H) 3.34 - 3.42 (m, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 3.94 (q, J=7.13 Гц, 2 H) 4.33 (t, J=5.07 Гц, 1 H) 4.37 - 4.58 (m, 3 H) 4.65 (t, J=6.97 Гц, 2 H) 4.83 (q, J=7.87 Гц, 1 H) 5.32 - 5.42 (m, 1 H) 6.51 (dd, J=13.20, 2.81 Гц, 1 H) 6.64 (dd, J=8.86, 2.75 Гц, 1 H) 6.76 (d, J=1.59 Гц, 1 H) 6.79 - 6.84 (m, 2 H) 7.08 (d, J=8.31 Гц, 1 H) 7.13 (dd, J=8.56, 2.08 Гц, 1 H) 7.42 (dd, J=9.05, 1.96 Гц, 1 H) 7.53 (t, J=9.17 Гц, 1 H) 7.60 - 7.65 (m, 1 H) 9.51 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1S)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)этил]-4-метоксифенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1S)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)этил]-4-метоксифенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, колич.).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 1.00 (td, J=7.09, 3.79 Гц, 3 H) 1.42 (t, J=6.66 Гц, 3 H) 1.71 - 1.82 (m, 2 H) 1.92 - 2.06 (m, 2 H) 2.76 (d, J=3.91 Гц, 3 H) 3.10 - 3.25 (m, 2 H) 3.53 (t, J=6.66 Гц, 2 H) 3.67 (d, J=1.10 Гц, 3 H) 3.94 (q, J=7.13 Гц, 2 H) 4.35 - 4.60 (m, 2 H) 4.69 (t, J=6.85 Гц, 2 H) 4.83 (q, J=7.83 Гц, 1 H) 5.36 (quin, J=6.94 Гц, 1 H) 6.51 (dd, J=11.37, 2.81 Гц, 1 H) 6.64 (dd, J=8.93, 2.81 Гц, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.81 (dd, J=8.68, 2.93 Гц, 1 H) 7.13 (dd, J=8.50, 2.02 Гц, 1 H) 7.42 (dd, J=10.03, 2.08 Гц, 1 H) 7.55 (t, J=8.74 Гц, 1 H) 7.61 - 7.69 (m, 1 H) 9.52 (d, J=5.01 Гц, 1 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-[(2S)-4-метокси-2,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1S)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)этил]-4-метоксифенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 60% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 0.98 - 1.07 (m, 6 H) 1.15 - 1.20 (m, 4 H) 1.31 (d, J=7.21 Гц, 3 H) 1.40 (d, J=7.46 Гц, 1 H) 1.48 - 1.61 (m, 1 H) 1.62 - 1.75 (m, 1 H) 1.75 - 1.87 (m, 1 H) 2.00 - 2.14 (m, 2 H) 2.14 - 2.28 (m, 2 H) 2.70 (s, 3 H) 2.84 (s, 2 H) 3.09 (td, J=15.62, 7.89 Гц, 2 H) 3.32 - 3.38 (m, 1 H) 3.46 (td, J=9.54, 6.11 Гц, 1 H) 3.54 - 3.77 (m, 9 H) 3.87 - 3.98 (m, 5 H) 3.98 - 4.02 (m, 1 H) 4.05 - 4.14 (m, 1 H) 4.66 - 4.83 (m, 5 H) 4.89 (t, J=7.89 Гц, 1 H) 5.43 (dq, J=17.93, 7.19 Гц, 2 H) 5.62 (d, J=2.57 Гц, 1 H) 5.75 (d, J=2.81 Гц, 1 H) 6.62 - 6.72 (m, 2 H) 6.81 - 6.93 (m, 4 H) 6.99 (d, J=8.56 Гц, 1 H) 7.19 - 7.26 (m, 2 H) 7.42 (dd, J=8.44, 1.96 Гц, 1 H) 7.50 (dd, J=8.56, 1.83 Гц, 1 H) 7.67 (d, J=8.68 Гц, 1 H) 7.74 - 7.80 (m, 1 H) 7.83 - 7.89 (m, 1 H)

СТАДИЯ 6: Получение Примеров 28с и 28d

С использованием Общей методики 12, исходя из этил-[(2*S*)-4-метокси-2,3,1-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 89% выход).

Диастерео-чистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 28с (2*S*,8*R*)

HRMS рассчитано для C₃₀H₃₂N₄O₇S: 592.1992; [M+H]⁺ найдено: 593.2065 (δ=0.1 част. на млн.)

Пример 28d (2*S*,8*S*)

HRMS рассчитано для C₃₀H₃₂N₄O₇S: 592.1992; [M+H]⁺ найдено: 593.2070 (δ=0.9 част. на млн.)

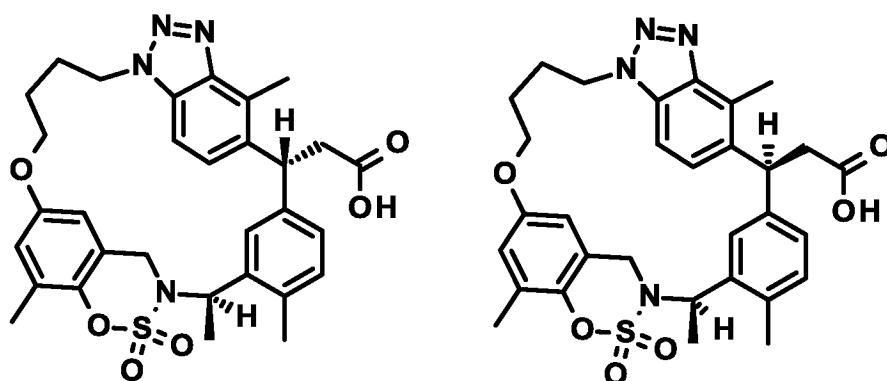
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.3-11.6 (m, 1 H), 7.92 (dd, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 6.9 (d, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 6.69 (dd, 1 H), 5.7 (d, 1 H), 5.42 (q, 1 H), 4.75 (m, 3 H), 4.08/3.69 (AM, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.62/3.45 (m, 2 H), 3.2/2.99 (dd, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.2/2.1 (m, 2 H), 1.8/1.59 (m, 2 H), 1.29 (d, 3 H)

ПРИМЕР 29: [(2*R*,8*R*)-2,4,24,31-Тетраметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-

тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-

3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота и

5 [(2*R*,8*S*)-2,4,24,31-тетраметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



10

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(1*S*)-1-гидроксиэтил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 6, исходя из этил (Е)-3-[1-(4-бензилоксибутил)-4-метил-бензотриазол-5-ил]проп-2-еноата (1 экв.) и (1*S*)-1-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этанола (1.2 экв.) в
15 качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (50% выход).

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.58/7.46 (2dd, 1 Н), 7.41 (d, 1 Н), 7.35-7.22 (m, 5 Н), 7.06 (dd, 1 Н), 6.98 (d, 1 Н), 4.97/4.96 (2d, 1 Н), 4.83 (m, 1 Н), 4.83 (m, 1 Н), 4.65 (t, 2 Н), 4.4 (s, 2 Н), 3.92 (q, 2 Н), 3.42 (t, 2 Н), 3.12 (m, 2 Н), 2.77/2.76 (2s, 3 Н), 2.19 (s, 3 Н), 1.94 (m, 2 Н), 1.5 (m, 2 Н), 1.23/1.21 (2d, 3 Н), 1 (t, 3 Н)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(1*R*)-1-[6-(бензилокси)-8-метил-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил}-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(1*S*)-1-гидроксиэтил]-

25

4-метилфенил}пропаноат (1 экв.) и 6-(бензилокси)-8-метил-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диола (1.1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (68% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 0.90 - 1.03 (m, 6 H) 1.41 (d, J=6.97 Гц, 5 H) 1.43 - 1.53 (m, 4 H) 1.81 - 1.98 (m, 4 H) 2.13 - 2.20 (m, 6 H) 2.28 (s, 6 H) 2.73 - 2.80 (m, 6 H) 3.11 - 3.25 (m, 4 H) 3.34 - 3.44 (m, 4 H) 3.92 (q, J=7.05 Гц, 4 H) 4.25 - 4.37 (m, 2 H) 4.39 (d, J=3.67 Гц, 5 H) 4.55 - 4.66 (m, 4 H) 4.81 - 4.91 (m, 2 H) 4.99 - 5.11 (m, 4 H) 5.26 (q, J=6.93 Гц, 2 H) 6.63 (d, J=2.81 Гц, 1 H) 6.69 (d, J=2.81 Гц, 1 H) 6.89 - 6.97 (m, 2 H) 7.06 - 7.15 (m, 4 H) 7.20 - 7.37 (m, 12 H) 7.37 - 7.48 (m, 10 H) 7.51 - 7.56 (m, 2 H) 7.56 - 7.61 (m, 2 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-[1-(4-гидроксипропил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-8-метил-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-{1-[4-(бензилокси)пропил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-(3-{(1*R*)-1-[6-(бензилокси)-8-метил-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил}-4-метилфенил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (63% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.5/4.4 (s+t, 2 H), 7.61 (2d, 1 H), 7.58 (2d, 1 H), 7.45 (2d, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 6.61 (2d, 1 H), 6.41/6.39 (2d, 1 H), 5.25 (m, 1 H), 4.9 (m, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.35/4.29 (2m, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.4 (q, 2 H), 3.21 (d, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 2.3 (s, 3 H), 2.11 (2s, 3 H), 1.91 (m, 2 H), 1.45 (2d, 3 H), 1.38 (m, 2 H), 1.01 (2t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-[1-(4-бромпропил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-8-метил-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-[1-(4-гидроксипропил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-8-метил-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 77% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.5 (s, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.48/7.41 (d, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 6.61 (d, 1 H), 6.4/6.39 (d, 1 H), 5.24 (m, 1

H), 4.88 (m, 1 H), 4.69 (t, 2 H), 4.31/4.28 (m, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.52 (q, 2 H), 3.21 (d, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.1 (s, 2 H), 2 (m, 2 H), 1.78 (d, 3 H), 1.41 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-[(2*R*)-2,4,24,31-тетраметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-8-метил-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 61% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 0.97 - 1.13 (m, 4 H) 1.21 - 1.32 (m, 2 H) 1.53 - 1.76 (m, 1 H) 1.77 - 1.89 (m, 1 H) 2.03 - 2.10 (m, 3 H) 2.12 - 2.25 (m, 1 H) 2.31 (d, J=11.86 Гц, 3 H) 2.66 (s, 2 H) 2.72 - 2.80 (m, 1 H) 2.81 (s, 1 H) 2.95 - 3.15 (m, 1 H) 3.34 - 3.51 (m, 2 H) 3.67 (td, J=9.75, 5.32 Гц, 1 H) 3.88 - 4.01 (m, 3 H) 4.62 - 4.85 (m, 3 H) 4.92 (t, J=7.76 Гц, 1 H) 5.24 (dq, J=13.89, 6.82 Гц, 1 H) 5.53 (d, J=2.93 Гц, 1 H) 5.69 (br. s., 1 H) 6.56 - 6.76 (m, 1 H) 7.08 - 7.24 (m, 2 H) 7.30 (d, J=7.95 Гц, 1 H) 7.44 (d, J=7.70 Гц, 1 H) 7.68 (d, J=8.80 Гц, 1 H) 7.74 (d, J=8.68 Гц, 1 H) 7.88 (d, J=8.68 Гц, 1 H)

СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 29

С использованием Общей методики 12, исходя из этил-[(2*R*)-2,4,24,31-тетраметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 73% выход).

Диастерео-чистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 29а (2*R*,8*R*)

HRMS рассчитано для C₃₁H₃₄N₄O₆S: 590.2199; [M+H]⁺ найдено: 591.2273 (δ=0.2 част. на млн.)

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.25 (m, 1 H), 7.7 (d, 1 H), 7.48 (dd, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 7.1 (d, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 5.7 (sl, 1 H),

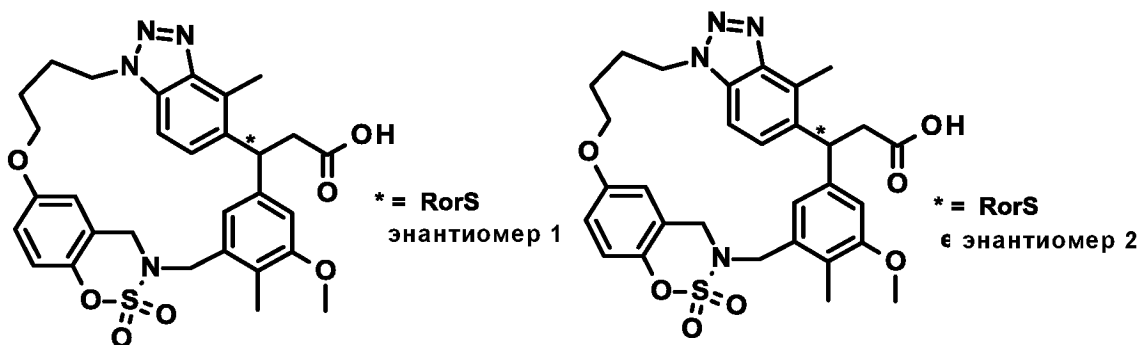
5.21 (q, 1 H), 4.9 (t, 1 H), 4.75 (m, 2 H), 4.02/3.48 (2d, 2 H), 3.75/3.7 (2m, 2 H), 3.28/2.9 (2dd, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.2/2.02 (2m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 1.61/1.28 (2m, 2 H), 1.11 (d, 3 H)

Пример 29b (2R,8S)

5 **HRMS** рассчитано для $C_{31}H_{34}N_4O_6S$: 590.2199; $[M+H]^+$ найдено: 591.2273 ($\delta=0.2$ част. на млн.)

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 12.2 (m, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.48 (dd, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 6.69 (d, 1 H), 5.51 (d, 1 H), 5.28 (q, 1 H), 4.8-4.7 (2m, 2 H), 4.8 (t, 1 H), 4/3.4 (2d, 2 H), 3.65/3.47 (2m, 2 H), 3.2/2.99 (2dd, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 2.3 (s, 3 H), 2.18/2.1 (2m, 2 H), 2.1 (s, 3 H), 1.82/1.71 (2m, 2 H), 1.11 (d, 3 H)

ПРИМЕР 30: [5-Метокси-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



СТАДИЯ В1: Получение метил-5-бром-3-метокси-2-метилбензоата

Метил-5-бром-3-гидрокси-2-метилбензоат (1.0 экв., 26.0 г, 106.1 ммоль) растворяли в ДМФА (300 мл), затем добавляли метилиодид (4 экв., 26.5 мл, 60.2 г, 424.5 ммоль) и Cs_2CO_3 (4 экв., 137.9 г, 424.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч. После завершения реакции смесь выливали в ледяную воду, экстрагировали посредством EtOAc, после отделения органическую фазу сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc элюент с получением указанного в заголовке соединения (светло-жёлтое твердое вещество, 19.1 г, 69% выход).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 7.44 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H)

СТАДИЯ В2: Получение (5-бром-3-метокси-2-метилфенил)метанола

Метил 5-бром-3-метокси-2-метилбензоат (1 экв., 19.0 г, 73 ммоль) растворяли в ТГФ (200 мл), раствор охлаждали до 0 °С. Тетрагидроалюминат лития (1.2 экв., 44 мл, 2М раствор в ТГФ) добавляли в течение 30 мин. в атм. N₂, смесь оставляли нагреться до КТ и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили посредством водн. нас. раствора NH₄Cl, экстрагировали посредством EtOAc, органическую фазу отделяли, сушили над MgSO₄, концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc элюент с получением указанного в заголовке соединения (желтое твердое вещество, 14,7 г, выход 87 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.16 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 5.23 (t, 1 H), 4.46 (d, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H)

СТАДИЯ В3: Получение [3-метокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола

С использованием Общей методики 3, исходя из (5-бром-3-метокси-2-метилфенил)метанола (1 экв., 14.6 г., 63 ммоль) в качестве реагента, получали указанное в заголовке соединение (12.53 г, выход 71%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.37 (sl, 1 H), 7.06 (sl, 1 H), 5.04 (t, 1 H), 4.47 (d, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.29 (s, 12 H)

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}-3-[3-(гидроксиметил)-5-метокси-4-метилфенил]пропаноата

С использованием Общей методики 6, исходя из этил-(2E)-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}проп-2-еноата (1 экв.) и [3-метокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола (1.15 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (76% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.59 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.35-7.2 (m, 5 H), 6.89 (d, 2 H), 4.95 (t, 1 H), 4.82 (t, 1 H), 4.67 (t, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 4.4 (d, 2 H), 3.91 (q, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.45 (t, 2 H), 3.15 (d, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 2 (s, 3 H), 1.95 (m, 2 H), 1.5 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-5-метокси-4-метилфенил)пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-[3-(гидроксиметил)-5-метокси-4-метилфенил]пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диола (1.1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (87% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.59 (d, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.49-7.2 (m, 10 H), 7.11 (d, 1 H), 7.08 (dd, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 6.9 (d, 1 H), 6.8 (d, 1 H), 5.1 (s, 2 H), 4.87 (t, 1 H), 4.61 (t, 2 H), 4.39 (s, 4 H), 4.19 (m, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.39 (t, 2 H), 3.19 (d, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.48 (m, 2 H), 0.99 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-[1-(4-гидроксibuтил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-5-метокси-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-5-метокси-4-метилфенил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (95% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.7/4.85 (s+t, 2 H), 7.6 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.8 (m, 2 H), 6.59 (d, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.41 (m, 1 H), 4.31 (s, 2 H), 4.18 (m, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.4 (t, 2 H), 3.2 (d, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 1.91 (m, 2 H), 1.38 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-5-метокси-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-[1-(4-гидроксibuтил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-5-метокси-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 86% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.67 (s, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.78 (m, 2 H), 6.57 (d, 1 H), 4.84 (t, 1 H), 4.69 (t, 2 H), 4.33 (s, 2 H), 4.2/4.12 (2d, 2 H), 3.94 (q, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.53 (t, 2 H), 3.19 (d, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 2 (quint, 2 H), 1.77 (quint, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-[5-метокси-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-5-метокси-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (колич.).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.67 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.12 (d, 1 H), 5.81 (d, 1 H), 4.83-4.74 (m, 3 H), 4.16-3.78 (m, 6 H), 3.9 (s, 3 H), 3.64/3.4 (dt, 2 H), 3.21/3.07 (dd, 2 H), 2.64 (s, 3 H), 2.24-2.03 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.82/1.65 (m, 2 H), 1.02 (t, 3 H)

СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 30

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [5-метокси-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетат (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 66% выход).

Энантиочистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 30a (E1)

HRMS рассчитано для C₃₀H₃₂N₄O₇S: 592.1992; [M+H]⁺ найдено: 593.2069 (δ=0.8 част. на млн.)

Пример 30b (E2)

HRMS рассчитано для C₃₀H₃₂N₄O₇S: 592.1992; [M+H]⁺ найдено: 593.2066 (δ=0.3 част. на млн.)

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.2 (m, 1 H), 7.7 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.8 (dd, 1 H), 6.11 (d, 1 H), 5.8 (d, 1 H), 4.8

(m, 3 H), 4.12/3.82 (d, 2 H), 4.03/3.85 (d, 2 H), 3.9 (s, 3 H), 3.65/3.4 (m, 2 H), 3.1/2.98 (dd, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.21/2.1 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.88/1.68 (m, 2 H)

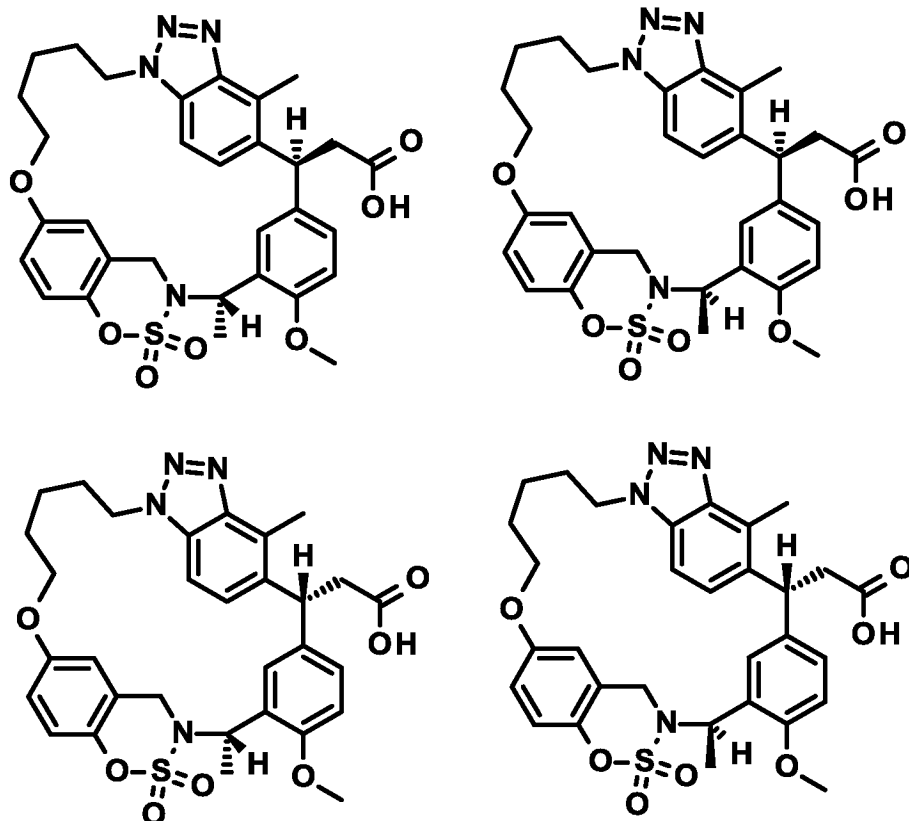
ПРИМЕР 31: [(2*S*,8*S*)-4-метокси-2,32-диметил-28,28-диоксо-22,27-диокса-28λ⁶-тиа-1,14,15,16-

5 тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]уксусная кислота,

[(2*R*,8*S*)-4-метокси-2,32-диметил-28,28-диоксо-22,27-диокса-28λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]уксусная кислота,

10 [(2*S*,8*R*)-4-метокси-2,32-диметил-28,28-диоксо-22,27-диокса-28λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]уксусная кислота и

15 [(2*R*,8*R*)-4-метокси-2,32-диметил-28,28-диоксо-22,27-диокса-28λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]уксусная кислота



СТАДИЯ А1: Получение {[5-(йодпентил)окси]метил}бензола

К раствору 5-(бензилокси)пентан-1-ола (1 экв., 1.15 кг, 5.92 моль) в DCM (8 л) добавляли PPh_3 (1.3 экв., 2.02 кг, 7.70 моль) и имидазол (1.3 экв., 524 г, 7.70 моль) при 15 °С. К смеси при 0~15 °С порциями добавляли йод (1.3 экв., 1.95 кг, 7.70 моль). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 0,5 ч. После завершения реакции, смесь гасили посредством нас. водн. Na_2SO_3 (5 л). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток медленно охлаждали до 0 °С. Образовавшийся осадок отфильтровывали, осадок на фильтре промывали посредством МТВЕ (2x1.3 L) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием петролейного эфира/ $EtOAc$ от 0 до 50: 1 элюент с получением указанного в заголовке соединения (бледно-жёлтое масло, 1.45 кг, 81% выход).

^1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ част. на млн.: 7.27-7.37 (m, 5H), 4.52 (m, 2H), 3.49 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 3.20 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 1.84-1.88 (m, 2H), 1.64- 1.67 (m, 2H), 1.49-1.53 (m, 2H)

СТАДИЯ А2: Получение N-[5-(бензилокси)пентил]-4-бром-3-метил-2-нитроанилина

К раствору 4-бром-3-метил-2-нитро-анилина (1 экв., 25 г, 108 ммоль) и {[5-(йодпентил)окси]метил}бензола (1.5 экв., 49.4 г, 162 ммоль) в ДМФА (250 мл) порциями добавляли *трет*-бутилат калия (1.5 экв., 18.2 г, 162 ммоль) при 0-5 °С, затем смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в H_2O (520 мл), экстрагировали посредством МТВЕ (3x90 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием петролейного эфира/ $EtOAc$ от 0 до 7: 1 элюент с получением указанного в заголовке соединения (масло красного цвета, 26.46 г, 65 ммоль, 60% выход).

^1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ част. на млн.: 7.46 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.33-7.36 (m, 5H), 6.54 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.49 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 3.13-3.18 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.64-1.71 (m, 4H), 1.44-1.52 (m, 2H)

СТАДИЯ А3: Получение N^1 -[5-(бензилокси)пентил]-4-бром-3-метилбензол-1,2-диамина

К раствору N -[5-(бензилокси)пентил]-4-бром-3-метил-2-нитроанилина (1 экв., 316 г, 776 ммоль) в EtOH (1.9 л) и воды (950 мл) добавляли NH_4Cl (10 экв., 415 г, 7.76 моль). Смесь нагревали до 70 °С, затем малыми порциями добавляли железо (5 экв., 217 г, 3.88 моль) и смесь нагревали при 80 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 50 °С, добавляли кизельгур и перемешивание продолжали в течение 10 мин. Реакционную смесь фильтровали через кизельгур. Осадок на фильтре промывали посредством горячего EtOAc (2x2.5 л при 50 °С) и 10 фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Водн. слой экстрагировали посредством EtOAc (3x1.3 л), органический слой промывали рассолом (3x0.5 л), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. К сырому продукту (250 г) добавляли петролейный эфир: EtOAc 10:1 (750 мл), смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Осадок 15 отфильтровывали и осадок промывали на фильтре петролейным эфиром: EtOAc 10:1 (100 мл), затем сушили в вакууме. Был получен сырой продукт (161 г, 427 ммоль, выход 55%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ част. на млн.: 7.27-7.36 (m, 5H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 6.45 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.47-3.52 (m, 4H), 3.08 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.65-1.71 (m, 4H), 1.53-1.57 (m, 2H) 20

СТАДИЯ А4: Получение 1-[5-(бензилокси)пентил]-5-бром-4-метил-1H-бензотриазола

К раствору N^1 -[5-(бензилокси)пентил]-4-бром-3-метилбензол-1,2-диамина (1 экв., 200 г, 530 ммоль) в MeCN (1.40 л) при КТ добавляли 3-метилбутилнитрил (2.5 экв., 155 г, 1.33 моль) и смесь перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (1 л), промывали посредством нас. Na_2SO_3 (3x340 мл), затем органический слой промывали рассолом (0.5 л). Водн. слой экстрагировали посредством EtOAc (2x170 мл), объединенные 30 органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием петролейного эфира / EtOAc от 0 до 50: 1 с получением указанного в заголовке соединения (134 г, 346.7 ммоль, 65% выход) в виде масла черного цвета.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ част. на млн.: 7.49 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 7.20-7.26 (m, 5H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 4.52 (t, *J* = 6.8 Гц, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.36 (t, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.92-1.97 (m, 2H), 1.56-1.60 (m, 2H), 1.33-1.37 (m, 2H)

СТАДИЯ А5: Получение этил-(2*E*)-3-{1-[5-(бензилокси)пентил]-4-

5 метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}проп-2-еноата

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 5, исходя из 1-[5-(бензилокси)пентил]-5-бром-4-метил-1*H*-бензотриазола (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (58% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ част. на млн.: 8.14 (d, *J* = 16.4 Гц, 1H), 7.68 (d, *J* = 9.2 Гц, 1H), 7.23-7.40 (m, 5H), 6.42 (d, *J* = 15.6 Гц, 1H), 4.62 (t, *J* = 7.2 Гц, 2H), 4.40-4.53 (m, 2H), 4.31 (q, *J* = 7.2 Гц, 2H), 3.45 (t, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.62-1.76 (m, 2H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H)

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-{1-[5-(бензилокси)пентил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-[3-(1-гидроксиэтил)-4-метоксифенил]пропаноата

15 С использованием Общей методики 6, исходя из этил-(2*E*)-3-{1-[5-(бензилокси)пентил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}проп-2-еноата (1 экв.) и 1-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этан-1-ола (1.1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (70% выход).

20 **¹H-ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 7.61 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.32-7.2 (m, 5 H), 7.12 (dd, 1 H), 6.81 (d, 1 H), 4.9 (d, 1 H), 4.9 (m, 1 H), 4.8 (m, 1 H), 4.61 (t, 2 H), 4.4 (s, 2 H), 3.91 (q, 2 H), 3.7 (s, 3 H), 3.38 (t, 2 H), 3.1 (d, 2 H), 2.78 (2s, 3 H), 1.89 (m, 2 H), 1.55 (m, 2 H), 1.3 (m, 2 H), 1.2 (2d, 3 H), 1 (t, 3 H)

25 **СТАДИЯ 2: Получение этил-3-(3-{1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил}-4-метоксифенил)-3-{1-[5-(бензилокси)пентил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}пропаноата**

30 С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-{1-[5-(бензилокси)пентил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-[3-(1-гидроксиэтил)-4-метоксифенил]пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1.1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (58% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.5 (2d, 1 H), 7.45-7.2 (m, 11 H), 7.1 (2d, 1 H), 6.9 (m, 2 H), 6.75 (m, 2 H), 5.39 (m, 1 H), 5.02 (m,

2 H), 4.81 (m, 1 H), 4.6-4.5 (m, 2 H), 4.6 (2t, 2 H), 4.4 (s, 2 H), 3.91 (q, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.35 (m, 2 H), 3.18 (d, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 1.89 (m, 2 H), 1.55 (m, 2 H), 1.45 (2d, 3 H), 1.28 (m, 2 H), 0.99 (t, 3 H)

5 **СТАДИЯ 3: Получение этил-3-{3-[1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метоксифенил}-3-[1-(5-гидроксипентил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата**

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил}-4-метоксифенил)-3-{1-[5-(бензилокси)пентил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (84% выход).

15 ¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.5/4.3 (s+m, 2 H), 7.62 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.15 (dd, 1 H), 6.81 (d, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 6.69 (dd, 1 H), 6.5 (d, 1 H), 5.39 (m, 1 H), 4.81 (m, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.6-4.4 (m, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.3 (m, 2 H), 3.2 (d, 2 H), 2.79 (2s, 3 H), 1.88 (m, 2 H), 1.45 (m, 5 H), 1.25 (m, 2 H), 1 (2t, 3 H)

20 **СТАДИЯ 4: Получение этил-3-[1-(5-бромпентил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метоксифенил}пропаноата**

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-{3-[1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метоксифенил}-3-[1-(5-гидроксипентил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 66% выход).

25 ¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.42 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.12 (dd, 1 H), 6.81 (d, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 6.65 (dd, 1 H), 6.5 (d, 1 H), 5.39 (m, 1 H), 4.81 (m, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.6-4.4 (m, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.49 (t, 2 H), 3.2 (d, 2 H), 2.79 (2s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.8 (m, 2 H), 1.45 (d, 3 H), 1.35 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-[4-метокси-2,32-диметил-28,28-диоксо-22,27-диокса-28λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]ацетата

5 С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(5-бромпентил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метоксифенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (колич.).

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 1.01 (t, J=7.03 Гц, 7 H) 1.25 (d, J=7.34 Гц, 4 H) 1.35 (d, J=4.89 Гц, 5 H) 1.50 (d, J=7.09 Гц, 5 H) 1.55 - 1.74 (m, 5 H) 1.88 - 1.97 (m, 3 H) 2.70 - 2.78 (m, 2 H) 2.81 (s, 3 H) 2.86 (s, 3 H) 3.01 (dd, J=15.53, 7.70 Гц, 1 H) 3.17 (ddd, J=15.62, 7.61, 4.16 Гц, 4 H) 3.62 (s, 4 H) 3.65 - 3.74 (m, 6 H) 3.76 - 3.84 (m, 1 H) 3.92 (quin, J=7.24 Гц, 4 H) 4.01 (d, J=2.32 Гц, 2 H) 4.14 (d, J=17.97 Гц, 1 H) 4.41 (d, J=17.61 Гц, 1 H) 4.70 (d, J=6.24 Гц, 4 H) 4.83 (t, J=8.13 Гц, 1 H) 4.89 (t, J=7.58 Гц, 1 H) 5.42 - 5.55 (m, 2 H) 5.69 (d, J=2.69 Гц, 1 H) 6.11 (d, J=2.81 Гц, 1 H) 6.66 - 6.77 (m, 4 H) 6.85 (dd, J=10.88, 9.05 Гц, 2 H) 6.94 (d, J=8.68 Гц, 1 H) 7.01 (d, J=1.96 Гц, 1 H) 7.15 - 7.20 (m, 1 H) 7.26 (d, J=8.80 Гц, 1 H) 7.47 - 7.54 (m, 2 H) 7.59 - 7.65 (m, 2 H) 7.66 - 7.73 (m, 2 H)

СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 31

20 С использованием Общей методики 12, исходя из этил [4-метокси-2,32-диметил-28,28-диоксо-22,27-диокса-28λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]ацетат (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 67% выход).

25 Диастерео-чистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 31a (2S,8S)

HRMS рассчитано для C₃₁H₃₄N₄O₇S: 606.2148; [M+H]⁺ найдено: 607.2223 (δ=0.3 част. на млн.)

30 ¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.61 (d, 1 H), 7.51 (dd, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 5.75 (d, 1 H), 5.49 (q, 1 H), 4.9 (t, 1 H), 4.7 (m, 2 H), 4 (s, 2 H), 3.81/3.61 (2m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.09/2.88 (2dd, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 2 (m, 2 H), 1.65 (m, 2 H), 1.38/1.18 (2m, 2 H), 1.28 (d, 3 H)

Пример 31b (2R,8S)

HRMS рассчитано для $C_{31}H_{34}N_4O_7S$: 606.2148; $[M+H]^+$ найдено: 607.2221
($\delta=0.0$ част. на млн.)

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 7.7 (s, 2 H), 7.58 (d, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 6.71 (d, 1 H), 6.7 (dd, 1 H), 6.1 (d, 1 H), 5.5 (q, 1 H), 4.81 (t, 1 H), 4.7 (t, 2 H), 4.39/4.1 (2d, 2 H), 3.7 (m, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.15/3.05 (2dd, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 2 (m, 2 H), 1.7/1.52 (2m, 2 H), 1.48 (d, 3 H), 1.39/1.18 (2m, 2 H)

Пример 31c (2S,8R)

HRMS рассчитано для $C_{31}H_{34}N_4O_7S$: 606.2148; $[M+H]^+$ найдено: 607.2232
($\delta=1.8$ част. на млн.)

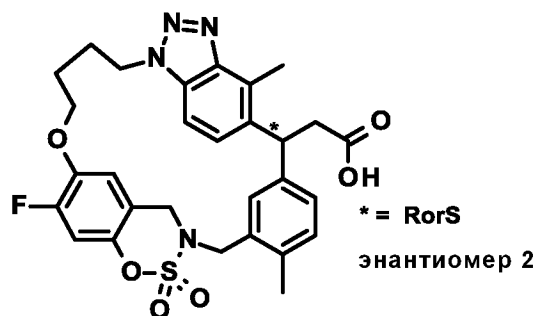
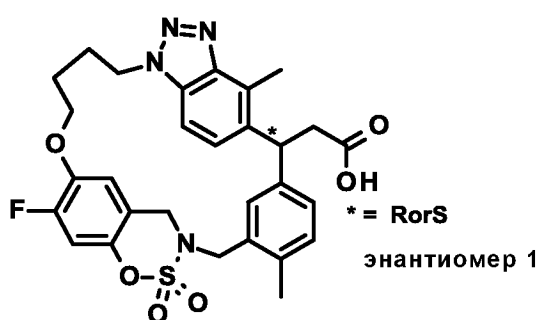
^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 12.07 (sl, 1 H), 7.68 (s, 2 H), 7.46 (d, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 6.73 (d, 1 H), 6.71 (dd, 1 H), 6.09 (d, 1 H), 5.5 (q, 1 H), 4.81 (t, 1 H), 4.7 (t, 2 H), 4.38/4.1 (2d, 2 H), 3.71 (m, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 3.15/3.05 (2dd, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 1.99 (m, 2 H), 1.69/1.53 (2m, 2 H), 1.47 (d, 3 H), 1.38/1.18 (2m, 2 H)

Пример 31d (2R,8R)

HRMS рассчитано для $C_{31}H_{34}N_4O_7S$: 606.2148; $[M+H]^+$ найдено: 607.2221
($\delta=0.0$ част. на млн.)

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 12.2 (sl, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.53 (dd, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 6.99/6.97 (2d, 2 H), 6.87 (d, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 5.74 (d, 1 H), 5.46 (q, 1 H), 4.88 (t, 1 H), 4.69 (m, 2 H), 3.99 (s, 2 H), 3.82/3.63 (2m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.07/2.87 (dd+m, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 1.99 (m, 2 H), 1.63 (m, 2 H), 1.37/1.18 (2m, 2 H), 1.24 (d, 3 H)

ПРИМЕР 32: [23-Фтор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -
25 тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-
3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



СТАДИЯ С1: Получение 5-(бензилокси)-4-фтор-2-гидроксибензальдегида

С использованием Общей методики 4 СТАДИЯ 1, исходя из 4-(бензилокси)-3-фторфенола (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (95% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 10.78 (s, 1 H), 10.18 (s, 1 H), 7.48-7.29 (m, 5 H), 7.43 (d, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 5.13 (s, 2 H)

СТАДИЯ С2: Получение 6-(бензилокси)-7-фтор-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона

С использованием Общей методики 4 СТАДИЯ 2, исходя из 5-(бензилокси)-4-фтор-2-гидроксибензальдегида (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (94% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.11 (s, 1 H), 7.97 (d, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.52-7.36 (m, 5 H), 5.25 (s, 2 H)

СТАДИЯ С3: Получение 6-(бензилокси)-7-фтор-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона

С использованием Общей методики 4 СТАДИЯ 3, исходя из 6-(бензилокси)-7-фтор-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (желтое твердое вещество, 86% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.56 (brs, 1 H), 7.48-7.32 (m, 5 H), 7.25 (d, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 4.5 (s, 2 H)

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}-3-(3-{6-(бензилокси)-7-фтор-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]метил}-4-метилфенил)пропаноат

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-(2E)-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}проп-2-еноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-7-фтор-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1.2 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (66% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.58 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.47 (dm, 2 H), 7.41 (tm, 2 H), 7.36 (tm, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 7.3 (m, 2 H), 7.27 (d, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 7.25 (d, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 4.86 (t, 1 H), 4.64 (t, 2 H), 4.47/4.42 (d+d, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 4.26/4.21 (d+d, 2

H), 3.92 (q, 2 H), 3.39 (t, 2 H), 3.2/3.16 (dd+dd, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2.2 (s, 3 H), 1.92 (m, 2 H), 1.47 (m, 2 H), 0.97 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-{3-[(7-фтор-6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-(3-{[6-(бензилокси)-7-фтор-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердая пена белого цвета, выход 95%).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 10.17 (s, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 4.84 (t, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.44 (brt., 1 H), 4.4 (s, 2 H), 4.25/4.2 (d+d, 2 H), 3.94 (q, 2 H), 3.38 (m, 2 H), 3.18 (d, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.36 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-[1-(4-хлорбутил)-4-метил-бензотриазол-5-ил]-3-[3-[(7-фтор-6-гидрокси-2,2-диоксо-4*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3-ил)метил]-4-метил-фенил]пропаноата

С использованием Общей методики 10, исходя из этил-3-{3-[(7-фтор-6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (желтое масло, колич.).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 10.17 (s, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 4.85 (t, 1 H), 4.7 (t, 2 H), 4.4 (s, 2 H), 4.25/4.19 (d+d, 2 H), 3.94 (q, 2 H), 3.65 (t, 2 H), 3.18 (d, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.99 (m, 2 H), 1.68 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-[23-фтор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(4-хлорбутил)-4-метил-бензотриазол-5-ил]-3-[3-[(7-фтор-6-гидрокси-2,2-диоксо-4*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3-ил)метил]-4-метил-фенил]пропаноата (1 экв.) в качестве

реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердая пена белого цвета, 69% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.69 (d, 1 H), 7.47 (dd, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 6.64 (d, 1 H), 6.1 (d, 1 H), 4.83/4.76 (m+m, 2 H), 4.78 (t, 1 H), 4.24/3.9 (d+d, 2 H), 3.99/3.76 (d+d, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.7/3.42 (m+m, 2 H), 3.14/3.06 (dd+dd, 2 H), 2.64 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.21/2.01 (m+m, 2 H), 1.8/1.62 (m+m, 2 H), 1.01 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение ПРИМЕРА 32

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [23-фтор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 55% выход).

Энантиочистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 32a (E1)

HRMS рассчитано для C₂₉H₂₉FN₄O₆S: 580.1792; [M+H]⁺ найдено: 581.1863 (δ = -0.3 част. на млн.)

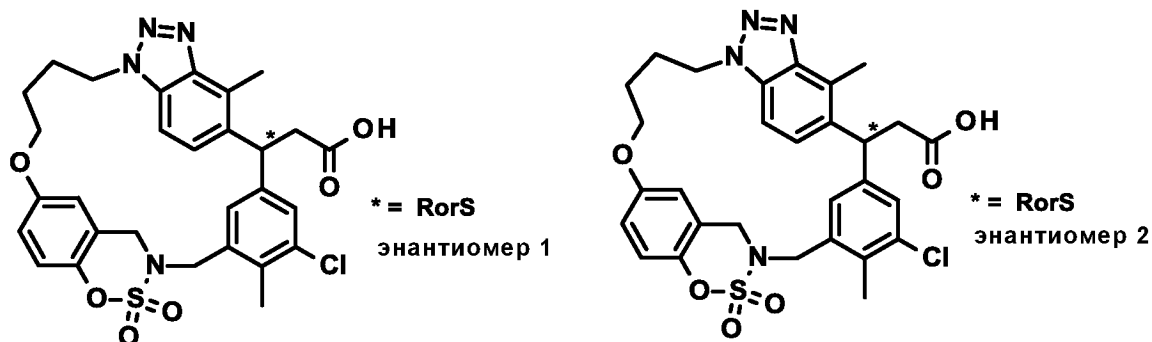
Пример 32b (E2)

HRMS рассчитано для C₂₉H₂₉FN₄O₆S: 580.1792; [M+H]⁺ найдено: 581.1867 (δ = 0.4 част. на млн.)

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.68 (d, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.08 (d, 1 H), 4.84/4.74 (m+m, 2 H), 4.75 (t, 1 H), 4.23/3.91 (d+d, 2 H), 3.99/3.76 (d+d, 2 H), 3.69/3.4 (m+m, 2 H), 3.01/2.94 (dd+dd, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.22/2.01 (m+m, 2 H), 1.81/1.62 (m+m, 2 H)

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 131.3, 131.3, 128.8, 127.2, 112.6, 107.9, 107.4, 68.7, 52, 48.5, 48.2, 41.9, 41.1, 26.8, 25.4, 16.5, 13.4

ПРИМЕР 33: [5-Хлор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



5

СТАДИЯ В1: Получение (5-бром-3-хлор-2-метилфенил)метанола

Метил 5-бром-3-хлор-2-метил-бензоат (1 экв., 20.0 г, 75.9 ммоль) растворяли в EtOH (500 мл), затем к перемешанной смеси при 0 °С добавляли боргидрид натрия (3 экв., 8.6 г, 227.7 ммоль). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 10 мин и добавляли хлорид кальция (3 экв., 25.3 г, 227.7 ммоль) в течение 30 мин. Затем ее оставляли нагреться до КТ и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили посредством холодного раствора 1М водн. HCl, экстрагировали посредством EtOAc, органическую фазу отделяли, сушили над MgSO₄, концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта (17.0 г, 95% выход) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.58 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 5.42 (t, 1H), 4.52 (d, 2 H), 2.21 (s, 3 H)

СТАДИЯ В2: Получение [3-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола

С использованием Общей методики 3, исходя из (5-бром-3-хлор-2-метилфенил)метанола (1 экв., 20.0 г., 84.9 ммоль) в качестве реагента, получали указанное в заголовке соединения (11.6 г, 48% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.68 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 5.25 (t, 1 H), 4.52 (d, 2 H), 2.3 (s, 3 H), 1.3 (s, 12 H)

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-[3-хлор-5-(гидроксиметил)-4-метилфенил]пропаноата

С использованием Общей методики 6, исходя из этил-(2*E*)-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}проп-2-еноата (1 экв.) и [3-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола (1.1 экв.) в качестве реагентов было получено, указанное в заголовке соединения (98% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.29 (m, 7 H), 5.16 (t, 1 H), 4.84 (t, 1 H), 4.66 (t, 2 H), 4.44 (d, 2 H), 4.4 (s, 2 H), 3.94 (q, 2 H), 3.42 (t, 2 H), 3.16 (t, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 1.95 (quint, 2 H), 1.5 (quint, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-5-хлор-4-метилфенил)пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-[3-хлор-5-(гидроксиметил)-4-метилфенил]пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1.1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединения (85% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.46 (d, 2 H), 7.42-7.22 (m, 10 H), 7.13 (d, 1 H), 7.06 (dd, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 5.1 (s, 2 H), 4.85 (t, 1 H), 4.63 (t, 2 H), 4.44 (sl, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 4.29 (sl, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.4 (t, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 1.92 (quint, 2 H), 1.48 (quint, 2 H), 0.99 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-{3-хлор-5-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-5-хлор-4-метилфенил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединения (твердое вещество белого цвета, выход 81%).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 9.7/4.41 (s+t, 2 H), 7.65 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.4/7.28 (2d, 2 H), 7 (d, 1 H), 6.8 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 4.85 (t, 1

H), 4.65 (t, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 4.28 (d, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.38 (q, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.39 (m, 2 H), 1.02 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-хлор-5-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-{3-хлор-5-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, выход 74%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.68 (s, 1 H), 7.65/7.55 (2d, 2 H), 7.39/7.26 (2d, 2 H), 6.99 (d, 1 H), 6.78 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 4.84 (t, 1 H), 4.69 (t, 2 H), 4.4 (s, 2 H), 4.27 (d, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.54 (t, 2 H), 3.2 (t, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2 (m, 2 H), 1.78 (m, 2 H), 1.01 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-[5-хлор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-хлор-5-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноат (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, выход 45%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.68/5.88 (m+d, 2 H), 7.67/7.43 (2d, 2 H), 6.99 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 4.82-4.73 (m, 1 H), 4.79 (t, 2 H), 4.19/4.04 (2d, 2 H), 3.97/3.86 (2d, 2 H), 3.94 (m, 2 H), 3.67/3.45 (m+dt, 2 H), 3.21/3.06 (2dd, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 2.21/2.06 (2m, 2 H), 1.8/1.6 (2m, 2 H), 1.02 (t, 3 H)

СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 33

С использованием Общей методики 12, исходя из этил-[5-хлор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, выход 90%).

Энантиочистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 33а (E1)

HRMS рассчитано для $C_{29}H_{29}ClN_4O_6S$: 596.1496; $[M+H]^+$ найдено: 597.1573

($\delta=0.7$ част. на млн.)

Пример 33b (E2)

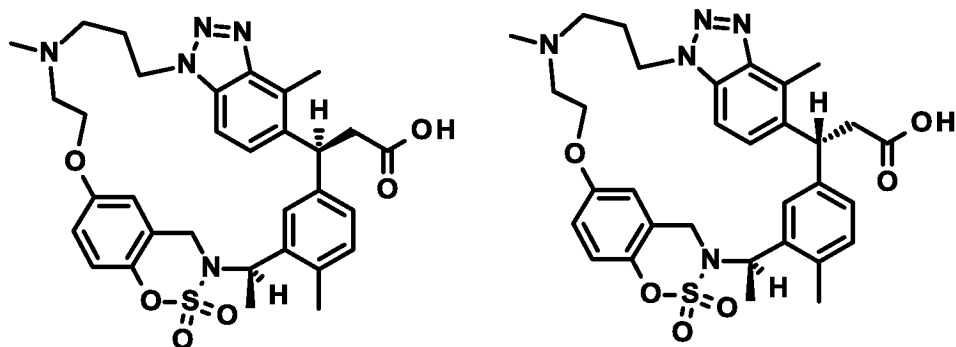
HRMS рассчитано для $C_{29}H_{29}ClN_4O_6S$: 596.1496; $[M+H]^+$ найдено: 597.1571

($\delta=0.3$ част. на млн.)

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 12.27 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 5.86 (d, 1 H), 4.82-4.72 (m, 3 H), 4.18/4.04 (2d, 2 H), 3.98/3.85 (d, 2 H), 3.66/3.44 (m+dt, 2 H), 3.09/2.94 (2dd, 2 H), 2.64 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 2.21/2.06 (2m, 2 H), 1.81/1.61 (2m, 2 H);

ПРИМЕР 34: [(2*R*,8*S*)-2,4,20,33-тетраметил-29,29-диоксо-23,28-диокса-29 λ^6 -тия-1,14,15,16,20-пентаазагексацикло[22.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{27,31}]тетратриаконта-3(34),4,6,9(33),10,12,14,24,26,31-декаен-8-ил]уксусная кислота и

[(2*R*,8*R*)-2,4,20,33-тетраметил-29,29-диоксо-23,28-диокса-29 λ^6 -тия-1,14,15,16,20-пентаазагексацикло[22.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{27,31}]тетратриаконта-3(34),4,6,9(33),10,12,14,24,26,31-декаен-8-ил]уксусная кислота



СТАДИЯ А1: Получение трет-бутил (3-{[2-(бензилокси)этил](метил)амино}пропил)карбамата

К раствору [(2-бромэтокси)метил]бензола (10 г, 46.5 ммоль, 7.35 мл) в MeCN (3 мл/ммоль, 139 мл) добавляли при КТ трет-бутил-[3-(метиламино)пропил]карбамат (1 экв., 8.75 г, 46.5 ммоль) и K_2CO_3 (2 экв., 9.22 г,

93 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50 °С и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции смесь растворяли с 500 мл EtOAc, промывали посредством 500 мл воды затем с 500 мл рассола. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали досуха с получением сырого продукта в виде бесцветного масла, которое использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки (14.5 г, 77% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.38-7.25 (m, 5 H), 6.74 (t, 1 H), 4.46 (s, 2 H), 3.5 (t, 2 H), 2.92 (q, 2 H), 2.5 (m, 2 H), 2.31 (t, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.49 (quint, 2 H), 1.37 (s, 9 H)

10 СТАДИЯ А2: Получение N¹-[2-(бензилокси)этил]-N¹-метил-N³-(3-метил-2-нитрофенил)пропан-1,3-диамина

К раствору *трет*-бутил-(3-{[2-(бензилокси)этил](метил)амино}пропил) карбамата (14.5 г, 36 ммоль) в диоксане (5 мл/ммоль, 180 мл) добавляли при КТ HCl (4N в диоксане) (4 экв., 36 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ночи при КТ. После завершения реакции растворитель выпаривали досуха при пониженном давлении. Сырой гидрохлорид N¹-[2-(бензилокси)этил]-N¹-метилпропан-1,3-диамина (13.3 г, 68% выход) подвергали реакции без дальнейшей очистки с 1-фтор-3-метил-2-нитробензолом с использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 1, с получением указанного в заголовке соединения 20 (78% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.39-7.28 (m, 5 H), 7.25 (dd, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 6.55 (m, 1 H), 4.5 (s, 2 H), 3.67 (t, 2 H), 3.22 (q, 2 H), 2.98 (m, 2 H), 2.82 (quint, 2 H), 2.82 (m, 2 H), 2.5 (-, 3 H), 2.29 (s, 3 H)

25 СТАДИЯ А3: Получение N¹-[2-(бензилокси)этил]-N³-(4-бром-3-метил-2-нитрофенил)-N¹-метилпропан-1,3-диамина

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 2, исходя из N¹-[2-(бензилокси)этил]-N¹-метил-N³-(3-метил-2-нитрофенил)пропан-1,3-диамина (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (65% выход).

30 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.5 (d, 1 H), 7.3 (m, 5 H), 6.7 (d, 1 H), 6.55 (t, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 3.52 (t, 2 H), 3.15 (q, 2 H), 2.55 (t, 2 H), 2.45 (t, 2 H), 2.22/2.2 (2s, 6 H), 1.69 (m, 2 H)

СТАДИЯ А4: Получение *N*-[2-(бензилокси)этил]-3-(5-бром-4-метил-1*H*-бензотриазол-1-ил)-*N*-метилпропан-1-амин

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 3, исходя из *N*¹-[2-(бензилокси)этил]-*N*³-(4-бром-3-метил-2-нитрофенил)-*N*¹-метилпропан-1,3-диамина (1 экв.) в качестве реагента, был получен *N*¹-(3-{[2-(бензилокси)этил](метил

5 (амино}пропил)-4-бром-3-метилбензол-1,2-диамин (выход 76%). Сырой продукт подвергали реакции с использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 4 с получением указанного в заголовке соединения (колич.).

10 ¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.63 (m, 2 H), 7.3 (m, 5 H), 4.7 (t, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 3.48 (t, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.49 (t, 2 H), 2.3 (t, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.04 (q, 2 H)

СТАДИЯ А5: Получение этил-(2*E*)-3-[1-(3-{[2-(бензилокси)этил](метил

амино}пропил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]проп-2-еноата

15 С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 5, исходя из *N*-[2-(бензилокси)этил]-3-(5-бром-4-метил-1*H*-бензотриазол-1-ил)-*N*-метилпропан-1-амин (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (92% выход).

20 ¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 8.02 (d, 1 H), 7.92/7.69 (dd, 2 H), 7.36-7.23 (m, 5 H), 6.62 (d, 1 H), 4.7 (t, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 4.22 (q, 2 H), 3.48 (t, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 2.5 (m, 2 H), 2.32 (t, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.04 (m, 2 H), 1.28 (t, 3 H)

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-[1-(3-{[2-(бензилокси)этил](метил)амино}

пропил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1*S*)-1-гидроксиэтил]-4-метилфенил}пропаноата

25 С использованием Общей методики 6, исходя из этил (2*E*)-3-[1-(3-{[2-(бензилокси)этил](метил)амино}пропил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]проп-2-еноата (1 экв.) и (1*S*)-1-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этанола (1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в

30 заголовке соединение (30% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.57/7.44 (d, 2 H), 7.4 (d, 1 H), 7.35-7.22 (d, 5 H), 7.03 (d, 1 H), 6.99 (dd, 1 H), 4.98 (d, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 4.63 (m, 2 H), 4.4 (s, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.49 (t, 2 H), 3.11 (m, 2 H), 2.77

(s, 3 H), 2.5 (m, 2 H), 2.32 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.01 (quint, 2 H), 1.22 (d, 3 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-(3-((1*R*)-1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил}-4-метилфенил)-3-[1-(3-((2-(бензилокси)этил) (метил)амино}пропил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-[1-(3-((2-(бензилокси)этил) (метил)амино}пропил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)-3-{3-[(1*S*)-1-гидроксиэтил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1.1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (выход 92%).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 0.97 (td, *J*=7.06, 4.95 Гц, 2 H) 1.41 (d, *J*=6.97 Гц, 2 H) 2.12 (d, *J*=2.93 Гц, 4 H) 2.21 - 2.32 (m, 4 H) 2.76 (d, *J*=3.79 Гц, 2 H) 3.11 - 3.25 (m, 2 H) 3.44 (d, *J*=4.28 Гц, 1 H) 3.92 (d, *J*=7.09 Гц, 1 H) 4.38 (d, *J*=4.65 Гц, 3 H) 4.60 (s, 1 H) 4.79 - 4.95 (m, 1 H) 4.98 - 5.17 (m, 2 H) 5.20 - 5.35 (m, 1 H) 6.77 - 7.65 (m, 14 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}-3-(1-{3-[(2-гидроксиэтил) (метил)амино]пропил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-((1*R*)-1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил)-4-метилфенил)-3-[1-(3-((2-(бензилокси)этил) (метил)амино}пропил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, выход 95%).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 9.64 (s, 1 H), 7.62/7.56 (2d+2d, 2 H), 7.46 (2s, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 6.91 (2d, 1 H), 6.72 (m, 1 H), 6.57 (2d, 1 H), 5.25 (q, 1 H), 4.87 (q, 1 H), 4.66 (t, 2 H), 4.36-4.25 (m, 3 H), 3.94 (2q, 2 H), 3.43 (t, 2 H), 3.22 (d, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.35 (2t, 2 H), 2.31-2.27 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.12 (2s, 3 H), 2 (q, 2 H), 1.42 (2d, 3 H), 1 (2t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение гидрохлорида этил-3-(1-{3-[(2-хлорэтил)(метил)амино]пропил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноата

5 С использованием Общей методики 10, исходя из этил-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}-3-(1-{3-[(2-гидроксиэтил)(метил)амино]пропил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 90% выход).

10 ¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 10.32 (2sl, 1 H), 9.7 (sl, 1 H), 7.74-7.62 (d, 2 H), 7.5 (s, 1 H), 7.13-7.08 (m, 2 H), 6.92 (d, 1 H), 6.74 (t, 1 H), 6.66/6.57 (d, 1 H), 5.26 (quint, 1 H), 4.89 (q, 1 H), 4.75 (q, 2 H), 4.35 (d, 2 H), 3.96 (q, 4 H), 3.94 (t, 2 H), 3.54-3.38 (m, 2 H), 3.3-3.11 (m, 4 H), 2.77 (m, 6 H), 2.36-2.26 (m, 2 H), 2.3 (s, 3 H), 1.43 (t, 3 H), 1.04 (2t, 3 H)

15 **СТАДИЯ 5: Получение этил-[(2*R*)-2,4,20,33-тетраметил-29,29-диоксо-23,28-диокса-29λ⁶-тия-1,14,15,16,20-пентаазагексацикло [22.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{27,31}]тетратриаконта-3(34),4,6,9(33),10,12,14,24,26,31-декаен-8-ил]ацетата**

20 С использованием Общей методики 11, исходя из гидрохлорида этил-3-(1-{3-[(2-хлорэтил)(метил)амино]пропил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 96% выход).

25 ¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.85/7.71 (dd, 1 H), 7.63/7.06 (dd, 1 H), 7.56/6.85 (d, 1 H), 7.45/7.31 (dd, 1 H), 7.28/7.11 (d, 1 H), 7.05/6.98 (d, 1 H), 6.91/6.82 (dd, 1 H), 6.28/6.06 (d, 1 H), 5.34-5.21 (m, 1 H), 4.95/4.88 (t, 1 H), 4.83-4.53 (m, 2 H), 4.12/4.03/3.78/3.66 (2dd, 2 H), 4.03-3.73 (m, 2 H), 3.91 (q, 2 H), 3.4-2.91 (2ddd, 2 H), 2.83/2.81 (2s, 3 H), 2.72-2.38 (m, 4 H), 2.35-2.03 (m, 2 H), 2.32/2.3/2.27 (3s, 6 H), 1.5/1.15 (2d, 3 H), 1.03/1 (2t, 3 H)

30 **СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 34**

С использованием Общей методики 12, исходя из этил-[(2*R*)-2,4,20,33-тетраметил-29,29-диоксо-23,28-диокса-29λ⁶-тия-1,14,15,16,20-пентаазагексацикло [22.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{27,31}] тетратриаконта-3(34),4,6,9(33),10,12,14,24,26,31-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента,

было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 68% выход).

Диастерео-чистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

5 **Пример 34а (2R,8S)**

HRMS рассчитано для $C_{32}H_{37}N_5O_6S$: 619.2464; $[M+H]^+$ найдено: 620.2536 ($\delta = -0.2$ част. на млн.)

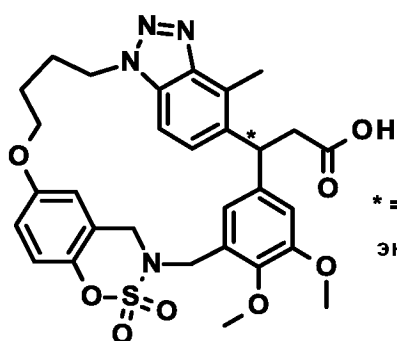
^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 12.1 (m, 1 H), 7.83/7.71 (d, 2 H), 7.54 (d, 1 H), 7.31 (dd, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 6.91 (dd, 1 H), 6.28 (d, 1 H), 5.31 (q, 1 H), 4.85 (t, 1 H), 4.82-4.68 (m, 2 H), 4.11/3.65 (dd, 2 H), 3.99 (t, 2 H), 3.22/3.05 (2dd, 2 H), 2.85-2.44 (m, 4 H), 2.82 (s, 3 H), 2.3/2.28 (2s, 6 H), 2.12 (m, 2 H), 1.49 (d, 3 H)

Пример 34b (2R,8R)

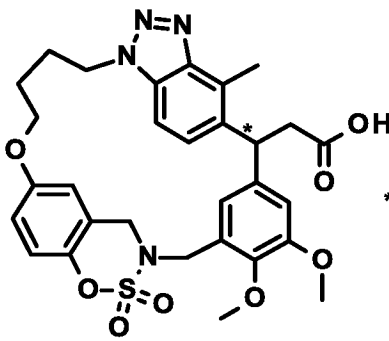
HRMS рассчитано для $C_{32}H_{37}N_5O_6S$: 619.2464; $[M+H]^+$ найдено: 620.2536 ($\delta = -0.2$ част. на млн.)

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 12.3 (m, 1 H), 7.62/7.3 (dd, 1 H), 7.46 (dd, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 6.83 (dd, 1 H), 6.07 (d, 1 H), 5.27 (q, 1 H), 4.93 (t, 1 H), 4.74/4.58 (2m, 2 H), 4.03/3.77 (dd, 2 H), 3.88-3.75 (m, 2 H), 3.15/2.83 (2dd, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 2.68 (m, 2 H), 2.54 (m, 2 H), 2.33/2.3 (2s, 3 H), 2.2 (m, 2 H), 1.15 (d, 3 H)

ПРИМЕР 35: [4,5-Диметокси-31-метил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -
тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-
3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



* = RorS
энантиомер 2



* = RorS
энантиомер 1

СТАДИЯ В1: Получение [2,3-диметокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола

С использованием Общей методики 3, исходя из (5-бром-2,3-диметоксифенил)метанола (1 экв., 18.0 г., 72.9 ммоль) в качестве реагента, получали указанное в заголовке соединение (11.10 г, 52% выход)

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.4 (sl, 1 H), 7.13 (sl, 1 H), 5.04 (t, 1 H), 4.5 (d, 2 H), 3.81/3.73 (2s, 6 H), 1.29 (s, 12 H)

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}-3-[3-(гидроксиметил)-4,5-диметоксифенил]пропаноата

С использованием Общей методики 6, исходя из этил-(2E)-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}проп-2-еноата (1 экв.) и [2,3-диметокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола (1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (61% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.6/7.52 (2d, 2 H), 7.33-7.23 (m, 5 H), 6.95 (d, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 4.93 (t, 1 H), 4.83 (t, 1 H), 4.66 (t, 2 H), 4.42 (d, 2 H), 4.4 (m, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.77/3.63 (2s, 6 H), 3.42 (t, 2 H), 3.16 (d, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 1.94 (quint, 2 H), 1.5 (quint, 2 H), 0.99 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}-3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]метил}-4,5-диметоксифенил]пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}-3-[3-(гидроксиметил)-4,5-диметоксифенил]пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-дион (1.1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (97% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.48-7.2 (m, 10 H), 7.02 (m, 3 H), 6.92 (d, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 4.82 (t, 1 H), 4.62 (t, 2 H), 4.5 (s, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 4.2 (s, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 3.4 (t, 2 H), 3.19 (m, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 1.91 (m, 2 H), 1.49 (m, 2 H), 0.99 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-[1-(4-гидоксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4,5-диметоксифенил}пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-[1-(4-(бензилокси)бутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4,5-диметоксифенил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (87% выход).

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.65/4.85 (s+t, 2 H), 7.62 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 6.8 (m, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 4.66 (t, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 4.41 (m, 1 H), 4.2 (m, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.4 (t, 2 H), 3.2 (dd, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 1.91 (m, 2 H), 1.39 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4,5-диметоксифенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4,5-диметоксифенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 91% выход).

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.63 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 6.74 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 4.84 (t, 1 H), 4.69 (t, 2 H), 4.45 (sl, 2 H), 4.2/4.15 (2d, 2 H), 3.94 (q, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 3.54 (t, 2 H), 3.19 (dd, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 2 (m, 2 H), 1.77 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-[4,5-диметокси-31-метил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4,5-диметоксифенил}пропаноата (1 экв.) в

качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 70% выход).

5 ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 7.68 (d, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.11 (d, 1 H), 5.85 (d, 1 H), 4.83-4.72 (m, 3 H), 4.09-3.63 (m, 6 H), 3.92 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.69/3.47 (2m, 2 H), 3.25/3.09 (2dd, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.21/2.07 (2m, 2 H), 1.81/1.63 (2m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 35

10 С использованием Общей методики 12, исходя из этил-[4,5-диметокси-31-метил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (97% выход).

Энантиоочистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

15 Пример 35a (E2)

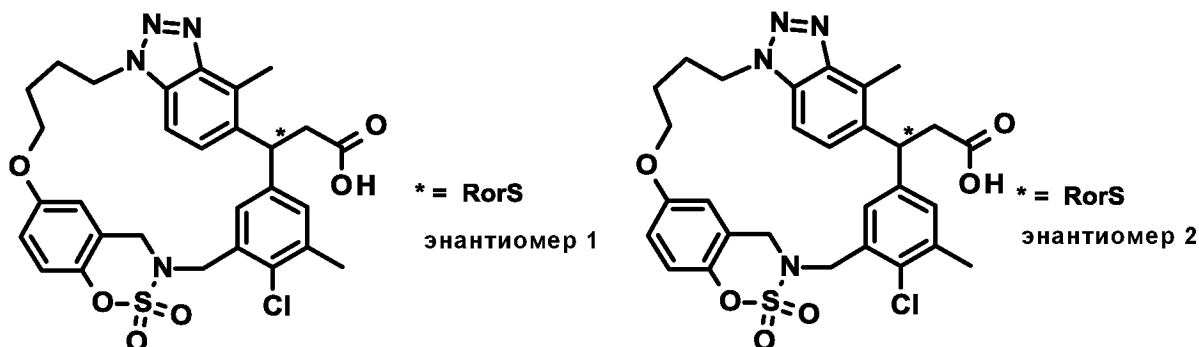
HRMS рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$: 608.1941; $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено: 609.2013 ($\delta=-0.1$ част. на млн.)

Пример 35b (E1)

20 HRMS рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$: 608.1941; $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено: 609.2013 ($\delta=-0.1$ част. на млн.)

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 12.15 (m, 1 H), 7.7 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.8 (dd, 1 H), 6.1 (d, 1 H), 5.82 (d, 1 H), 4.8 (m, 3 H), 4.1 (2d, 2 H), 3.92/3.75 (2s, 6 H), 3.91/3.85 (2d, 2 H), 3.7/3.45 (2m, 2 H), 3.15/3 (2dd, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.2/2.1 (2m, 2 H), 1.82/1.65 (2m, 2 H)

ПРИМЕР 36: [4-Хлор-5,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



5

СТАДИЯ В1: Получение (5-бром-2-хлор-3-метилфенил)метанола

Метил-5-бром-2-хлор-3-метилбензоат (1 экв., 24.0 г, 91 ммоль) растворяли в EtOH (300 мл), затем добавляли боргидрид натрия (3 экв., 10.4 г, 273 ммоль) к перемешанной смеси при 0 °С. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 10 мин перед добавлением хлорида кальция (3 экв., 30.3 г, 273 ммоль) в течение 30 мин, затем оставляли нагреться до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили посредством холодного раствора 1М водн. HCl, экстрагировали посредством EtOAc, органическую фазу отделяли, сушили над MgSO₄, концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта (19.0 г, 88% выход) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 7.51 (s, 2 H), 5.54 (t, 1 H), 4.53 (d, 2 H), 2.32 (s, 3 H)

СТАДИЯ В2: Получение [2-хлор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола

С использованием Общей методики 3, исходя из (5-бром-2-хлор-3-метилфенил)метанола (1 экв., 19.0 г., 80.7 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (15,15 г, выход 66%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 7.78 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 5.4 (t, 1 H), 4.55 (d, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.3 (s, 12 H)

25

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-[4-хлор-3-(гидроксиметил)-5-метилфенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 6, исходя из этил-(2*E*)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноата (1 экв.) и [2-хлор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола (1.5 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (желтое масло, 50% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.3/7.25 (2d, 2 H), 7.2 (d, 2 H), 6.9 (d, 2 H), 5.3 (t, 1 H), 4.85 (t, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.5 (d, 2 H), 4.3 (s, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.4 (t, 2 H), 3.2 (2dd, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 2.3 (s, 3 H), 1.9 (quint, 2 H), 1.5 (quint, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-хлор-5-метилфенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-[4-хлор-3-(гидроксиметил)-5-метилфенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1.1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (выход 91%).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.6/7.5 (2d, 2 H), 7.45 (dl, 2 H), 7.4 (t, 2 H), 7.35 (m, 3 H), 7.2 (d, 2 H), 7.1 (d+dd, 2 H), 6.95 (d, 1 H), 6.85 (d, 2 H), 5.1 (s, 2 H), 4.9 (t, 1 H), 4.6 (t, 2 H), 4.55 (sl, 2 H), 4.35 (sl, 2 H), 4.3 (s, 2 H), 3.9 (q, 2 H), 3.7 (s, 3 H), 3.4 (t, 2 H), 3.2 (2dd, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 2.3 (s, 3 H), 1.9 (quint, 2 H), 1.15 (quint, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-[4-хлор-3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-4*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3-ил)метил]-5-метил-фенил]-3-[1-(4-гидоксибутил)-4-метил-бензотриазол-5-ил]пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-хлор-5-метилфенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (97% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 9.6 (m, 1 H), 7.6 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.3 (2d, 2 H), 6.95 (d, 1 H), 6.8 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 4.95 (t, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.5 (sl, 2 H), 4.4 (m, 1 H), 4.3 (sl, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.4 (m, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 2.3 (s, 3 H), 1.9 (quint, 2 H), 1.4 (quint, 2 H), 1 (t, 3 H)

5 **СТАДИЯ 4: Получение этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{4-хлор-3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-5-метилфенил}пропаноата**

10 С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-[4-хлор-3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-4H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3-ил)метил]-5-метил-фенил]-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (70% выход).

15 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 9.66 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.33 (2d, 2 H), 6.96 (d, 1 H), 6.77 (dd, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 4.85 (t, 1 H), 4.69 (t, 2 H), 4.5 (s, 2 H), 4.32 (m, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.54 (t, 2 H), 3.19 (dd, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2 (m, 2 H), 1.77 (m, 2 H), 1.01 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-[4-хлор-5,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

20 С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{4-хлор-3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-5-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (бесцветное твердое вещество, 85% выход).

25 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 7.7 (d, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7 (s, 1 H), 6.8 (dd, 1 H), 6.7 (s, 1 H), 6.6 (s, 1 H), 4.8 (t, 2 H), 4.8 (t, 1 H), 4.25/3.8 (d, 2 H), 4.05 (d, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.7/3.45 (m, 2 H), 3.2/3.1 (dd, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.4 (s, 3 H), 2.2-2 (m, 2 H), 1.8/1.65 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 36

30 С использованием Общей методики 12, исходя из этил [4-хлор-5,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (выход 78%).

Энантиочистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 36a (E1)

HRMS рассчитано для $C_{29}H_{29}ClN_4O_6S$: 596.1496; $[M+H]^+$ найдено: 597.1574

5 ($\delta=0.8$ част. на млн.)

Пример 36b (E2)

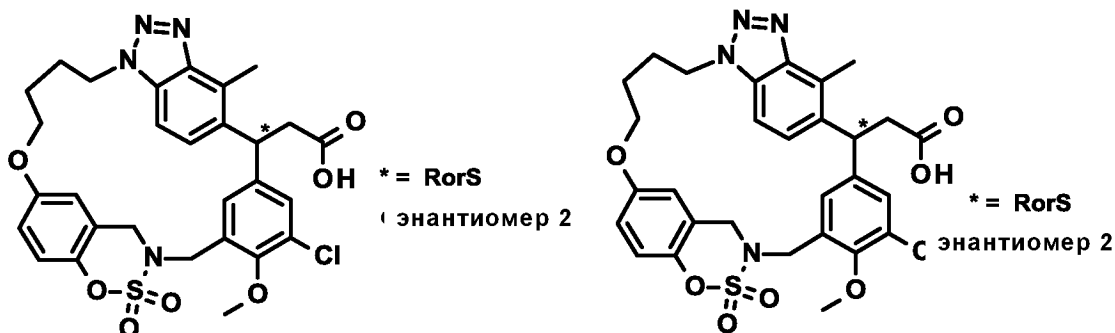
HRMS рассчитано для $C_{29}H_{29}ClN_4O_6S$: 596.1496; $[M+H]^+$ найдено: 597.1573

($\delta=0.7$ част. на млн.)

10 ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 12.3 (m, 1 H), 7.7 (d+d, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.8 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 5.8 (d, 1 H), 4.8 (m, 3 H), 4.25/4 (d, 2 H), 4/3.8 (d, 2 H), 3.65/3.4 (m, 2 H), 3.1/2.95 (dd, 2 H), 2.65 (sl, 3 H), 2.4 (s, 3 H), 2.2/2.1 (m, 2 H), 1.8/1.65 (m, 2 H)

ПРИМЕР 37: [5-Хлор-4-метокси-31-метил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тия-1,14,15,16-

15 тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



20 **СТАДИЯ В1: Получение [3-хлор-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола**

С использованием Общей методики 3, исходя из (5-бром-3-хлор-2-метокси-фенил)метанол (1 экв., 17.0 г., 67.6 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (11 г, выход 55%).

25 ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 7.73 (d, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 5.26 (t, 1 H), 4.56 (d, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 1.29 (s, 12 H)

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-[3-хлор-5-(гидроксиметил)-4-метоксифенил]пропаноата

С использованием Общей методики 6, исходя из этил-(2*E*)-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}проп-2-еноата (1 экв.) и [3-хлор-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола (1.05 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (выход 60%).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.61 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.38-7.2 (m, 7 H), 5.18 (t, 1 H), 4.82 (t, 1 H), 4.68 (t, 2 H), 4.49 (d, 2 H), 4.4 (s, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.7 (s, 3 H), 3.41 (t, 2 H), 3.18 (m, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 1.95 (m, 2 H), 1.5 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-5-хлор-4-метоксифенил)пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-[3-хлор-5-(гидроксиметил)-4-метоксифенил]пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1.1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (97% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.62 (d, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.45-7.25 (m, 12 H), 7.03 (m, 2 H), 6.96 (d, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 4.85 (t, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 3.94 (q, 2 H), 3.7 (s, 3 H), 3.41 (t, 2 H), 3.2 (dd, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 1.93 (quint, 2 H), 1.49 (quint, 2 H), 0.99 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-{3-хлор-5-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метоксифенил}-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-5-хлор-4-метоксифенил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (80% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 9.69 (sl, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.43/7.35 (2d, 2 H), 6.92 (d, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 4.85 (t,

1 H), 4.66 (t, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 4.27 (s, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.39 (t, 2 H), 3.2 (d, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 1.91 (quint, 2 H), 1.37 (quint, 2 H), 1.01 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-хлор-5-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метоксифенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-{3-хлор-5-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метоксифенил}-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (89% выход).

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.65 (s, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.43/7.35 (2d, 2 H), 6.92 (d, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 4.85 (t, 1 H), 4.7 (t, 2 H), 4.52/4.27 (2s, 4 H), 3.94 (q, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.54 (t, 2 H), 3.2 (d, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2 (m, 2 H), 1.78 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-[5-хлор-4-метокси-31-метил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-хлор-5-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метоксифенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (61% выход).

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.75 (d, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.63 (d, 1 H), 5.93 (d, 1 H), 4.79 (m, 3 H), 4.14/4.03 (2d, 2 H), 4-3.9 (m, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 3.73/3.53 (m+dt, 2 H), 3.26/3.07 (2dd, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 2.2/2.06 (2m, 2 H), 1.78/1.59 (2m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 37

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [5-хлор-4-метокси-31-метил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, колич.).

Энантиоочистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 37а (E1)

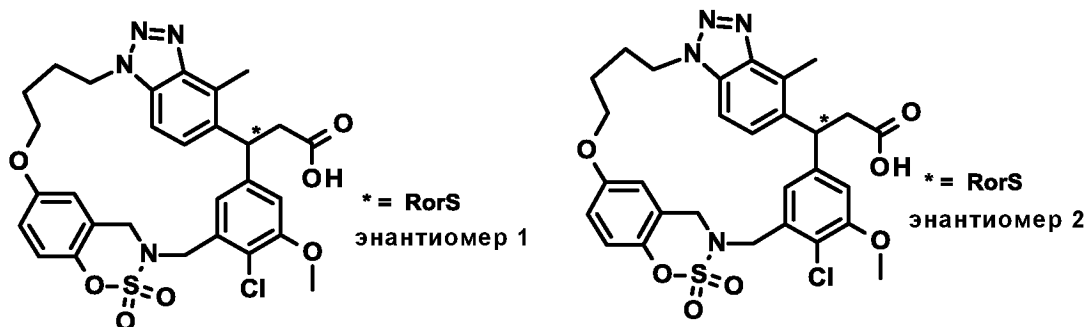
HRMS рассчитано для $C_{29}H_{29}ClN_4O_7S$: 612.1445; $[M+H]^+$ найдено: 613.1523 ($\delta=0.8$ част. на млн.)

Пример 37b (E2)

5 HRMS рассчитано для $C_{29}H_{29}ClN_4O_7S$: 612.1445; $[M+H]^+$ найдено: 613.1524 ($\delta=0.9$ част. на млн.)

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 12.25 (m, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.8 (dd, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 5.92 (d, 1 H), 4.79 (m, 3 H), 4.13/4.03 (2d, 2 H), 4.02-3.92 (dd, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.72/3.52 (m+dt, 2 H), 3.12/2.98 (2dd, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.21/2.08 (2m, 2 H), 1.79/1.6 (2m, 2 H)

ПРИМЕР 38: [4-Хлор-5-метокси-31-метил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



СТАДИЯ В1: Получение [2-хлор-3-метокси-5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола

20 С использованием Общей методики 3, исходя из (5-бром-2-хлор-3-метоксифенил)метанола (1 экв., 20.0 г., 79.5 ммоль) в качестве реагента, получали указанное в заголовке соединение (14,6 г, выход 62%).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 7.52 (d, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 5.4 (t, 1 H), 4.55 (d, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 1.3 (s, 12 H)

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-[4-хлор-3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 6, исходя из этил-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) и [2-хлор-3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола (1.5 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (желтое масло, 57% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.2 (d, 2 H), 7.07/7.02 (2d, 2 H), 6.88 (d, 2 H), 5.28 (t, 1 H), 4.89 (t, 1 H), 4.63 (t, 2 H), 4.47 (d, 2 H), 4.3 (s, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.39 (t, 2 H), 3.2 (d, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 1.91 (m, 2 H), 1.49 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-хлор-5-метоксифенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-[4-хлор-3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1.1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (89% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.59 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.46-7.32 (m, 5 H), 7.18 (d, 2 H), 7.14 (d, 1 H), 7.1-7.02 (m, 3 H), 6.93 (d, 1 H), 6.85 (d, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 4.9 (t, 1 H), 4.62 (t, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 4.31 (s, 2 H), 4.3 (s, 2 H), 3.94 (q, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.36 (t, 2 H), 3.23 (d, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 1.9 (quint, 2 H), 1.46 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-{4-хлор-3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-5-метоксифенил}-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-хлор-5-метоксифенил)-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноат (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (97% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.67 (s, 2 H), 7.62 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 7.01 (dd, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.78 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 4.9 (t, 1 H), 4.64 (t, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 4.4 (t, 1 H), 4.29 (m, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.8 (t, 2 H), 3.39 (m, 3 H), 3.21 (d, 3 H), 2.79 (s, 2 H), 1.9 (m, 2 H), 1.37 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{4-хлор-3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-5-метоксифенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-{4-хлор-3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-5-метоксифенил}-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (выход 76%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.66 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.76 (dd, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 4.89 (t, 1 H), 4.69 (t, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 4.29 (m, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.53 (t, 2 H), 3.23 (d, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 2 (m, 2 H), 1.77 (m, 2 H), 1.01 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-[4-хлор-5-метокси-31-метил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{4-хлор-3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-5-метоксифенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (72% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.69 (d, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.44/6.31 (2d, 2 H), 6.98 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 5.81 (d, 1 H), 4.85 (m, 1 H), 4.77 (m, 2 H), 4.23 (d, 4 H), 4.07-3.8 (m, 4 H), 3.98 (s, 3 H), 3.66/3.42 (m+dt, 2 H), 3.26/3.11 (2dd, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.2/2.08 (2m, 2 H), 1.82/1.65 (2m, 2 H), 1.01 (t, 3 H)

СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 38

С использованием Общей методики 12, исходя из этил-[4-хлор-5-метокси-31-метил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-

8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 66% выход).

Энантиоочищенные продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

5 **Пример 38а (E1)**

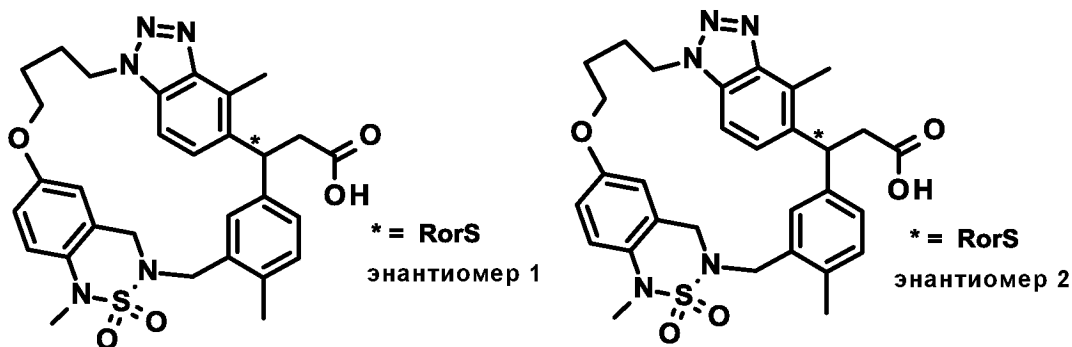
HRMS рассчитано для $C_{29}H_{29}ClN_4O_7S$: 612.1445; $[M+H]^+$ найдено: 613.1522 ($\delta=0.6$ част. на млн.)

Пример 38b (E2)

10 **HRMS** рассчитано для $C_{29}H_{29}ClN_4O_7S$: 612.1445; $[M+H]^+$ найдено: 613.1522 ($\delta=0.6$ част. на млн.)

^1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ част. на млн.: 12.3 (m, 1 H), 7.7 (d, 1 H), 7.5 (m, 2 H), 7 (d, 1 H), 6.8 (dd, 1 H), 6.3 (d, 1 H), 5.8 (d, 1 H), 4.8 (m, 3 H), 4.25/3.95 (2d, 2 H), 4.1/3.8 (2d, 2 H), 4 (s, 3 H), 3.65/3.4 (m, 2 H), 3.15/3 (2dd, 2 H), 2.7 (sl, 3 H), 2.2/2.1 (2m, 2 H), 1.85/1.65 (m, 2 H)

15 **ПРИМЕР 39:** [4,26,31-Триметил-27,27-диоксо-21-окса-27 λ^6 -тиа-1,14,15,16,26-пентаазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



20

СТАДИЯ С1: Получение [5-(бензилокси)-2-нитрофенил]метанола

3-(Гидроксиметил)-4-нитрофенол (1 экв., 4.15 г, 24.5 ммоль) растворяли в ДМФА (75 мл), добавляли NaN (1.1 экв., 1.08 г, 27.0 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин. После охлаждения до 0°C добавляли по каплям (бромметил)бензол (1 экв., 2.92 мл, 4.20 г, 24.6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток обрабатывали водой, выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, промывали посредством

25

воды и сушили с получением указанного в заголовке соединения (5,77 г, выход 91%) в виде желтоватого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.14 (d, 1 H), 7.52-7.31 (m, 5 H), 7.44 (d, 1 H), 7.11 (dd, 1 H), 5.59 (t, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 4.85 (d, 2 H)

СТАДИЯ С2: Получение 2-{[5-(бензилокси)-2-нитрофенил]метил}-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона

[5-(Бензилокси)-2-нитрофенил]метанол (1 экв., 5.76 г, 22.2 ммоль) растворяли в ТГФ (250 мл), добавляли 1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (1 экв., 3.27 г, 22.2 ммоль) и PPh₃ (2 экв., 11,65 г, 44.42 ммоль), и раствор охлаждали до 5-10°C. Добавляли по каплям DIAD (2 экв., 8.75 мл, 8.99 г, 44.4 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. После концентрирования при пониженном давлении, остаток очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии на силикагеле с использованием DCM-MeOH (от 100:0 до 95:5) в качестве элюентов с получением указанного в заголовке соединения (2.89 г, 34% выход) в виде желтовато-белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.21 (d, 1 H), 7.95-7.85 (m, 4 H), 7.37-7.25 (m, 5 H), 7.19 (dd, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 5.09 (s, 2 H)

СТАДИЯ С3: Получение 1-[5-(бензилокси)-2-нитрофенил]метанамина
2-{[5-(Бензилокси)-2-нитрофенил]метил}-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (1 экв., 2.89 г, 7.44 ммоль) растворяли в EtOH (6 мл). Добавляли гидразингидрат (5 экв., 1.81 мл, 1.86 г, 37.38 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. После охлаждения до КТ, твердое вещество отфильтровывали и маточный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM, промывали посредством нас. водн. NaHCO₃ раствор, сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1.86 г, 97% выход) в виде желтоватого масла, которое использовали в следующей стадии без очистки.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.05 (d, 1 H), 7.5-7.32 (m, 5 H), 7.44 (d, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 3.99 (s, 2 H), 1.96 (brs, 2 H)

СТАДИЯ С4: Получение 2-(аминометил)-4-(бензилокси)анилина

1-[5-(Бензилокси)-2-нитрофенил]метанамин (1 экв., 1.86 г, 7.20 ммоль) растворяли в EtOH (27 мл), затем добавляли воду (8 мл), порошок железа (10 экв., 4.026 г, 72.09 ммоль) и NH₄Cl (0.5 экв., 193 мг, 3.6081 ммоль). Реакционную

смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения до КТ, смесь фильтровали через прокладку целита и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc и промывали посредством 1М водн. раствора NaOH. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1.427 г, 87% выход) в виде коричневатого масла, которое использовали в следующей стадии без очистки.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.44-7.27 (m, 5 H), 6.79 (d, 1 H), 6.63 (dd, 1 H), 6.53 (d, 1 H), 4.94 (s, 2 H), 3.57 (s, 2 H)

СТАДИЯ C5: Получение 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2λ⁶,1,3-бензотиадиазине-2,2(1H)-диона

2-(Аминометил)-4-(бензилокси)анилин (1 экв., 1.42 г, 6.22 ммоль) растворяли в пиридине (45 мл). Добавляли серный диамид (7 экв., 4.18 г, 43.5 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток обрабатывали с 60 мл 0,5 М водн. раствора HCl. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,721 г, выход 95%) в виде желтовато-белого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без очистки.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.82 (s, 1 H), 7.45-7.28 (m, 5 H), 7.17 (t, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 4.36 (d, 2 H)

СТАДИЯ C6: Получение 6-(бензилокси)-1-метил-3,4-дигидро-2λ⁶,1,3-бензотиадиазине-2,2(1H)-диона

6-(Бензилокси)-3,4-дигидро-2λ⁶,1,3-бензотиадиазин-2,2(1H)-дион (1 экв., 1.57 г, 5.41 ммоль) растворяли в ТГФ (50 мл). PPh₃ (2 экв., 2.83 г, 10.82 ммоль) и добавляли MeOH (1.1 экв., 0.24 мл, 190 мг, 5.925 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и DIAD (2 экв., 2.13 мл, 2.19 г, 10.8 ммоль) добавляли по каплям в перемешанную реакционную смесь при 0°C, с последующим перемешиванием при этой температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием DCM как элюента с получением указанного в заголовке соединения (690 мг, 42% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.69 (brs, 1 H), 7.46-7.29 (m, 5 H), 6.98 (d, 1 H), 6.94 (dd, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 3.12 (s, 3 H)

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-(3-{[6-(бензилокси)-1-метил-2,2-диоксо-1,4-дигидро-2λ⁶,1,3-бензотиадазин-3(2*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-1-метил-3,4-дигидро-2λ⁶,1,3-бензотиадазин-2,2(1*H*)-диона (1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (57% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.57 (d, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.45 (d, 2 H), 7.39 (t, 2 H), 7.33 (t, 1 H), 7.3 (t, 2 H), 7.25 (d, 2 H), 7.24 (t, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 7.03 (dd, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 4.84 (t, 1 H), 4.61 (t, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 4.27 (s, 2 H), 4.01 (s, 2 H), 3.91 (q, 2 H), 3.38 (t, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 3.19/3.14 (dd+dd, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.9 (qn, 2 H), 1.46 (qn, 2 H), 0.97 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-[1-(4-гидоксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1,4-дигидро-2λ⁶,1,3-бензотиадазин-3(2*H*)-ил]метил}-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-(3-{[6-(бензилокси)-1-метил-2,2-диоксо-1,4-дигидро-2λ⁶,1,3-бензотиадазин-3(2*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (колич.).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.42 (s, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.13 (brs., 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 6.76 (dd, 1 H), 6.49 (d, 1 H), 4.83 (t, 1 H), 4.64 (t, 2 H), 4.43 (t, 1 H), 4.23/4.19 (d+d, 2 H), 4.04/3.99 (d+d, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.38 (q, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 3.16 (m, 2 H), 2.74 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.36 (m, 2 H), 0.99 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение гидрохлорида этил-3-[1-(4-хлорбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1,4-дигидро-2λ⁶,1,3-бензотиадиазин-3(2*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 10, исходя из этил-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1,4-дигидро-2λ⁶,1,3-бензотиадиазин-3(2*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (колич.).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.43 (br., 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 6.77 (dd, 1 H), 6.49 (d, 1 H), 4.83 (t, 1 H), 4.69 (t, 2 H), 4.23/4.19 (d+d, 2 H), 4.04/3.99 (d+d, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.64 (t, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 3.17 (m, 2 H), 2.74 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.99 (m, 2 H), 1.68 (m, 2 H), 0.99 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-[4,26,31-триметил-27,27-диоксо-21-окса-27λ⁶-тия-1,14,15,16,26-пентаазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из гидрохлорида этил-3-[1-(4-хлорбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1,4-дигидро-2λ⁶,1,3-бензотиадиазин-3(2*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (колич.).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.68 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.76 (dd, 1 H), 6.51 (d, 1 H), 5.71 (d, 1 H), 4.78 (t, 1 H), 4.76 (m, 2 H), 3.95/3.76 (d+d, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.9/3.76 (d+d, 2 H), 3.62/3.42 (m+m, 2 H), 3.18 (s, 3 H), 3.16/3.05 (dd+dd, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.19/2.09 (m+m, 2 H), 1.82/1.64 (m+m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение ПРИМЕРА 39

С использованием Общей методики 12, исходя из этил-[4,26,31-триметил-27,27-диоксо-21-окса-27λ⁶-тия-1,14,15,16,26-пентаазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 55% выход).

Энантиочистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 39а (Е1, оптическая чистота>99.9%)

HRMS рассчитано для $C_{30}H_{33}N_5O_5S$: 575.2202; $[M+H]^+$ найдено: 576.2273 (δ = -0.4 част. на млн.)

Пример 39b (E2, оптическая чистота~99.7%)

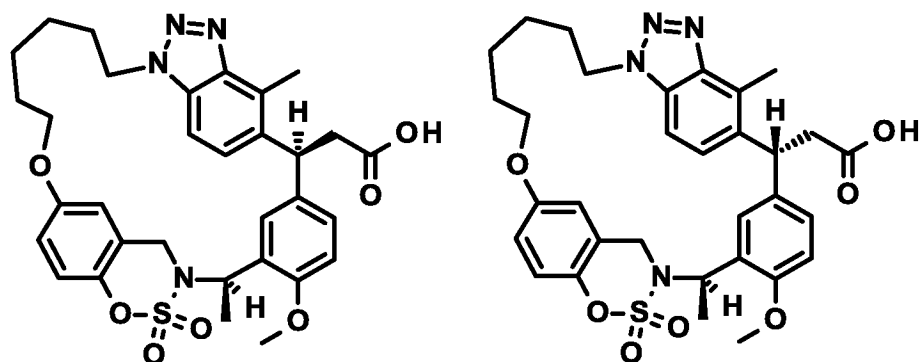
5 **HRMS** рассчитано для $C_{30}H_{33}N_5O_5S$: 575.2202; $[M+H]^+$ найдено: 576.2252 (δ = -4.0 част. на млн.)

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.67 (d, 1 H), 7.46 (dd, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.76 (dd, 1 H), 6.49 (d, 1 H), 5.7 (d, 1 H), 4.76 (t, 1 H), 4.75 (m, 2 H), 3.94/3.76 (d+d, 2 H), 3.9/3.76 (d+d, 2 H), 3.61/3.4 (m+m, 2 H), 3.18 (s, 3 H), 3.04/2.94 (dd+dd, 2 H), 2.6 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.2/2.11 (m+m, 2 H), 1.82/1.64 (m+m, 2 H)

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 131.2, 130.8, 128.2, 127.4, 118.2, 116.3, 111.8, 108, 67.6, 51.1, 49.6, 48.3, 41.8, 41, 33.6, 26.7, 25.6, 18.6, 13.4

ПРИМЕР 40: [(2*R*,8*S*)-4-метокси-2,33-диметил-29,29-диоксо-23,28-
15 диокса-29λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[22.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{27,31}]
тетратриаконта-3(34),4,6,9(33),10,12,14,24,26,31-декаен-8-ил]уксусная
кислота и

[(2R,8R)-4-метокси-2,3,33-диметил-29,29-диоксо-23,28-диокса-29λ⁶-тиа-
1,14,15,16-тетраазагексацикло[22.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{27,31}]тетратриаконта-
3(34),4,6,9(33),10,12,14,24,26,31-декаен-8-ил]уксусная кислота



СТАДИЯ 1: Получение этил-3-{1-[6-(бензилокси)гексил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(1*S*)-1-гидроксиэтил]-4-метоксифенил}пропаноата

25 С использованием Общей методики 6, исходя из этил (Е)-3-[1-(6-бензилоксигексил)-4-метил-бензотриазол-5-ил]проп-2-еноата (1 экв.) и (1S)-1-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этанола (1.1 экв.)

в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (50% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.32-7.25 (m, 5 H), 7.11 (dd, 1 H), 6.81 (d, 1 H), 4.9 (d, 1 H), 4.9 (m, 1 H), 4.8 (m, 1 H), 4.62 (t, 2 H), 4.4 (s, 2 H), 3.91 (q, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.38 (t, 2 H), 3.1 (d, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 1.88 (m, 2 H), 1.5 (m, 2 H), 1.35 (m, 2 H), 1.2 (m+d, 5 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-(3-{(1R)-1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]этил}-4-метоксифенил)-3-{1-[6-(бензилокси)гексил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-{1-[6-(бензилокси)гексил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метоксифенил}пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-дион (1.5 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество бежевого цвета, 71% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 0.97 (t, J=7.09 Гц, 5 H) 1.10 - 1.26 (m, 7 H) 1.29 (br. s., 3 H) 1.37 - 1.53 (m, 7 H) 1.75 - 1.91 (m, 3 H) 2.72 - 2.79 (m, 4 H) 3.09 - 3.21 (m, 3 H) 3.33 - 3.41 (m, 3 H) 3.64 (d, J=1.71 Гц, 3 H) 3.91 (qd, J=6.95, 2.26 Гц, 2 H) 4.38 (d, J=1.47 Гц, 2 H) 4.46 - 4.65 (m, 3 H) 4.82 (q, J=8.15 Гц, 1 H) 4.86 - 5.12 (m, 2 H) 5.28 - 5.45 (m, 1 H) 6.63 - 6.82 (m, 2 H) 6.82 - 6.97 (m, 2 H) 7.08 - 7.48 (m, 12 H) 7.48 - 7.55 (m, 1 H) 7.57 - 7.68 (m, 1 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-{3-[(1R)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)этил]-4-метоксифенил}-3-[1-(6-гидроксигексил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{(1R)-1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]этил}-4-метоксифенил)-3-{1-[6-(бензилокси)гексил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (98% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 0.91 - 1.04 (m, 7 H) 1.11 - 1.47 (m, 23 H) 1.87 (quint, J=7.12 Гц, 4 H) 2.73 - 2.78 (m, 5 H) 3.13 - 3.22 (m, 3 H) 3.32 - 3.36 (m, 3 H) 3.57 - 3.59 (m, 3 H) 3.67 (d, J=0.98 Гц, 6 H) 3.94 (q, J=7.46 Гц, 4 H) 4.29 (t, J=5.07 Гц, 2 H) 4.37 - 4.57 (m, 3 H) 4.63 (t, J=6.91 Гц, 4 H) 4.78 - 4.87

(m, 2 H) 5.37 (quint, J=7.06 Гц, 2 H) 6.51 (dd, J=12.35, 2.81 Гц, 2 H) 6.64 (dd, J=8.80, 2.69 Гц, 2 H) 6.76 (d, J=1.22 Гц, 1 H) 6.77 - 6.84 (m, 1 H) 7.13 (dd, J=8.56, 1.96 Гц, 1 H) 7.42 (dd, J=11.13, 2.08 Гц, 1 H) 7.53 (t, J=9.05 Гц, 1 H) 7.59 - 7.66 (m, 1 H) 9.52 (d, J=3.55 Гц, 1 H)

5 **СТАДИЯ 4: Получение этил-3-[1-(6-бромгексил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1R)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)этил]-4-метоксифенил}пропаноата**

10 С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-{3-[(1R)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)этил]-4-метоксифенил}-3-[1-(6-гидроксигексил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (77% выход).

15 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.5 (s, 1 H), 7.6 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.4 (d, 1 H), 7.1 (m, 1 H), 6.8 (m, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 6.5 (d, 1 H), 5.4 (m, 1 H), 4.8 (m, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.5 (m, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.7 (s, 3 H), 3.45 (t, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 2.75 (d, 3 H), 1.9 (quint, 2 H), 1.75 (quint, 2 H), 1.4 (t, 3 H), 1.4/1.25 (2m, 4 H), 1 (m, 3 H)

20 **СТАДИЯ 5: Получение этил-[(2R)-4-метокси-2,3,3-диметил-29,29-диоксо-23,28-диокса-29λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[22.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{27,31}]-тетратриаконта-3(34),4,6,9(33),10,12,14,24,26,31-декаен-8-ил]ацетата**

25 С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(6-бромгексил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1R)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)этил]-4-метоксифенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (65% выход).

30 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 0.93 - 1.03 (m, 8 H) 1.24 (d, J=4.65 Гц, 8 H) 1.32 - 1.67 (m, 15 H) 1.96 (d, J=6.85 Гц, 4 H) 2.85 (s, 7 H) 2.97 - 3.12 (m, 3 H) 3.15 - 3.22 (m, 3 H) 3.39 - 3.48 (m, 1 H) 3.62 (d, J=18.71 Гц, 8 H) 3.67 - 3.78 (m, 2 H) 3.91 (qd, J=7.05, 5.01 Гц, 5 H) 4.10 - 4.27 (m, 2 H) 4.24 - 4.38 (m, 3 H) 4.59 - 4.74 (m, 6 H) 4.79 - 4.90 (m, 3 H) 5.42 (q, J=7.17 Гц, 1 H) 5.51 (q, J=7.13 Гц, 1 H) 5.86 (d, J=2.81 Гц, 1 H) 6.24 (d, J=2.81 Гц, 1 H) 6.72 (d, J=8.56 Гц, 4 H) 6.84 (d, J=8.56 Гц, 1 H) 6.90 (dd, J=9.05, 4.16 Гц, 2 H) 7.12 - 7.25 (m, 2 H) 7.36 (d, J=8.80 Гц, 1 H) 7.46 (dd, J=8.56, 2.08 Гц, 1 H) 7.57 - 7.73 (m, 5 H)

СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 40

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [(2*R*)-4-метокси-2,33-диметил-29,29-диоксо-23,28-диокса-29 λ^6 -тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [22.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{27,31}]

5 декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 79% выход).

Диастерео-чистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 40a (2*R*,8*S*)

10 **HRMS** рассчитано для C₃₂H₃₆N₄O₇S: 620.2305; [M+H]⁺ найдено: 621.2378 ($\delta=0.1$ част. на млн.)

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.1 (m, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.46 (dd, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 6.72 (dd, 1 H), 5.87 (d, 1 H), 5.42 (q, 1 H), 4.84 (t, 1 H), 4.67 (m, 2 H), 4.16 (dd, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 3.61/3.46 (2m, 2 H), 3.01/2.91 (2dd, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 1.97 (m, 2 H), 1.68-1.16 (m, 6 H), 1.35 (d, 3 H)

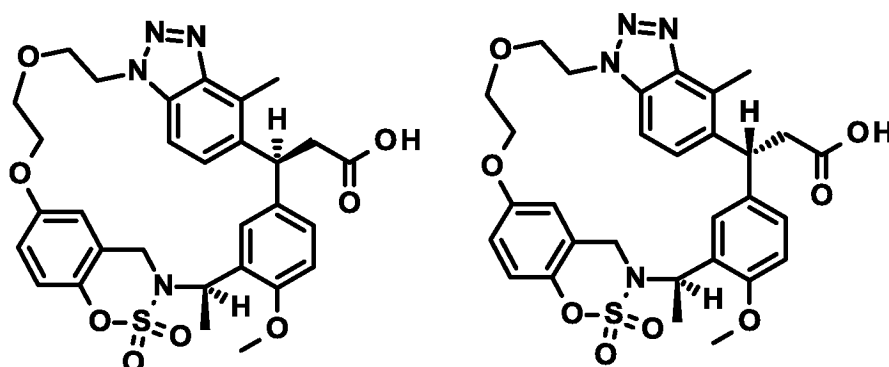
Пример 40b (2*R*,8*R*)

HRMS рассчитано для C₃₂H₃₆N₄O₇S: 620.2305; [M+H]⁺ найдено: 621.2377 ($\delta=-0.1$ част. на млн.)

20 ¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.08 (m, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 6.9 (d, 1 H), 6.73 (d, 1 H), 6.72 (dd, 1 H), 6.24 (d, 1 H), 5.51 (q, 1 H), 4.82 (t, 1 H), 4.67 (m, 2 H), 4.29 (dd, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.6/3.5 (2m, 2 H), 3.07 (d, 2 H), 2.84 (s, 3 H), 1.96 (m, 2 H), 1.7-1.2 (m, 6 H), 1.54 (d, 3 H)

ПРИМЕР 41: [(2*R*,8*S*)-4-Метокси-2,32-диметил-28,28-диоксо-19,22,27-триокса-28λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]уксусная кислота

5 [(2*R*,8*R*)-4-метокси-2,32-диметил-28,28-диоксо-19,22,27-триокса-28λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]уксусная кислота



10

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-(1-{2-[2-(бензилокси)этокси]этил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)-3-{3-[(1*S*)-1-гидроксиэтил]-4-метоксифенил}пропаноата

15 С использованием Общей методики 6, исходя из этил (2*E*)-3-(1-{2-[2-(бензилокси)этокси]этил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноата (1 экв.) и (1*S*)-1-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этан-1-ола (2 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (colorless oil, 52% выход).

20 ¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн. 7.6 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.3-7.2 (t+d, 5 H), 7.1 (d, 1 H), 6.8 (d, 1 H), 4.9 (d, 1 H), 4.9 (m, 1 H), 4.8 (t, 2 H), 4.8 (t, 1 H), 4.3 (s, 2 H), 3.9 (t, 2 H), 3.9 (q, 2 H), 3.7 (s, 3 H), 3.55/3.45 (t, 4 H), 3.1 (m, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 1.2 (d, 3 H), 1 (t, 3 H)

25 **СТАДИЯ 2:** Получение этил-3-(3-{(1*R*)-1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил}-4-метоксифенил)-3-(1-{2-[2-(бензилокси)этокси] этил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-(1-{2-[2-(бензилокси)этокси]этил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)-3-{3-[(1*R*)-1-

гидроксиэтил]-4-метоксифенил}пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-дион (1.1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (67% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.63-7.45 (dd, 2 H), 7.45-7.05 (m, 12 H), 6.94-6.71 (m, 4 H), 5.36 (m, 1 H), 5.08-4.97 (dd, 2 H), 4.86-4.75 (m, 3 H), 4.54/4.51 (dd, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 3.95-3.84 (m, 4 H), 3.63/3.62 (s, 3 H), 3.5/3.4 (m, 4 H), 3.17-3.1 (m, 2 H), 2.75/2.74 (s, 3 H), 1.42/1.4 (d, 3 H), 0.98 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метоксифенил}-3-{1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{(1*R*)-1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил}-4-метоксифенил)-3-(1-{2-[2-(бензилокси)этокси]этил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 69% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 0.96 - 1.05 (m, 3 H) 1.42 (t, J=6.64 Гц, 3 H) 2.76 (d, J=5.65 Гц, 3 H) 3.11 - 3.21 (m, 2 H) 3.38 (d, J=2.29 Гц, 4 H) 3.67 (s, 3 H) 3.85 - 3.91 (m, 2 H) 3.94 (qd, J=7.12, 1.22 Гц, 2 H) 4.38 - 4.57 (m, 3 H) 4.76 - 4.88 (m, 3 H) 5.37 (quin, J=7.02 Гц, 1 H) 6.51 (dd, J=16.02, 2.90 Гц, 1 H) 6.65 (dd, J=8.85, 2.90 Гц, 1 H) 6.75 - 6.84 (m, 2 H) 7.13 (dd, J=8.54, 1.83 Гц, 1 H) 7.43 (dd, J=8.54, 1.98 Гц, 1 H) 7.49 - 7.58 (m, 1 H) 7.61 - 7.68 (m, 1 H) 9.53 (br. s., 1 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-{1-[2-(2-бромэтокси)этил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метоксифенил}пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метоксифенил}-3-{1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 94% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 1.01 (td, J=7.09, 3.91 Гц, 3 H) 1.41 (t, J=6.54 Гц, 3 H) 2.75 (d, J=4.77 Гц, 3 H) 3.08 - 3.26 (m, 2 H) 3.45 (t, J=5.99 Гц, 2 H) 3.64 - 3.69 (m, 4 H) 3.88 - 3.98 (m, 6 H) 4.36 - 4.59 (m, 2 H) 4.76 - 4.87 (m, 3 H) 5.31 - 5.42 (m, 1 H) 6.51 (dd, J=11.13, 2.81 Гц, 1 H) 6.65 (dd, J=8.86, 2.87 Гц,

1 H) 6.75 - 6.85 (m, 2 H) 7.12 (dd, J=8.50, 1.90 Гц, 1 H) 7.42 (dd, J=7.03, 2.02 Гц, 1 H) 7.50 - 7.58 (m, 1 H) 7.62 - 7.68 (m, 1 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-[(2R)-4-метокси-2,3,2-диметил-28,28-диоксо-19,22,27-триокса-28λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло

5 **[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}] тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]ацетата**

10 С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-{1-[2-(2-бромэтокси)этил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метоксифенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 96% выход).

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 1.01 (dt, J=17.58, 7.11 Гц, 7 H) 1.36 (d, J=7.09 Гц, 3 H) 1.61 (d, J=7.09 Гц, 4 H) 2.86 (d, J=4.89 Гц, 7 H) 2.93 - 3.12 (m, 3 H) 3.12 - 3.27 (m, 3 H) 3.45 - 3.64 (m, 8 H) 3.68 - 3.85 (m, 8 H) 3.86 - 15 3.98 (m, 10 H) 4.04 (d, J=11.13 Гц, 1 H) 4.08 - 4.26 (m, 3 H) 4.53 (d, J=17.85 Гц, 1 H) 4.74 - 4.97 (m, 9 H) 5.43 (q, J=6.77 Гц, 1 H) 5.56 (q, J=7.21 Гц, 1 H) 5.68 (d, J=2.57 Гц, 1 H) 6.45 (d, J=2.45 Гц, 1 H) 6.54 (d, J=8.56 Гц, 1 H) 6.60 (dd, J=8.93, 2.93 Гц, 1 H) 6.68 - 6.78 (m, 2 H) 6.85 (dd, J=11.19, 8.99 Гц, 3 H) 7.10 (s, 1 H) 7.13 (d, J=8.68 Гц, 1 H) 7.27 (d, J=8.80 Гц, 1 H) 7.45 (d, J=8.44 Гц, 1 H) 7.55 - 7.61 (m, 20 2 H) 7.70 (d, J=8.68 Гц, 1 H)

СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 41

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [(2*R*)-4-метокси-2,3,2-диметил-28,28-диоксо-19,22,27-триокса-28λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло

25 **[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]ацетата** (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 72% выход).

Диастерео-чистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

30 **Пример 41a (2*R*,8*S*)**

HRMS рассчитано для C₃₀H₃₂N₄O₈S: 608.1941; [M+H]⁺ найдено: 609.2014 (δ=0.1 част. на млн.)

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.1 (br), 7.7 (d, 1 H), 7.6 (sl, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 6.76 (d, 1 H), 6.61 (dd, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 6.45 (d,

1 H), 5.56 (q, 1 H), 4.85/4.52 (2d, 2 H), 4.85 (m, 2 H), 4.8 (t, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.9/3.52 (2m, 2 H), 3.76 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 3.18/3.05 (2dd, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 1.6 (d, 3 H)

¹³C-ЯМР (100 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 1561, 173.7, 154.8, 146.2, 145.4, 138.3, 135.4, 132.6, 131.5, 127.8, 125.2, 125.2, 124.6, 119.6, 118.1, 114.4, 113, 111, 109.7, 70.4, 68.8, 68.1, 55.6, 51.3, 48.5, 46, 40.6, 39.5, 19.6, 13.5

¹⁵N-ЯМР (50 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: -152.9, -290.5

Пример 41b (2R,8R)

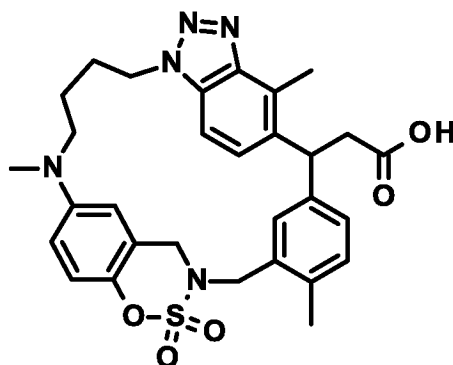
HRMS рассчитано для C₃₀H₃₂N₄O₈S: 608.1941; [M+H]⁺ найдено: 609.2014 (δ=0.1 част. на млн.)

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 12.1 (br), 7.59 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.1 (d, 1 H), 7.08 (sl, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 6.73 (dd, 1 H), 5.71 (d, 1 H), 5.43 (q, 1 H), 4.85 (m, 1 H), 4.82 (m, 2 H), 4.17/4.12 (m, 2 H), 4.06/3.91 (dt+td, 2 H), 3.84/3.71 (2m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.62/3.52 (2m, 2 H), 2.97/2.84 (2dd, 2 H), 2.86 (s, 3 H), 1.35 (d, 3 H)

¹³C-ЯМР (100 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 173, 155.8, 155.4, 146.7, 145.2, 137.6, 136.1, 132.4, 128.7, 128.3, 127, 126.1, 125.5, 119.4, 118.5, 115, 113.3, 111.3, 108.9, 69.7, 68.7, 68.7, 55.9, 52.4, 48.6, 46.1, 41.3, 40.8, 17.7, 13.3

¹⁵N-ЯМР (50 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: -3.1, -152.9, -290.5

ПРИМЕР 42: [4,21,31-Триметил-27,27-диоксо-26-окса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16,21-пентаазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



СТАДИЯ С1: Получение 6-бром-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона

С использованием Общей методики 4 СТАДИЯ 2, исходя из 5-бром-2-гидроксibenзальдегида (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 38% выход).

5 ¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.25 (d, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.1 (dd, 1 H), 7.52 (d, 1 H)

СТАДИЯ С2: Получение 6-бром-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона

10 С использованием Общей методики 4 СТАДИЯ 3, исходя из 6-бром-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 57% выход).

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.6 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.52 (dd, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 4.58 (s, 2 H)

15 **СТАДИЯ 1: Получение этил-3-{3-[(6-бром-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата**

20 С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-[3-(гидроксиметил)-4-метил-фенил]-3-[1-[4-[(4-метоксифенил)метокси]-бутил]-4-метил-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв.) и 6-бром-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1.2 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (91% выход).

25 ¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.62 (dd, 1 H), 7.59/7.48 (2d, 2 H), 7.53 (d, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.22-7.11 (m, 5 H), 6.86 (d, 2 H), 4.84 (t, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.5 (m, 2 H), 4.31 (s, 2 H), 4.24 (m, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.37 (t, 2 H), 3.16 (d, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.92 (quint, 2 H), 1.48 (quint, 2 H), 0.99 (t, 3 H)

30 **СТАДИЯ 2: Получение этил-3-[3-({6-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил}метил)-4-метилфенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата**

В 25 мл круглодонную колбу, оснащенную сушильной трубкой загружали этил-3-{3-[(6-бром-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноат (1 экв., 100 мг, 0.126 ммоль), *трет*-бутил карбамат

(1.2 экв., 17.8 мг, 0.152 ммоль), *трет*-бутилат натрия (1.5 экв., 18.2 мг, 0.189 ммоль), tBuXPhos (0.2 экв., 10.7 мг, 0.0253 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0.1 экв., 11.6 мг, 0.0126 ммоль) в потоке аргона. Смесь суспендировали в толуоле (1 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гексан-EtOAc элюент с получением указанного в заголовке соединения (27 мг, 20% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 0.98 (t, J=7.09 Гц, 3 H) 1.15 - 1.28 (m, 13 H) 1.92 (quint, J=7.24 Гц, 2 H) 2.22 (s, 3 H) 2.75 (s, 3 H) 3.16 (d, J=7.46 Гц, 2 H) 3.36 (t, J=6.30 Гц, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.86 - 3.97 (m, 2 H) 4.22 (s, 2 H) 4.30 (s, 2 H) 4.46 (s, 2 H) 4.64 (t, J=6.91 Гц, 2 H) 4.84 (t, J=8.07 Гц, 1 H) 6.12 (br. s., 2 H) 6.86 (d, J=8.68 Гц, 2 H) 6.92 (s, 1 H) 7.06 - 7.15 (m, 2 H) 7.18 (d, J=8.68 Гц, 2 H) 7.24 (s, 1 H) 7.36 (dd, J=9.05, 2.45 Гц, 1 H) 7.46 - 7.56 (m, 2 H) 7.59 (d, J=8.68 Гц, 1 H) 9.54 (s, 1 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-[3-({6-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил}метил)-4-метилфенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

В 100 мл круглодонной колбе, оснащенной сушильной трубкой, этил-3-[3-({6-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил}метил)-4-метилфенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноат (1 экв., 260 мг, 0.289 ммоль) растворяли в ДМФА (2.4 мл). К перемешанной смеси порциями добавляли гидрид натрия (60 % в минеральном масле (1.5 экв., 17.3 мг, 0.433 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин, добавляли йодметан (1.5 экв., 61.5 мг, 0.027 мл), и перемешивание продолжали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (2x20 мл). Объединенные органические слои промывали посредством рассола (20 мл) сушили над Na₂SO₄, фильтровали, полученный фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (212 мг, 87% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.58 (d, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.38-7.1 (m, 6 H), 7.19 (d, 2 H), 6.86 (d, 2 H), 4.82 (t, 1 H), 4.62 (t, 2 H), 4.49 (d, 2 H), 4.3 (s, 2 H), 4.22 (s, 2 H), 3.91 (q, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.38 (t, 2 H), 3.2 (s, 3 H), 3.15 (m, 2 H), 2.5 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.49 (m, 2 H), 1.4 (s, 9 H), 0.99 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-[3-({6-[(*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино]-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил}метил)-4-метилфенил]-3-[1-(4-гидроксibuтил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата

В 5 мл круглодонную колбу, оснащенную сушильной трубкой, добавляли этил 3-[3-({6-[(*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино]-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил}метил)-4-метилфенил]-3-(1-{4-[(4-метоксифенил)метокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноат (1 экв., 0.262 г, 0.311 ммоль), DCM (1.6 мл) и воду (0.078 мл). После добавления DDQ (1.5 экв., 106 мг, 0.467 ммоль) реакционная смесь становилась черной, а дополнительное перемешивание при комнатной температуре в течение 3 ч. приводило к изменению цвета на красный. Реакционную смесь растворяли с DCM (20 мл), промывали посредством нас. водн. NaHCO₃ раствор (20 мл), а водн. слой экстрагировали посредством DCM (20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали, фильтрат концентрировали. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc в качестве элюентов с получением указанного в заголовке соединения (202 мг, 90% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.32 (dd, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.17 (dd, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 4.83 (t, 1 H), 4.63 (t, 2 H), 4.5 (m, 2 H), 4.4 (t), 4.25 (s, 2 H), 4.23 (d, 1 H), 3.92 (q, 2 H), 3.38 (q, 2 H), 3.2 (s, 3 H), 3.18 (m, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.4 (s, 9 H), 1.38 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-[3-({6-[(*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино]-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил}метил)-4-метилфенил]пропаноата

С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-[3-({6-[(*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино]-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-

ил}метил)-4-метилфенил]-3-[1-(4-гидроксibuтил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (188 мг, 83% выход).

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.33 (dd, 1 H), 7.3-7.1 (m, 5 H), 4.82 (t, 1 H), 4.68 (t, 2 H), 4.5 (m, 2 H), 4.22 (m, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.52 (t, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 3.18 (m, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.2 (s, 3 H), 1.99 (m, 2 H), 1.78 (m, 2 H), 1.4 (s, 9 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 6: Получение этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-(4-метил-3-{[6-(метиламино)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}фенил)пропаноата

В 100 мл круглодонной колбе, оснащенной сушильной трубкой, этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-[3-({6-[(*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино]-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил}метил)-4-метилфенил]пропаноат (1 экв., 0.181 г, 0.231 ммоль) растворяли в DCM (3.6 мл). TFA (16 экв., 0.282 мл, 0.420 г, 3.7 ммоль) добавляли по каплям, и смесь перемешивали при КТ в течение 9 ч. После завершения реакции, рН был установлен на 8-9 с использованием нас. водн. раствора Na₂CO₃. Слои разделяли, органический слой промывали рассолом (10 мл) и водн. слой промывали посредством DCM (10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc-EtOH (от 100:0:0 до 100/75/25) в качестве элюентов с получением указанного в заголовке соединения (0.117 г, 70% выход).

¹**H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.62 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.21 (sl, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 6.57 (dd, 1 H), 6.29 (d, 1 H), 5.79 (q), 4.85 (t, 1 H), 4.69 (t, 2 H), 4.38/4.32 (m, 2 H), 4.22/4.15 (m, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.53 (t, 2 H), 3.17 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.66 (d, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.98 (m, 2 H), 1.77 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 7: Получение этил-[4,21,31-триметил-27,27-диоксо-26-окса-27λ⁶-тия-1,14,15,16,21-пентаазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата и

Этил-[4,21,31-триметил-20,27,27-триоксо-26-окса-27λ⁶-тия-1,14,15,16,21-пентаазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

В 100 мл круглодонную колбу, оснащенную обратным холодильником и сушильной трубкой, добавляли этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-(4-метил-3-{[6-(метиламино)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}фенил)пропаноат (1 экв., 0.11 г, 0.161 ммоль) и MeCN (48 мл). Добавляли йодид калия (0.1 экв., 2.667 мг, 0.0161 ммоль) и Cs₂CO₃ (2 экв., 6.2 г, 0.322 ммоль), и смесь перемешивали при 60°C в течение 24 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли с EtOAc (40 мл) и промывали посредством вода (40 мл). Слои разделяли, органический слой промывали рассолом, объединенные водн. слои промывали посредством EtOAc (20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, затем фильтровали, фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием вода-MeCN-HCOOH (от 1000:25:1 до 25:1000:1) в качестве элюента. Фракции, содержащие 2 основных продукта, по отдельности объединяли и концентрировали до получения воды. Полученные водн. смеси лиофилизировали с получением указанных в заголовке соединений:

Этил [4,21,31-триметил-27,27-диоксо-26-окса-27λ⁶-тия-1,14,15,16,21-пентаазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетат (28% выход)

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 7.66 (d, 1 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 6.64 (d, 1 H), 6.5 (dd, 1 H), 5.77 (d, 1 H), 4.82/4.72 (m, 2 H), 4.72 (m, 1 H), 4.24/3.94 (d, 2 H), 3.99/3.73 (d, 2 H), 3.94 (q, 2 H), 3.26/3.02 (dd, 2 H), 3.13/2.97 (m, 2 H), 2.83 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.12/1.81 (m, 2 H), 1.47/1.04 (m, 2 H), 1.01 (t, 3 H)

Этил [4,21,31-триметил-20,27,27-триоксо-26-окса-27 λ^6 -тия-1,14,15,16,21-пентаазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетат (42% выход)

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.5 (dd, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.29 (m, 2 H), 7.08 (d, 1 H), 6.97 (sl, 1 H), 6.2 (sl, 1 H), 4.87/4.58 (m, 2 H), 4.87 (m, 1 H), 4.3/3.69 (m, 2 H), 4.2 (m, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.22/3.1 (2dd, 2 H), 3.2 (s, 3 H), 2.4/2.03 (m, 2 H), 2.3 (s, 3 H), 2.2 (s, 3 H), 2.02/1.75 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

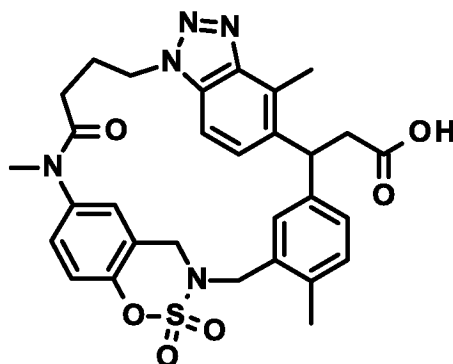
СТАДИЯ 8: Получение ПРИМЕРА 42

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [4,21,31-триметил-27,27-диоксо-26-окса-27 λ^6 -тия-1,14,15,16,21-пентаазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв., 47 мг, 0.0779 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (25 мг, 54% выход).

HRMS рассчитано для C₃₀H₃₃N₅O₅S: 575.2202; [M+H]⁺ найдено: 576.2277 (δ =0.3 част. на млн.)

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.3 (m, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 6.63 (d, 1 H), 6.49 (dd, 1 H), 5.77 (d, 1 H), 4.82/4.72 (2m, 2 H), 4.78 (m, 1 H), 4.25/3.91 (2d, 2 H), 3.99/3.73 (2d, 2 H), 3.14/2.99 (2dd, 2 H), 3.1/2.97 (2m, 2 H), 2.83 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.12/1.81 (2m, 2 H), 1.47/1.04 (2m, 2 H).

ПРИМЕР 43: [4,21,31-Триметил-20,27,27-триоксо-26-окса-27 λ^6 -тия-1,14,15,16,21-пентаазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



С использованием Общей методики 12, исходя из этил [4,21,31-триметил-20,27,27-триоксо-26-окса-27 λ^6 -тия-1,14,15,16,21-пентаазагексацикло

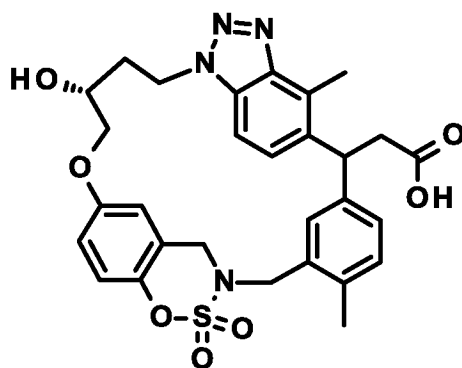
[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетат (1 экв., 71 мг, 0.1149 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (35 мг, 50% выход).

HRMS рассчитано для C₃₀H₃₁N₅O₆S: 589.1995; [M+H]⁺ найдено: 590.2074

5 (δ=1.0 част. на млн.)

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 11.8 (m, 1 H), 7.6 (d, 1 H), 7.53 (dd, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.27 (dd, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 6.94 (sl, 1 H), 6.2 (sl, 1 H), 4.87/4.58 (m, 2 H), 4.87 (m, 1 H), 4.27/3.69 (m, 2 H), 4.19 (m, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 3.13/3 (2dd, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 2.4/2.03 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H),
10 2.02/1.75 (m, 2 H)

ПРИМЕР 44: [(19*R*)-19-гидрокси-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



15

СТАДИЯ А1: Получение 1-бром-4-фтор-2-метил-3-нитробензола

В трёхгорлой круглодонной колбе, снабженной термостатом 1-фтор-3-метил-2-нитробензол (1 экв., 50 г, 322.31 ммоль) растворяли в TFA (200 мл, 2.611 моль) и реакционную смесь охлаждали до -5°C. Добавляли по каплям серную кислоту (100 мл), с последующим добавлением малыми порциями 1-бромпирролидин-2,5-диона (1 экв., 57.33 г, 322.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -5°C в течение ночи, затем при 0°C в течение 72 часов, и при 5°C в течение еще ночи. Смесь выливали в смесь 1:1 из льда/воды, выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и промывали посредством воды.
20
25 Полученное твердое вещество растворяли в DCM и промывали посредством нас. водн. раствора NaHCO₃ и рассола, сушили над MgSO₄, выпаривали и сушили на

воздухе при КТ в течение ночи с получением 47.38 г (63% выход) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.98 (dd, 1 H), 7.49 (td, 1 H), 2.37 (s, 3 H)

5 **СТАДИЯ А2: Получение (2R)-4-(4-бром-3-метил-2-нитроанилино)бутан-1,2-диола**

10 Раствор 1-бром-4-фтор-2-метил-3-нитробензола (1 экв., 4 г, 17 ммоль), гидрохлорид (2R)-4-аминобутан-1,2-диола (1.5 экв., 4.6 мл, 3.6 г, 25 ммоль) и DIPEA (2 экв., 6 мл, 4.452 г, 34.45 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (38 экв., 60 мл, 56.2 г, 645.3 ммоль) перемешивали при 100 °С в течение ночи. После добавления еще 0.74 г (5.22 ммоль) гидрохлорида (2R)-4-аминобутан-1,2-диола и 1 мл DIPEA, реакционную смесь перемешивали в течение еще 6 ч. при 100°С. Реакционную смесь выливали на лед, экстрагировали посредством EtOAc, и водн. слой обратно экстрагировали посредством EtOAc. Объединенные органические слои промывали посредством рассола, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc (от 100:0 до 60:40) в качестве элюентов. Сбор и выпаривание фракций, содержащих продукт, давали указанное в заголовке соединение (4.13 г, 76% выход) в виде твердого вещества оранжевого цвета.

20 ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.54 (d, 1 H), 6.74 (d, 1 H), 6.29 (t, 1 H), 4.72 (d, 1 H), 4.55 (t, 1 H), 3.5 (m, 1 H), 3.23/3.131 (dd+m, 2 H), 3.22 (q, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.75/1.45 (m+m, 2 H)

25 **СТАДИЯ А3: Получение (2R)-4-(4-бром-3-метил-2-нитро-анилино)-1-[трет-бутил (диметил)силил]окси-бутан-2-ола**

30 (2R)-4-(4-Бром-3-метил-2-нитроанилино)бутан-1,2-диол (1 экв., 3 г, 9.40 ммоль) растворяли в сухом DMF (18 мл) и добавляли DIPEA (4.2 мл, 24 ммоль). Смесь охлаждали до 0°С перед добавлением по каплям раствора трет-бутил(хлор)диметилсилана (1.5 г, 10 ммоль) в ДМФА (5.5 мл). Температуру давали достичь зачнения КТ и смесь перемешивали при этой температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в нас. раствор NH₄Cl и экстрагировали посредством DCM. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Оставшийся DMF удаляли путем

выпаривания в высоком вакууме. Сырой продукт очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc (от 100:0 до 75:25) в качестве элюентов с получением указанного в заголовке соединения (3,898 г, 96% выход) в виде оранжевого твердого вещества.

5 ^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 7.53 (d, 1 H), 6.73 (d, 1 H), 6.27 (t, 1 H), 4.78 (d, 1 H), 3.52 (m, 1 H), 3.51/3.36 (m+m, 2 H), 3.23 (q, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.78/1.44 (m+m, 2 H), 0.84 (s, 9 H), 0.02 (s, 6 H)

СТАДИЯ А4: Получение 4-бром- N -[(3R)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]

10 **окси}-3-{[трет-бутил(дифенил)силил]окси}бутил]-3-метил-2-нитроанилина**
(2R)-4-(4-Бром-3-метил-2-нитро-анилино)-1-[трет-бутил(диметил)силил]окси-бутан-2-ол (1 экв., 3.898 г, 8.994 ммоль) растворяли в сухом DMF (45 мл), и добавляли имидазол (3 экв., 1.83 г, 26.9 ммоль) с последующим добавлением N,N -диметилпиридин-4-амин (0.113 г, 0.925 ммоль).
15 Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям трет-бутил(хлор)дифенилсилан (2 экв., 4.96 г, 18.0 ммоль). Температура была повышена до 50°C, и смесь перемешивали при этой температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в нас. раствор NH_4Cl и экстрагировали посредством DCM. Органическую фазу промывали нас. раствором NaHCO_3 ,
20 затем рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Оставшийся DMF удаляли путем выпаривания в высоком вакууме. Сырой продукт очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием DCM элюент с получением указанного в заголовке соединения (5.92 г, 98% выход) в виде масла оранжевого цвета.

25 ^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 7.65-7.35 (m, 10 H), 7.44 (d, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 6.06 (t, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 3.46/3.44 (dd+dd, 2 H), 3.17/3.13 (m+m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.8/1.7 (m+m, 2 H), 0.99 (s, 3 H), 0.76 (s, 3 H), -0.12/-0.16 (s, 6 H)

СТАДИЯ А5: Получение 4-бром- N ¹-[(3R)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]

30 **окси}-3-{[трет-бутил(дифенил)силил]окси}бутил]-3-метилбензол-1,2-диамина**

4-Бром- N -[(3R)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-3-{[трет-бутил(дифенил)силил]окси}бутил]-3-метил-2-нитроанилин (1 экв., 6.0 г, 8.9

ммоль) растворяли в смеси диоксана (30 мл) и MeOH (5 мл). Добавляли никелевый катализатор Ренея (0,38 г, 4,4 ммоль), промытый диоксаном, и смесь гидрировали в автоклаве из нержавеющей стали под давлением 10 бар при КТ в течение 3 ч. После завершения реакции смесь фильтровали через прокладку целита, промывали посредством DCM, и маточный раствор выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (5.63 г, 98% выход) в виде коричневатого густого масла, которое использовали в следующей стадии без очистки.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.69-7.37 (m, 10 H), 6.65 (d, 1 H), 6.1 (d, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 4.52 (t, 1 H), 3.87 (m, 1 H), 3.48/3.46 (dd+dd, 2 H), 3.04/2.97 (m+m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.87/1.79 (m+m, 2 H), 1 (s, 9 H), 0.77 (s, 3 H), -0.11 (s, 3 H), -0.14 (s, 3 H)

СТАДИЯ А6: Получение 5-бром-1-[(3*R*)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-3-{[трет-бутил(дифенил)силил]окси}бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазола

4-Бром-*N*¹-[(3*R*)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-3-{[трет-бутил(дифенил)силил]окси}бутил]-3-метилбензол-1,2-диамин (1 экв., 5.0 г, 7.8 ммоль) растворяли в абс. ТГФ (40 мл) и смесь охлаждали до 0°C. К смеси добавляли TFA (10 мг, 0.0612 ммоль) с последующим добавлением по каплям 3-метилбутилнитрила (1.66 экв., 1.8 мл, 13 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч., при этом температуру доводили до КТ. Смесь растворяли с ТГФ и выпаривали до целита. Сырой продукт очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc (от 100:0 до 98:2) в качестве элюентов, получая указанное в заголовке соединение (2.46 г, 48% выход) в виде темно-оранжевого густого масла.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.64 (d, 1 H), 7.6-7.31 (m, 10 H), 7.43 (d, 1 H), 3.75 (m, 1 H), 3.74 (t, 2 H), 3.47/3.43 (dd+dd, 2 H), 2.7 (s, 3 H), 2.19/2.04 (m+m, 2 H), 0.98 (s, 9 H), 0.7 (s, 9 H), -0.17/-0.23 (s+s, 6 H)

СТАДИЯ А7: Получение этил-(2*E*)-3-{1-[(3*R*)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-3-{[трет-бутил(дифенил)силил]окси}бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}проп-2-еноата

5-Бром-1-[(3*R*)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-3-{[трет-бутил(дифенил)силил]окси}бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол (1 экв., 2.455 г, 3.76

ммоль) растворяли в абс. DMF (10 мл) в пробирке с микроволнами. Добавляли этил-проп-2-еноат (2 экв., 0.805 мл, 7.40 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (1.95 мл, 11.375 ммоль). Реакционную смесь продували посредством N₂ перед добавлением(ацетато-кO)({2-[бис(2-

метилфенил)фосфанил]фенил}метил)палладия (0.1 экв., 0.359 г, 0.382 ммоль). Смесь снова продували посредством N₂, пробирку запечатывали и помещали в микроволновый реактор в течение 2 ч. при 150°C. Смесь фильтровали через прокладку целита, осадок на фильтре промывали с DCM и маточный раствор выпаривали до целита. Сырой продукт очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc (от 100:0 до 80:20) в качестве элюентов с получением указанного в заголовке соединения (2.19 г, 88% выход) в виде желтого густого масла.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.02 (d, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.62-7.31 (m, 10 H), 7.46 (d, 1 H), 6.66 (d, 1 H), 4.74 (t, 2 H), 4.22 (q, 2 H), 3.78 (m, 1 H), 3.49/3.45 (dd+dd, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 2.19/2.05 (m+m, 2 H), 1.28 (t, 3 H), 0.99 (s, 9 H), 0.71 (s, 9 H), -0.16/-0.21 (s+s, 6 H)

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-{1-[(3R)-4-{трет-бутил(диметил)силил}окси}-3-{трет-бутил(дифенил)силил}окси}бутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}-3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]пропаноата

Этил (2E)-3-{1-[(3R)-4-{трет-бутил(диметил)силил}окси}-3-{трет-бутил(дифенил)силил}окси}-бутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}проп-2-еноат (1 экв., 1.43 г, 2.13 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл) и добавляли [2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанол (1.55 экв., 0.81 г, 3.3 ммоль) с последующим добавлением TEA (1.4 экв., 0.42 мл, 3.0 ммоль) и воды (2 мл). Реакционную смесь продували посредством N₂ перед добавлением димерного катализатора хлор(1,5-циклооктадиен)родий(I) (0.051 г, 0.10 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи смесь фильтровали через прокладку целита, осадок на фильтре промывали с DCM, маточный раствор выпаривали и остаток ресуспендировали в гептане. Смесь очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc (от 100:0 до 60:40) в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (0.99 г, 59% выход) в виде бесцветного густого масла.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.62-7.28 (m, 10 H), 7.43 (d, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.29/7.27 (d/d, 1 H), 7.1/7.08 (dd/dd, 1 H), 7.03/7.01 (d/d, 1 H), 5/4.99 (t/t, 1 H), 4.83 (t, 1 H), 4.67 (t, 2 H), 4.41/4.4 (d/d, 2 H), 3.92 (m, 2 H), 3.76 (m, 1 H), 3.44 (m, 2 H), 3.13 (m, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 2.15/2.02 (m+m, 2 H), 1.01/1 (t/t, 3 H), 0.97 (s, 9 H), 0.7/0.68 (s/s, 9 H), -0.18/-0.19/-0.23/-0.26 (s/s/s/s, 6 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-{1-[(3R)-4-{трет-бутил(диметил)силил]окси}-3-{трет-бутил(дифенил)силил]окси}бутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}пропаноата

Этил 3-{1-[(3R)-4-{трет-бутил(диметил)силил]окси}-3-{трет-бутил(дифенил)силил]окси}бутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}-3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]пропаноат (1 экв., 0.882 г, 1.11 ммоль), 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-дион (0.696 г, 2.39 ммоль) и PPh₃ (0.57 г, 2.2 ммоль) суспендировали в сухом ТГФ (20 мл) и добавляли DIAD (0.27 г, 1.3 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч. Смесь растворяли с DCM, выпаривали до целита и очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc (от 100:0 до 80:20) в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (0.707 г, 60% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.62-7.28 (m, 18 H), 7.45 (d, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7.06 (dd, 1 H), 6.96/6.94 (d/d, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 4.86 (t, 1 H), 4.66 (m, 2 H), 4.43 (m, 2 H), 4.2 (s, 2 H), 3.92 (m, 2 H), 3.76 (m, 1 H), 3.42 (m, 2 H), 3.18 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.22/2.21 (s/s, 3 H), 2.15/2 (m+m, 2 H), 0.99/0.98 (t/t, 3 H), 0.95 (s, 9 H), 0.69/0.66 (s/s, 9 H), -0.2/-0.22/-0.25/-0.3 (s/s/s/s, 6 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-{1-[(3R)-4-{трет-бутил(диметил)силил]окси}-3-{трет-бутил(дифенил)силил]окси}бутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата

Этил 3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-{1-[(3R)-4-{трет-бутил(диметил)силил]окси}-3-{трет-бутил(дифенил)силил]окси}бутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-

ил}пропаноат (1 экв., 0.577 г, 0.541 ммоль) растворяли в смеси из диоксана (2 мл) и MeOH (6 мл), и к смеси добавляли Pd/C (0.05 г, 0.05 ммоль), затем гидрировали в автоклаве из нержавеющей стали при давлении 2 бара при КТ в течение ночи. После завершения реакции смесь фильтровали через прокладку целита, осадок на фильтре промывали посредством DCM, маточный раствор концентрировали, остаток сушили в высоком вакууме при КТ с получением на выходе указанного в заголовке соединения (0.485 г, 92% выход) в виде белого вспененного материала. Продукт использовали в следующей стадии без очистки.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.7 (s, 1 H), 7.61-7.08 (m, 13 H), 7.47 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 4.85 (t, 1 H), 4.68 (m, 2 H), 4.41/4.36 (d+d, 2 H), 4.21/4.16 (d+d, 2 H), 3.93 (m, 2 H), 3.74 (m, 1 H), 3.43 (m, 2 H), 3.17 (m, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.22/2.21 (s/s, 3 H), 2.16/2.02 (m+m, 2 H), 1.01/1 (t/t, 3 H), 0.96 (s, 9 H), 0.69/0.66 (s/s, 9 H), -0.2/-0.21/-0.25/-0.29 (s/s/s/s, 6 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-{1-[(3R)-3-{[трет-бутил(дифенил)силил]окси}-4-гидроксибутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата

Этил 3-{1-[(3R)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-3-{[трет-бутил(дифенил)силил]окси}бутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноат (1 экв., 0.47 г, 0.48 ммоль) растворяли в EtOH (30 мл). Добавляли 2М водн. соляную кислоту (0.5 мл, 1 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до 0°C и нейтрализовали с 0.15 мл ТЕА. Смесь растворяли с DCM, выпаривали до целита и очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием DCM-MeOH (от 100:0 до 80:20) в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (0.335 г, 81% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.7 (s, 1 H), 7.61-7.09 (m, 13 H), 7.47 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.62/6.61 (d, 1 H), 4.84 (t, 1 H), 4.74 (t, 1 H), 4.66 (t, 2 H), 4.41/4.36 (d+d, 2 H), 4.22/4.17 (d+d, 2 H), 3.93

(m, 2 H), 3.74 (m, 1 H), 3.38 (m, 2 H), 3.17 (m, 2 H), 2.76/2.75 (s/s, 3 H), 2.22/2.21 (s/s, 3 H), 2.15/2.02 (m+m, 2 H), 1.01/1 (t/t, 3 H), 0.96 (s, 9 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-3-{1-[(3R)-3-{[трет-бутил(дифенил)силил]

5 **окси}-4-хлорбутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата**

10 С использованием Общей методики 10, исходя из этил-3-{1-[(3R)-3-{[трет-бутил(дифенил)силил]окси}-4-гидроксибутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (бесцветное масло, 33% выход).

15 ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.72 (brs, 1 H), 7.54-7.11 (m, 15 H), 6.99 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 4.85 (t, 1 H), 4.63 (t, 2 H), 4.4/4.36 (d+d, 2 H), 4.21/4.17 (d+d, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.93 (dd, 1 H), 3.67 (d, 2 H), 3.18 (m, 2 H), 2.76/2.75 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.2/2.11 (m+m, 2 H), 1.01/0.99 (t/t, 3 H), 0.96/0.95 (s/s, 9 H)

20 **СТАДИЯ 6: Получение этил-[(19R)-19-{[трет-бутил(дифенил)силил]окси}-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата**

25 С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-{1-[(3R)-3-{[трет-бутил(дифенил)силил]окси}-4-хлорбутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (39% выход).

30 ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.75-7.25 (m, 12 H), 7.51/7.48 (d/d, 1 H), 7.31/7.29 (d/d, 1 H), 6.92/6.85 (d/d, 1 H), 6.55/6.52 (d/d, 1 H), 6.43/6.3 (dd/dd, 1 H), 5.36/5.28 (d/d, 1 H), 4.92/4.64 (m+m, 2 H), 4.8 (m, 1 H), 4.32/4.16 (m/m, 1 H), 4.29/3.72 (d+d, 2 H), 4.01/3.61 (d+d, 2 H), 3.94/3.92 (q/q, 2 H), 3.41/3.14 (dd+m, 2 H), 3.12 (m, 2 H), 2.59/2.52 (s/s, 3 H), 2.5/2.36 (m+m, 2 H), 2.33/2.32 (s/s, 3 H), 1.07 (s, 9 H), 1.03 (t, 3 H)

СТАДИЯ 7: Получение этил-[(19R)-19-гидрокси-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-

тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

Этил [(19*R*)-19-{[*трет*-бутил(дифенил)силил]окси}-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло

5 [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетат (1 экв., 30 мг, 0.03550 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл) и добавляли 1 М тетрабутиламмония фторид в ТГФ (1.5 экв., 0.053 мл, 0.053 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч. Смесь растворяли с DMF, и очищали с помощью препаративной хроматографии на колонке С18 с
10 обращенной фазой путем прямого введения, в результате чего было получено 15 мг (70% выход) указанного в заголовке соединения в виде твердой пены белого цвета.

¹Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.66/7.65 (d, 1 H), 7.49/7.4 (d, 1 H), 7.48 (dd, 1 H), 7.3/7.27 (d, 1 H), 7.02/7 (d, 1 H), 6.84/6.83 (dd, 1 H), 6.57/6.46
15 (d, 1 H), 6.03/5.74 (d, 1 H), 5.33/5.28 (brs, 1 H), 4.94-4.7 (m, 2 H), 4.78 (m, 1 H), 4.24-3.75 (d+d, 4 H), 3.93 (q, 2 H), 3.85/3.69 (m, 1 H), 3.57/3.34 (m, 2 H), 3.24-2.99 (dd+dd, 2 H), 2.61/2.6 (s, 3 H), 2.41/2.26 (m+m, 2 H), 2.33/2.32 (s, 3 H), 1.01 (t, 3 H)

СТАДИЯ 8: Получение ПРИМЕРА 44

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [(19*R*)-19-гидрокси-
20 4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 92% выход).

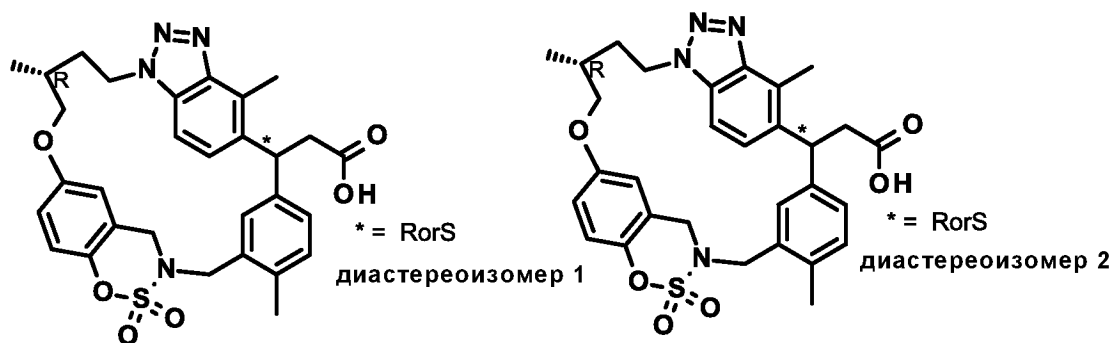
HRMS рассчитано для C₂₉H₃₀N₄O₇S: 578.1835; [M+H]⁺ найдено: 579.1906 (δ
25 = -0.3 част. на млн.)

¹Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.6/7.58 (d/d, 1 H), 7.54/7.51 (brd/brd., 1 H), 7.41/7.35 (d/d, 1 H), 7.24/7.21 (d/d, 1 H), 7/6.99 (d/d, 1 H), 6.83/6.82 (dd/dd, 1 H), 6.37/6.31 (d/d, 1 H), 5.94/5.7 (brd/d, 1 H), 5.46/5.29 (brd/d, 1 H), 4.9-
4.68 (m, 2 H), 4.8 (m, 1 H), 4.07-3.87 (m, 2 H), 3.99/3.87 (d+d, 2 H), 3.86/3.72
30 (br/br., 1 H), 3.55-3.24 (m, 2 H), 2.59-2.34 (m, 2 H), 2.56/2.55 (s/s, 3 H), 2.4/2.3 (m+m, 2 H), 2.31/2.3 (s/s, 3 H)

¹³С-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 173.4, 155.9, 144.5, 131.3, 131.1/131, 129.1, 128.2, 119.7/119.5, 117.6/117.3, 116.9, 111.3/11.1, 107.4/107.3,

73/72.4, 65.9/65.8, 52.2/51.8, 48.8/48.6, 46.9, 43.9/43.6, 43.5/43, 32.9, 18.5/18.4, 13.5

ПРИМЕР 45: [(19*R*)-4,19,31-Триметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-
 тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-
 3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



СТАДИЯ А1: Получение этил-(2*E*)-3-(4-фтор-2-метил-3- нитрофенил)проп-2-еноата

Смесь 1-бром-4-фтор-2-метил-3-нитробензола (1 экв., 50 г, 213.66 ммоль),
 этил-(2*E*)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)проп-2-еноата (1.15
 экв., 55.55 г, 245.71 ммоль), карбоната натрия (2.5 экв., 56.61 г, 534.14 ммоль),
 растворенного в ТГФ (250 мл), и воды (250 мл), продували посредством N₂ перед
 добавлением A^{ta}phos.PdCl₂ (0.02 экв., 1.9 г, 4.2731 ммоль). Реакционную смесь
 кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. в атмосфере N₂. Добавляли
 500 мл EtOAc и 250 мл воды. Слои разделяли, водн. слой экстрагировали
 посредством 2x20 мл EtOAc, Объединенные органические слои сушили над
 MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали
 путем фильтрации через 250 г силикагеля в стеклянном фильтре с 4 л гептан-
 EtOAc (90:10). Фракции, содержащие продукт, собирали и упаривали при
 пониженном давлении. Остаток ресуспендировали в 30 мл гептана и
 кристаллизовали ультразвуком. Выпавшее в осадок твердое вещество
 фильтровали и сушили в вакууме при 40°C в течение ночи с выходом 48.48 г
 (89.6% выход) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества
 белого цвета.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.06 (dd, 1 H), 7.8 (d, 1 H),
 7.52 (t, 1 H), 6.64 (d, 1 H), 4.21 (q, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 1.27 (t, 3 H)

СТАДИЯ 1: Получение 6-(бензилокси)-3-[(5-бром-2-метилфенил)метил]-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона

С использованием Общей методики 7, исходя из (5-бром-2-метилфенил)метанола (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (0,83 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (65% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.47 (d, 1 H), 7.46 (dd, 1 H), 7.44 (d, 2 H), 7.4 (t, 2 H), 7.34 (t, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 7.05 (dd, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 2.24 (s, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение 6-(бензилокси)-3-{[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил}-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона

С использованием Общей методики 3, исходя из 6-(бензилокси)-3-[(5-бром-2-метилфенил)метил]-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (56% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.58 (d, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.47-7.31 (m, 5 H), 7.27 (d, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.05 (dd, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 4.5 (s, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.29 (s, 12 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(4-фтор-2-метил-3-нитрофенил)пропаноата

С использованием Общей методики 6, исходя из этил-(2*E*)-3-(4-фтор-2-метил-3-нитрофенил)проп-2-еноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3-{[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил}-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1.15 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 51% выход).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.69 (dd, 1 H), 7.47-7.31 (m, 5 H), 7.42 (m, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 7.15 (dd, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 4.67 (t, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 4.22 (s, 2 H), 3.97 (q, 2 H), 3.2/3.1 (dd+dd, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.04 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(4-{[(3*R*)-4-гидрокси-3-метилбутил]амино}-2-метил-3-нитрофенил)пропаноата

К раствору этил 3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(4-фтор-2-метил-3-нитрофенил)пропаноата (1 экв., 2.57 г, 3.96 ммоль) и DIPEA (3 экв., 1.54 г, 11.9 ммоль, 2.07 мл) в ДМСО (13 мл) добавляли (2*R*)-4-амино-2-метилбутан-1-ол (1.3 экв., 0.531 г, 5.15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в рассола (150 мл), и водн. слой экстрагировали посредством EtOAc (150 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием элюентов гептан-EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (1.90 г, 62% выход)

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.5-7.3 (m, 5 H), 7.33 (d, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.1 (dd, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.7 (d, 1 H), 5.68 (t, 1 H), 5.1 (s, 2 H), 4.53 (t, 1 H), 4.46 (t, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 4.23/4.2 (d+d, 2 H), 3.96 (q, 2 H), 3.22/3.19 (m+m, 2 H), 3.11/3.07 (m+m, 2 H), 3.05/3.002 (dd+dd, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 1.58/1.24 (m+m, 2 H), 1.52 (m, 1 H), 1.04 (t, 3 H), 0.83 (d, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-3-(3-амино-4-{[(3*R*)-4-гидрокси-3-метилбутил]амино}-2-метилфенил)-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)пропаноата

К раствору этил 3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(4-{[(3*R*)-4-гидрокси-3-метилбутил]амино}-2-метил-3-нитрофенил)пропаноата (1 экв., 1.58 г, 2.16 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (15 мл) и IPA (15 мл) добавляли катализатор никель Ренея (1.5 г). К суспензии добавляли по каплям гидразин гидрат (5 экв., 5.40 г, 10.8 ммоль, 5.24 мл) в течение 3 мин. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 90 мин. Реакционную смесь фильтровали через прокладку целита, а целит промывали посредством DCM (3x20 мл). Фильтрат выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (1.4 г, 92% выход).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.49-7.31 (m, 5 H), 7.14 (d, 1 H), 7.1 (d, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 7.02 (dd, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.48 (d, 1 H), 6.31 (d, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 4.52 (t, 1 H), 4.44 (t, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.21/4.14

(d+d, 2 H), 3.95 (m, 2 H), 3.27/3.22 (m+m, 2 H), 3/2.94 (m+m, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H), 1.66/1.32 (m+m, 2 H), 1.64 (m, 1 H), 1.05 (t, 3 H), 0.86 (d, 3 H)

СТАДИЯ 6: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-{1-[(3*R*)-4-гидрокси-3-метилбутил]-4-метил-3а,7а-дигидро-1*H*-бензотриазол-5-ил}пропаноата

К раствору этил 3-(3-амино-4-{[(3*R*)-4-гидрокси-3-метилбутил]амино}-2-метилфенил)-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)пропаноата (1 экв., 1.10 г, 1.6 ммоль) в DCM (25 мл) 3-метилбутил-нитрит (3 экв., 550 мг, 4.7 ммоль, 0.63 мл) добавляли одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 дня. Реакционную смесь растворяли с DCM (100 мл) и промывали рассолом (100 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием элюентов гептан-EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (560 мг, 50% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 7.51 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.48-7.32 (m, 5 H), 7.24 (m, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 5.1 (s, 2 H), 4.84 (t, 1 H), 4.65 (m, 2 H), 4.48 (t, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 4.22 (s, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.22 (m, 2 H), 3.18 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.98/1.59 (m+m, 2 H), 1.39 (m, 1 H), 0.98 (t, 3 H), 0.86 (d, 3 H)

СТАДИЯ 7: Получение этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-{1-[(3*R*)-4-гидрокси-3-метилбутил]-4-метил-3а,7а-дигидро-1*H*-бензотриазол-5-ил}пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-{1-[(3*R*)-4-гидрокси-3-метилбутил]-4-метил-3а,7а-дигидро-1*H*-бензотриазол-5-ил}пропаноат (1 экв., 560 мг, 0.7856 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединения (460 мг, 94% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 9.7 (s, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 4.84 (t, 1 H), 4.68 (t, 2 H), 4.5 (brs, 1 H), 4.38 (s, 2 H), 4.21/4.17 (d+d, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.24 (m, 2 H), 3.19/3.15 (dd+dd, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2/1.61 (m+m, 2 H), 1.42 (m, 1 H), 1 (t, 3 H), 0.88 (d, 3 H)

СТАДИЯ 8: Получение этил-3-{1-[(3*R*)-4-хлор-3-метилбутил]-4-метил-3а,7а-дигидро-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 10, исходя из этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-{1-[(3*R*)-4-гидрокси-3-метилбутил]-4-метил-3а,7а-дигидро-1*H*-бензотриазол-5-ил}пропаноата (1 экв., 460 мг, 0.7387 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (470 мг, 99% выход).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.71 (s, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 4.84 (t, 1 H), 4.71 (t, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 4.21/4.17 (d+d, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.63/3.6 (dd+dd, 2 H), 3.17 (d, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.04/1.77 (m+m, 2 H), 1.74 (m, 1 H), 1.01 (d, 3 H), 0.99 (t, 3 H)

СТАДИЯ 9: Получение этил-[(19*R*)-4,19,31-триметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-{1-[(3*R*)-4-хлор-3-метилбутил]-4-метил-3а,7а-дигидро-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв., 470 мг, 0.7330 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (110 мг, 25% выход).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆, смесь диастереомеров) δ част. на млн.: 7.68/7.65 (d/d, 1 H), 7.5/7.35 (d/d, 1 H), 7.48 (dd, 1 H), 7.3/7.28 (d/d, 1 H), 7/6.98 (d/d, 1 H), 6.81 (dd, 1 H), 6.56/6.53 (d/d, 1 H), 5.83/5.77 (d/d, 1 H), 4.83/4.79/4.75 (m+m/m, 2 H), 4.8/4.79 (t/t, 1 H), 4.18/4.09/4/3.87 (d/d+d/d, 2 H), 4.03/3.94/3.89/3.75 (d/d+d/d, 2 H), 3.92 (m, 2 H), 3.67/3.42/3.36 (m/dd+dd, 2 H), 3.22/3.14/3.06/3.02 (dd+dd/dd+dd, 2 H), 2.64/2.59 (s/s, 3 H), 2.33/2.11/2.02/1.95 (m+m/m+m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.11/1.6 (m/m, 1 H), 1.1/1.04 (d/d, 3 H), 1.01/1 (t/t, 3 H)

СТАДИЯ 10: Получение ПРИМЕРА 45

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [(19*R*)-4,19,31-триметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-

8-ил]ацетата (1 экв., 110 мг, 0.1819 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (90 мг, 86% выход).

Диастереоизомеры были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

5 **Пример 45a (19R, dia1)**

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 12.22 (br., 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.81 (dd, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 5.75 (d, 1 H), 4.82/4.74 (dm+m, 2 H), 4.75 (t, 1 H), 4.17/3.87 (d+d, 2 H), 4.04/3.75 (d+d, 2 H), 3.35 (m, 2 H), 3.03/2.95 (dd+dd, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.12/2.03 (m+m, 2 H), 2.12 (m, 1 H), 1.1 (d, 3 H)

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 173.2, 131.2, 131.2, 128.8, 127.4, 119.5, 117.4, 111.1, 107.7, 72.4, 51.8, 48.7, 46.2, 42, 41, 33.8, 32.3, 18.4, 17.1, 13.4

Пример 45b (19R, dia2)

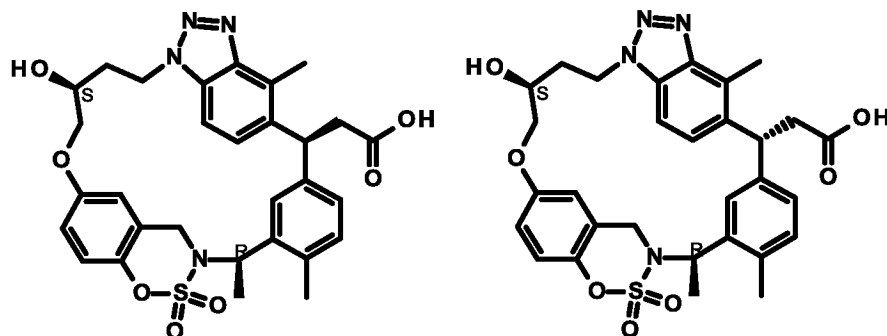
15 **HRMS** рассчитано для C₃₀H₃₂N₄O₆S: 576.2042; [M+H]⁺ найдено: 577.212 (δ = 0.8 част. на млн.)

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 12.2 (br., 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.81 (dd, 1 H), 6.51 (d, 1 H), 5.83 (d, 1 H), 4.79 (m, 2 H), 4.78 (m, 1 H), 4.1/4 (d+d, 2 H), 3.95/3.89 (d+d, 2 H), 3.67/3.41 (dd+dd, 2 H), 3.11/2.91 (dd+dd, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.34/1.96 (m+m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.61 (m, 1 H), 1.04 (d, 3 H)

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 173.3, 131.6, 131.3, 128.1, 127.4, 119.5, 116.8, 112, 108.2, 72.8, 51.8, 48.6, 45.9, 41.3, 40.7, 31.5, 29.9, 18.4, 16.6, 13.4

ПРИМЕР 46: [(2*R*,8*RS*,19*S*)-19-Гидрокси-2,4,31-триметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота и

5 [(2*R*,8*RS*,19*S*)-19-гидрокси-2,4,31-триметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



10 **СТАДИЯ А1: Получение (2*S*)-4-(4-бром-3-метил-2-нитроанилино)бутан-1,2-диола**

Смесь 1-бром-4-фтор-2-метил-3-нитробензола (1 экв., 6 г, 26 ммоль), гидрохлорида (2*S*)-4-аминобутан-1,2-диола (1.5 экв., 6.9 мл, 5.40 г, 38 ммоль) и DIPEA (2 экв., 9 мл, 6.68 г, 51.67 ммоль) перемешивали в N,N-диметилацетамиде

15 (120 мл) при 100 °С в течение выходных. Реакционную смесь выливали в дробленый лед, экстрагировали посредством EtOAc, и водн. слой промывали с EtOAc. Объединенные органические слои промывали посредством рассола, сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием

20 элюентов DCM-MeOH с получением указанного в заголовке соединения (7.47 г, 91% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 7.54 (d, 1 H), 6.74 (d, 1 H), 6.29 (t, 1 H), 4.72 (d, 1 H), 4.55 (t, 1 H), 3.5 (m, 1 H), 3.23/3.131 (dd+m, 2 H), 3.22 (q, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.75/1.45 (m+m, 2 H)

25 **СТАДИЯ А2: Получение (2*S*)-4-(4-бром-3-метил-2-нитроанилино)-1-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]бутан-2-ола**

(2*S*)-4-(4-Бром-3-метил-2-нитроанилино)бутан-1,2-диол (1 экв., 7.29 г, 22.8 ммоль) растворяли в сухом DMF (44 мл) и добавляли DIPEA (2.51 экв., 10 мл,

7.42 г, 57.41 ммоль, 2.51 экв.). Реакционную смесь охлаждали до 0°C перед добавлением по каплям *трет*-бутил(хлор)диметилсилана (1.06 экв., 4.2 мл, 3.65 г, 24.2 ммоль), растворенного в сухом DMF (13 мл). Дали температуре подняться до КТ, и смесь перемешивали при этой температуре в течение ночи.

5 Реакционную смесь выливали в нас. NH₄Cl раствор, экстрагировали посредством EtOAc, и водн. слой промывали с EtOAc. Объединенные органические слои промывали посредством рассола, сушили над Na₂SO₄, концентрировали. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием элюентов гептан-EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (8.30 г, 84% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 7.53 (d, 1 H), 6.73 (d, 1 H), 6.27 (t, 1 H), 4.78 (d, 1 H), 3.52 (m, 1 H), 3.51/3.36 (m+m, 2 H), 3.23 (q, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.78/1.44 (m+m, 2 H), 0.84 (s, 9 H), 0.02 (s, 6 H)

15 **СТАДИЯ А3: Получение 4-бром-N-[(3*S*)-4-{[*трет*-бутил(диметил)силлил]окси}-3-{[*трет*-бутил(дифенил)силлил]окси}бутил]-3-метил-2-нитроанилина**
(2*S*)-4-(4-Бром-3-метил-2-нитроанилино)-1-{[*трет*-бутил(диметил)силлил]окси}бутан-2-ол (1 экв., 8.24 г, 19.0 ммоль) растворяли в сухом DMF (95 мл) и добавляли имидазол (3 экв., 3.87 г, 56.8 ммоль) с последующим
20 добавлением N,N-диметилпиридин-4-амин (0.1 экв., 0.238 г, 1.95 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C перед добавлением по каплям *трет*-бутил-хлор-дифенил-силана (2 экв., 10.5 г, 38.2 ммоль). Дали температуре подняться до КТ и смесь перемешивали при этой температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в охлажденный нас. раствор NH₄Cl,
25 экстрагировали посредством DCM. Объединенные органические слои промывали посредством рассола, сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc в качестве элюентов с получением указанного в заголовке соединения (13.37 г, колич.).

30 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 7.65-7.35 (m, 10 H), 7.44 (d, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 6.06 (t, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 3.46/3.44 (dd+dd, 2 H), 3.17/3.13 (m+m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.8/1.7 (m+m, 2 H), 0.99 (s, 3 H), 0.76 (s, 3 H), -0.12/-0.16 (s, 6 H)

СТАДИЯ А4: Получение 4-бром- N^1 -[(3*S*)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-3-{[трет-бутил(дифенил)силил]окси}бутил]-3-метилбензол-1,2-диамина

5 4-Бром- N^1 -[(3*S*)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-3-{[трет-бутил(дифенил)силил]окси}бутил]-3-метил-2-нитроанилин (1 экв., 13.0 г, 19.35 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл) и MeOH (50 мл). Катализатор никель Ренея (0.5 экв., 0.8 г, 9.00 ммоль) - промытый посредством диоксан - добавляли к смеси, которую гидрировали в автоклаве из нержавеющей стали под давлением 10 бар при КТ в течение 3 ч. После завершения реакции смесь фильтровали через прокладку целита, целит промывали с DCM, маточный раствор концентрировали. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием элюентов гептан-EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (10.90 г, 88% выход).

15 ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ част. на млн.: 7.69-7.37 (m, 10 H), 6.65 (d, 1 H), 6.1 (d, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 4.52 (t, 1 H), 3.87 (m, 1 H), 3.48/3.46 (dd+dd, 2 H), 3.04/2.97 (m+m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.87/1.79 (m+m, 2 H), 1 (s, 9 H), 0.77 (s, 3 H), - 0.11 (s, 3 H), -0.14 (s, 3 H)

20 **СТАДИЯ А5: Получение 5-бром-1-[(3*S*)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-3-{[трет-бутил(дифенил)силил]окси}бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазола**

25 4-Бром- N^1 -[(3*S*)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-3-{[трет-бутил(дифенил)силил]окси}бутил]-3-метилбензол-1,2-диамин (1 экв., 8.50 г, 13 ммоль) растворяли в абс. ТГФ (40 мл) и смесь охлаждали до 0°C. К смеси добавляли 2,2,2-трихлоруксусную кислоту (0.01 экв., 17.4 мг, 0.106 ммоль), после чего добавляли по каплям 3-метилбутилнитрил (1.8 экв., 3.13 мл, 2.73 г, 13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч., при этом температура повышалась до КТ. Смесь растворяли с ТГФ и выпаривали до целита. Сырой продукт очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием элюентов гептан-EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (4.67 г, 54% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.64 (d, 1 H), 7.6-7.31 (m, 10 H), 7.43 (d, 1 H), 3.75 (m, 1 H), 3.74 (t, 2 H), 3.47/3.43 (dd+dd, 2 H), 2.7 (s, 3 H), 2.19/2.04 (m+m, 2 H), 0.98 (s, 9 H), 0.7 (s, 9 H), -0.17/-0.23 (s+s, 6 H)

**СТАДИЯ А6: Получение этил-(2E)-3-{1-[(3S)-4-{[трет-
5 бутил(диметил)силил]окси}-3-{[трет-бутил(дифенил)силил]окси}бутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}проп-2-еноата**

5-Бром-1-[(3S)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-3-{[трет-бутил
(дифенил)силил]окси}бутил]-4-метил-1H-бензотриазол (1 экв., 5.09 г, 7.80
10 ммоль) растворяли в абс. DMF (10 мл). Добавляли этил-проп-2-еноат (2 экв.,
1.70 мл 1.56 г, 15.6 ммоль) и DIPEA (3 экв., 4.07 мл, 3.02 г, 23.4 ммоль), и
реакционную смесь продували посредством N₂. Добавляли катализатор ацетокси-
[[2-(бис-о-толилфосфанил)фенил]метил]палладий (0.1 экв., 731 мг, 0.780 ммоль)
и смесь нагревали при 150 °C в микроволновом реакторе в течение 7 ч. Смесь
фильтровали через прокладку целита и фильтрат очищали посредством
15 обращенно-фазовой хроматографии с получением указанного в заголовке
соединения (2.58 г, 49% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.02 (d, 1 H), 7.93 (d, 1 H),
7.62-7.31 (m, 10 H), 7.46 (d, 1 H), 6.66 (d, 1 H), 4.74 (t, 2 H), 4.22 (q, 2 H), 3.78 (m,
1 H), 3.49/3.45 (dd+dd, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 2.19/2.05 (m+m, 2 H), 1.28 (t, 3 H), 0.99
20 (s, 9 H), 0.71 (s, 9 H), -0.16/-0.21 (s+s, 6 H)

СТАДИЯ 1: Получение 6-(бензилокси)-3-[(1R)-1-(5-бром-2-метилфенил)этил]-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона

С использованием Общей методики 7, исходя из (1R)-1-(5-бром-2-метилфенил)этан-1-ола (1.4 экв., 30.08 г, 139.8 ммоль) и 6-(бензилокси)-3,4-
25 дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1 экв., 29.10 г, 99.9 ммоль) в
качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (41.6 г,
85% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.47-7.31 (m, 5 H), 7.44 (dd, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 6.97 (dd, 1 H), 5.27 (q, 1
30 H), 5.09/5.06 (d+d, 2 H), 4.5 (s, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 1.42 (d, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение 6-(бензилокси)-3-{(1*R*)-1-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этил}-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-дио́на

С использованием Общей методики 3, исходя из 6-(бензилокси)-3-[(1*R*)-1-(5-бром-2-метилфенил)этил]-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-дио́на (1 экв., 60 г, 122.9 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (60.7 г, 92% выход).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.62 (d, 1 H), 7.58 (dd, 1 H), 7.43 (d, 2 H), 7.39 (t, 2 H), 7.33 (t, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 6.98 (dd, 1 H), 5.3 (q, 1 H), 5.07/5.03 (d+d, 2 H), 4.4 (s, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 1.44 (d, 3 H), 1.3 (s, 6 H), 1.29 (s, 6 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-(3-{(1*R*)-1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил}-4-метилфенил)-3-{1-[(3*S*)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-3-{[трет-бутил(дифенил)силил]окси}бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}пропано́ата

С использованием Общей методики 6, исходя из этил (2*E*)-3-{1-[(3*S*)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-3-{[трет-бутил(дифенил)силил]окси}бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}проп-2-ено́ата (1 экв., 2.87 г, 4.28 ммоль) и 6-(бензилокси)-3-{(1*R*)-1-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этил}-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-дио́на (1.2 экв., 2.75 г, 5.13 ммоль) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (3.34 г, 72% выход).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-*d*₆, смесь диастереомеров) δ част. на млн.: 7.61-7.06 (m, 20 H), 7.06/7.05 (d/d, 1 H), 7.01/6.99 (dd/dd, 1 H), 6.9/6.85 (d/d, 1 H), 5.27 (m, 1 H), 5.09/5.06 (d+d, 2 H), 4.88/4.87 (t/t, 1 H), 4.66 (m, 2 H), 4.53-4.31 (m, 2 H), 3.92/3.91 (q/q, 2 H), 3.73 (m, 1 H), 3.46-3.36 (m, 2 H), 3.23 (m, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2.28/2.27 (s/s, 3 H), 2.15/2 (m+m, 2 H), 1.42 (d, 3 H), 0.99/0.98 (t/t, 3 H), 0.96/0.94 (s/s, 9 H), 0.68/0.66 (s/s, 9 H), -0.2/-0.21/-0.25/-0.29 (s/s/s/s, 6 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-{1-[(3*S*)-3-{[трет-бутил(дифенил) силил]окси}-4-гидроксибутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноата

5 С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{(1*R*)-1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил}-4-метилфенил)-3-{1-[(3*S*)-4-{[трет-бутил(диметил) силил]окси}-3-{[трет-бутил(дифенил) силил]окси}бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}пропаноата (1 экв., 3.56 г, 3.29 ммоль) в качестве реагента, был получен сырой этил 3-{1-[(3*S*)-4-{[трет-бутил(диметил) силил]окси}-3-{[трет-бутил(дифенил) силил]окси}бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноат (3.23 г). Сырой продукт (1 экв.) растворяли в EtOH (200 мл) и добавляли хлористый водород (1*M*, водн.) (2 экв., 7.18 мл, 7.18 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч., затем смесь была нейтрализована с ТЕА (20 ммоль, 2.8 мл) и растворитель выпаривали. Сырой продукт очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием водн. 5 мм раствора NH₄HCO₃ - MeCN в качестве элюентов с получением указанного в заголовке соединения (1.97 г, 62% выход).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-*d*₆, смесь диастереомеров) δ част. на млн.: 9.66/9.64 (s/s, 1 H), 7.61-7.02 (m, 15 H), 6.92 (d, 1 H), 6.73 (dd, 1 H), 6.61/6.57 (d/d, 1 H), 5.26 (q, 1 H), 4.89/4.87 (t/t, 1 H), 4.75/4.66 (t/t, 2 H), 4.44-4.25 (m, 2 H), 3.94 (q, 2 H), 3.73 (m, 1 H), 3.38 (m, 2 H), 3.23 (m, 2 H), 2.8/2.77 (s/s, 3 H), 2.28/2.27 (s/s, 3 H), 2.26/2.15/2.02/1.84 (m/m+m/m, 2 H), 1.43/1.41 (d/d, 3 H), 1.01 (t, 3 H), 0.96/0.95/0.87/0.82 (s/s+s/s, 9 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-[(2*R*,19*S*)-19-гидрокси-2,4,31-триметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}] дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетат

30 С использованием Общей методики 10, исходя из этил-3-{1-[(3*S*)-3-{[трет-бутил(дифенил) силил]окси}-4-гидроксибутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв., 1.97 г, 2.24 ммоль) в качестве реагента, был

получен сырой этил 3-{1-[(3*S*)-3-{[*трет*-бутил(дифенил)силил]окси}-4-хлорбутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноат (2.01 г). Его подвергали реакции без дальнейшей очистки с использованием Общей методики 11 с получением указанного в заголовке соединения (77 мг, 4% выход).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆, смесь диастереомеров) δ част. на млн.: 7.89/7.44 (d/d, 1 H), 7.7/7.69 (d/d, 1 H), 7.44-6.68 (m, 3 H), 7/6.94 (d/d, 1 H), 6.84/6.76 (dd/dd, 1 H), 5.97/5.93 (d/brd, 1 H), 5.39/5.14 (d/d, 1 H), 5.25/5.23 (q/q, 1 H), 4.94/4.74 (t/t, 2 H), 4.92/4.81 (t/t, 1 H), 4.04/4.02/3.41/3.31 (d+d/d+d, 2 H), 3.98/3.25 (m/m, 1 H), 3.95/3.94 (q/q, 2 H), 3.81/3.6/3.57/3.53 (d+d/d+d, 2 H), 3.41/3.33/3.12/3.01 (dd+dd/dd+dd, 2 H), 2.81/2.69 (s/s, 3 H), 2.43/1.99/1.98 (m+m/m, 2 H), 2.32/2.29 (s/s, 3 H), 1.28/1.08 (d/d, 3 H), 1.03/1.02 (t/t, 3 H)

СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 46

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [(2*R*,19*S*)-19-гидрокси-2,4,31-триметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}] дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв., 69 мг, 0.1112 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (38 мг, 58% выход).

Энантиочистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 46a (2*R*,8*S*,19*S*)

HRMS рассчитано для C₃₀H₃₂N₄O₇S: 592.1992; [M+H]⁺ найдено: 593.2056 (δ = -1.4 част. на млн.)

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.86 (d, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 7.13 (brs., 1 H), 7 (d, 1 H), 6.84 (dd, 1 H), 5.91 (d, 1 H), 5.4 (br., 1 H), 5.23 (q, 1 H), 4.8 (m, 2 H), 4.78 (t, 1 H), 4.03/3.3 (d+d, 2 H), 3.98 (m, 1 H), 3.6/3.52 (dd+dd, 2 H), 3.15/2.93 (dd+dd, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2 (m, 2 H), 1.25 (d, 3 H)

¹³**С-ЯМР** (125 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 131.2, 129.5, 126.2, 125.7, 119.7, 118.5, 109.2, 107.6, 72.8, 66, 55.5, 45, 44, 42.7, 42.2, 35.3, 18.5, 14.4, 13.4

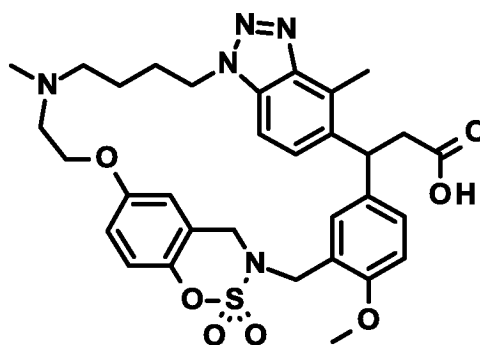
Пример 46b (2*R*,8*R*,19*S*)

HRMS рассчитано для C₃₀H₃₂N₄O₇S: 592.1992; [M+H]⁺ найдено: 593.2051 (δ = -2.3 част. на млн.)

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.67 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.76 (dd, 1 H), 6.68 (brs., 1 H), 5.95 (brs., 1 H), 5.22 (q, 1 H), 5.15 (br., 1 H), 4.94/4.72 (dd+dd, 2 H), 4.91 (br., 1 H), 4.05/3.42 (d+d, 2 H), 3.82/3.6 (d+d, 2 H), 3.26 (br., 1 H), 3.26/2.81 (br+br., 2 H), 2.8 (brs., 3 H), 2.43/2 (br+br., 2 H), 2.31 (s, 3 H), 1.07 (d, 3 H)

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 131.4, 128.4, 128.1, 125.8, 119.9, 118, 109.2, 108.7, 73.1, 64.2, 55.3, 44.9, 44.4, 40.6, 39.7, 31.1, 18.5, 14.2, 13.3

ПРИМЕР 47: [4-Метокси-21,34-диметил-30,30-диоксо-24,29-диокса-30λ⁶-
тиа-1,14,15,16,21-
пентаазагексацикло[23.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{28,32}]пентатриаконта-
3(35),4,6,9(34),10,12,14,25,27,32-декаен-8-ил]уксусная кислота



СТАДИЯ 1: Получение гидрохлорида этил-3-[1-(4-хлорбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метоксифенил}пропаноата

С использованием Общей методики 10, исходя из этил-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метоксифенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (желтая твердая пена, колич.).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.65 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.23 (dd, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 6.72 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 4.82 (t, 1 H), 4.7 (t, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 4.19 (s, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.64 (t, 2 H), 3.14 (d, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 1.99 (m, 2 H), 1.68 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-(1-{4-[бензил(метил)амино]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метоксифенил}пропаноата

К перемешанному раствору гидрохлорида этил 3-[1-(4-хлорбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метоксифенил}пропаноата (1 экв., 1.2 г, 1.9 ммоль) в MeCN (10 мл) *N*-метил-1-фенилметанамин (3 экв., 0.68 г, 5.6 ммоль) добавляли при КТ и смесь нагревали при 80 °С в течение ночи. Сырой продукт очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием водн. 5 мм раствора NH₄HCO₃ -MeCN в качестве элюентов с получением указанного в заголовке соединения в виде твердой пены бежевого цвета (0.82 г, выход 61 %).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 9.63 (s, 1 H), 7.6 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.29-7.18 (m, 5 H), 7.26 (d, 1 H), 7.25 (dd, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 6.7 (dd, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 4.82 (t, 1 H), 4.64 (t, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 4.19 (s, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.37 (s, 2 H), 3.14 (d, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.3 (t, 2 H), 2.01 (s, 3 H), 1.9 (qn, 2 H), 1.41 (qn, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метоксифенил}-3-{4-метил-1-[4-(метиламино)бутил]-1*H*-бензотриазол-5-ил}пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(1-{4-[бензил(метил)амино]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метоксифенил}пропаноата (1 экв., 0.83 г, 1.13 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердая пена белого цвета, 0.4 г, 56% выход).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 7.63 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.24 (dd, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 6.7 (dd, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 4.81 (t, 1 H), 4.64 (t, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 4.2/4.17 (d+d, 2 H), 3.94 (q, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.14 (d, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.42 (t, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.89 (qn, 2 H), 1.33 (qn, 2 H), 1.01 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-[4-метокси-21,34-диметил-30,30-диоксо-24,29-диокса-30 λ^6 -тиа-1,14,15,16,21-пентаазагексацикло [23.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{28,32}]пентатриаконта-3(35),4,6,9(34),10,12,14,25,27,32-декаен-8-ил]ацетата

5 К перемешанному раствору этил 3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метоксифенил}-3-{4-метил-1-[4-(метиламино)бутил]-1*H*-бензотриазол-5-ил]}пропаноата (1 экв., 0.286 г, 0.448 ммоль) в MeCN (6 мл) добавляли при КТ Cs₂CO₃ (5 экв., 0.73 г, 2.24 ммоль) и 1,2-дибромэтан (5 экв., 0.193 мл, 2.24 ммоль), и смесь нагревали при 80 °С в
10 течение 5 ч. Сырой продукт очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием элюентов водн. 5 мм раствора NH₄HCO₃ - MeCN с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (0.045 г, выход 15%).

¹**H-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.63 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H),
15 7.44 (dd, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 7 (dd, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 6.47 (d, 1 H), 4.8 (t, 1 H), 4.76/4.69 (m+m, 2 H), 4.37/3.96 (d+d, 2 H), 4.27/3.92 (d+d, 2 H), 4.12/4.05 (m+m, 2 H), 3.89 (q, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.14/3.07 (dd+dd, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.73/2.7 (m+m, 2 H), 2.59/2.42 (m+m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 1.96 (qn, 2 H), 1.63 (m, 2 H), 0.98 (t, 3 H)

20 **СТАДИЯ 5: Получение ПРИМЕРА 47**

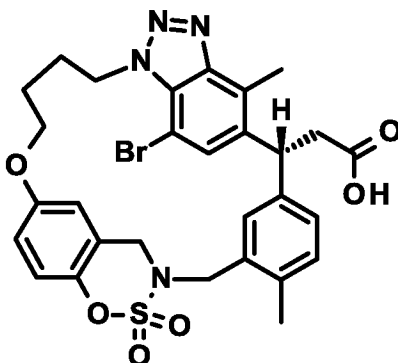
С использованием Общей методики 12, исходя из этил [4-метокси-21,34-диметил-30,30-диоксо-24,29-диокса-30 λ^6 -тиа-1,14,15,16,21-пентаазагексацикло [23.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{28,32}]пентатриаконта-3(35),4,6,9(34),10,12,14,25,27,32-декаен-8-ил]ацетата (1 экв., 41 мг, 0.0617 ммоль) в качестве реагента, было
25 получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 35 мг, выход 89%).

HRMS рассчитано для C₃₂H₃₇N₅O₇S: 635.2414; [M+H]⁺ найдено = 636.2479 (δ = -1.2 част. на млн.)

¹**H-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн. 12.42 (brs, 1 H), 7.64 (d, 1 H),
30 7.54 (d, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 7 (dd, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 4.78 (t, 1 H), 4.76/4.7 (m+m, 2 H), 4.36/3.97 (d+d, 2 H), 4.27/3.91 (d+d, 2 H), 4.13/4.05 (m+m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.03/2.98 (dd+dd, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.74/2.69 (m+m, 2 H), 2.6/2.43 (m+m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.96 (m, 2 H), 1.63 (m, 2 H)

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 131.2, 130.9, 126.8, 119.1, 114.5, 114.4, 111.7, 108, 66.7, 56.6, 56.2, 56.2, 48.6, 48.6, 47.5, 42.6, 41, 41, 27.3, 23.4, 13.3

ПРИМЕР 48: [(8*R*)-11-Бром-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



СТАДИЯ 1: Получение этил-[(8*R*)-11-бром-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

К перемешанному раствору этил [(8*R*)-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв., 1.47 г, 2.49 ммоль) в нитрометане (15 мл) добавляли при КТ пероксимоносульфат калия (3 экв., 3.595 г, 7.466 ммоль) и бромид калия (0.77 экв., 0.23 г, 1.93 ммоль), затем смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 дней. Реакционную смесь ресуспендировали в EtOAc (150 мл) и органический слой промывали с 10% водн. раствором Na₂S₂O₃ (150 мл). Органический слой сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc градиентного элюирования с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (0.63 г, 38% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.63 (s, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.81 (dd, 1 H), 6.5 (d, 1 H), 5.73 (d, 1 H), 5.18/4.82 (dm+m, 2 H), 4.74 (m, 1 H), 4.27/3.83 (d+d, 2 H), 4.04/3.76 (d+d, 2 H), 3.95 (m, 2 H),

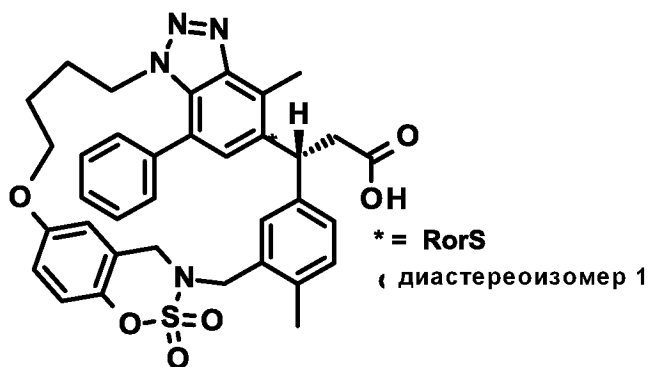
3.58/3.12 (dt+m, 2 H), 3.11 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.27/2.17 (m+m, 2 H), 1.91/1.68 (m+m, 2 H), 1.03 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение ПРИМЕРА 48

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [(8*R*)-11-бром-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв., 308 мг, 0.46 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 144 мг, 49% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.28 (brs, 1 H), 7.6 (s, 1 H), 7.5 (dd, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.81 (dd, 1 H), 6.49 (d, 1 H), 5.73 (d, 1 H), 5.19/4.82 (m+m, 2 H), 4.82 (t, 1 H), 4.26/3.84 (d+d, 2 H), 4.03/3.77 (d+d, 2 H), 3.58/3.13 (m+m, 2 H), 3 (d, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.27/2.18 (m+m, 2 H), 1.91/1.69 (qn+qn, 2 H)

ПРИМЕР 49: [(8*R*)-4,31-Диметил-27,27-диоксо-11-фенил-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



СТАДИЯ 1: Получение этил-[(8*R*)-4,31-диметил-27,27-диоксо-11-фенил-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетат

Смесь этил [(8*R*)-11-бром-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв., 300 г, 0.448 ммоль), фенилбороновую кислоту (3 экв., 164 мг, 1.344 ммоль), Cs₂CO₃ (3 экв., 438 мг,

1.344 ммоль), A^{ta}phos.PdCl₂ катализатор (0.1 экв., 20 мг, 0.0448 ммоль), ТГФ (4 мл) и воду (4 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 100 °С в течение 1 ч в атмосфере азота. Затем смесь охлаждали, слои разделяли, водн. слой экстрагировали посредством еще 2x5 мл EtOAc. Объединенный органический
 5 слой сушили над MgSO₄, выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт содержит смесь из 2 атропоизомеров (соотношение: 94:6). Остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием элюентов водн. 5 мм раствора NH₄HCO₃ -MeCN с получением указанного в заголовке соединения ас а твердое вещество белого цвета (диастереомер 1, 232 мг, выход
 10 78%).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.49 (dd, 1 H), 7.47 (t, 1 H), 7.45 (t, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.21 (br., 2 H), 7.08 (d, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 6.8 (dd, 1 H), 5.82 (d, 1 H), 4.79 (t, 1 H), 4.77/4.32 (dd+dt, 2 H), 4.39/3.95 (d+d, 2 H), 4.13/3.83 (d+d, 2 H), 3.86 (q, 2 H), 3.35/2.95 (m+m, 2 H), 3.06 (d, 2 H), 2.72 (s,
 15 3 H), 2.35 (s, 3 H), 1.43/1.1 (m+m, 2 H), 1.35/1.1 (m+m, 2 H), 0.9 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение ПРИМЕРА 49

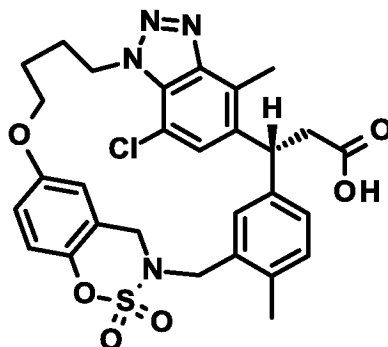
С использованием Общей методики 12, исходя из этил [(8*R*)-4,31-диметил-27,27-диоксо-11-фенил-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло
 [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-
 20 8-ил]ацетата (1 экв., 228 мг, 0.342 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 193 мг, 88% выход).

HRMS рассчитано для C₃₅H₃₄N₄O₆S: 638.2199; [M+H]⁺ найдено: 639.2263 (δ = -1.4 част. на млн.)

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.11 (brs, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.47 (t, 1 H), 7.45 (t, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.22 (br, 2 H), 7.08 (d, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 5.83 (d, 1 H), 4.77/4.33 (m+m, 2 H), 4.77 (t, 1 H), 4.38/3.97 (d+d, 2 H), 4.12/3.85 (d+d, 2 H), 3.34/2.97 (m+m, 2 H), 2.96 (d, 2 H), 2.73 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 1.43/1.08 (m+m, 2 H), 1.34/1.08 (m+m, 2 H)

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 173.1, 155.9, 147.3, 144.4, 141.7, 137.8, 136.8, 136.4, 132, 131.3, 131.3, 129.3, 129, 128.8, 128.6, 127.9, 127, 123.8, 119.6, 117.8, 117.1, 110.2, 67.4, 52.4, 50.5, 48.8, 41.6, 41.2, 25.6, 24.1, 18.6, 13.3

ПРИМЕР 50: [(8*R*)-11-Хлор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



5

СТАДИЯ 1: Получение этил-[(8*R*)-11-хлор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]

10 дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата и

этил [(8*R*)-11,30-дихлор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата и

15 этил [(8*R*)-11,23-дихлор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

К перемешанному раствору этил [(8*R*)-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв., 0.5 г, 20 0.846 ммоль) в нитрометане (10 мл) добавляли при КТ пероксимоносульфат калия (3 экв., 1.223 г, 2.54 ммоль) и хлорид калия (1.5 экв., 95 мг, 1.269 ммоль), затем смесь перемешивали при 60 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь растворяли с DCM (20 мл) и органический слой промывали водой (20 мл). Органический слой сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали 25 при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием элюентов водн. 5 мм раствор HCOOH -MeCN, чтобы получить 3 указанные в заголовке соединения:

Этил [(8*R*)-11-хлор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-
1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-
3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетат (61 мг, 12 % выход),

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.52 (s, 1 H), 7.49 (dd, 1 H),
5 7.3 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.82 (dd, 1 H), 6.53 (d, 1 H), 5.76 (d, 1 H), 5.1/4.89 (m+m, 2
H), 4.75 (t, 1 H), 4.3/3.83 (d+d, 2 H), 4.05/3.76 (d+d, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.61/3.17
(t+t, 2 H), 3.12 (dd, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.22/2.14 (m, 2 H), 1.9/1.67 (m,
2 H), 1.03 (t, 3 H)

10 Этил [(8*R*)-11,30-дихлор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-
1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-
3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетат (74 мг),

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.48 (dd, 1 H), 7.34 (s, 1 H),
7.33 (d, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 6.43 (d, 1 H), 5.07/4.85 (dm+m, 2 H), 4.74
(dd, 1 H), 4.27/4 (d+d, 2 H), 4.09/3.87 (d+d, 2 H), 4.04/3.78 (m+m, 2 H), 3.91 (q, 2
15 H), 3.27/3.09 (dd+dd, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.43/2.12 (m+m, 2 H), 2.34 (s, 3 H),
1.74/1.43 (m+m, 2 H), 0.98 (t, 3 H)

Этил [(8*R*)-11,23-дихлор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-
1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-
3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетат (42 мг).

20 ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.57 (s, 1 H), 7.48 (dd, 1 H),
7.36 (s, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 6.66 (d, 1 H), 6.02 (s, 1 H), 5.09/4.93 (m+m, 2 H), 4.73
(t, 1 H), 4.44/3.78 (d+d, 2 H), 4.09/3.65 (d+d, 2 H), 3.97/3.93 (m+m, 2 H), 3.6/3.04
(m+m, 2 H), 3.15/3.04 (dd+dd, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.28/2.08 (m+m, 2
H), 1.9/1.67 (m+m, 2 H), 1.03 (t, 3 H)

25 СТАДИЯ 2: Получение ПРИМЕРА 50

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [(8*R*)-11-хлор-4,31-
диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-1,14,15,16-тетраазагексацикло
[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-
8-ил]ацетата (1 экв., 54 мг, 0.086 ммоль) в качестве реагента, было получено
30 указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 26 мг, 50%
выход).

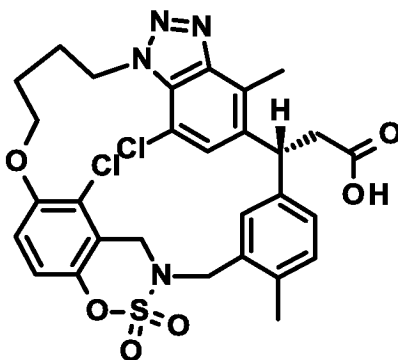
HRMS рассчитано для C₂₉H₂₉ClN₄O₆S: 596.1496; [M+H]⁺ найдено: 597.156
(δ = -1.5 част. на млн.)

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.5 (dd, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.81 (dd, 1 H), 6.5 (d, 1 H), 5.74 (d, 1 H), 5.09/4.87 (m+m, 2 H), 4.72 (t, 1 H), 4.28/3.83 (d+d, 2 H), 4.04/3.76 (d+d, 2 H), 3.6/3.17 (dm+dm, 2 H), 3.02/2.98 (dd+dd, 2 H), 2.6 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.22/2.15 (m+m, 2 H), 1.9/1.68 (m+m, 2 H)

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 131.4, 131.1, 129, 127.6, 119.5, 117.1, 111.3, 67.9, 51.9, 50, 48.7, 41.6, 40.8, 26.5, 26.3, 18.5, 13.3

ПРИМЕР 51: [(8*R*)-11,30-Дихлор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-

тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



С использованием Общей методики 12, исходя из этил [(8*R*)-11,30-дихлор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}] дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв., 69 мг, 0.1046 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 57 мг, 86% выход).

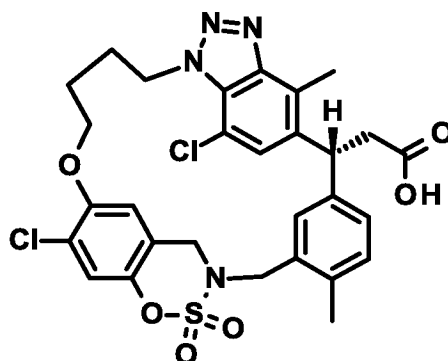
HRMS рассчитано для C₂₉H₂₈Cl₂N₄O₆S: 630.1107; [M+H]⁺ найдено: 631.1179 (δ = -0.1 част. на млн.)

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.49 (dd, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.3 (s, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 6.43 (d, 1 H), 5.07/4.85 (dm+m, 2 H), 4.72 (t, 1 H), 4.27/4 (d+d, 2 H), 4.09/3.87 (d+d, 2 H), 4.03/3.76 (m+m, 2 H), 3.17/2.96 (dd+dd, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.44/2.13 (m+m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.74/1.45 (m+m, 2 H)

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 131.5, 131.5, 127.7, 127.6, 117.6, 117.6, 70.3, 52.6, 49.9, 47.4, 40.3, 39.8, 27.2, 26.7, 18.5, 13.2

ПРИМЕР 52: [(8*R*)-11,23-Дихлор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-

5 тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



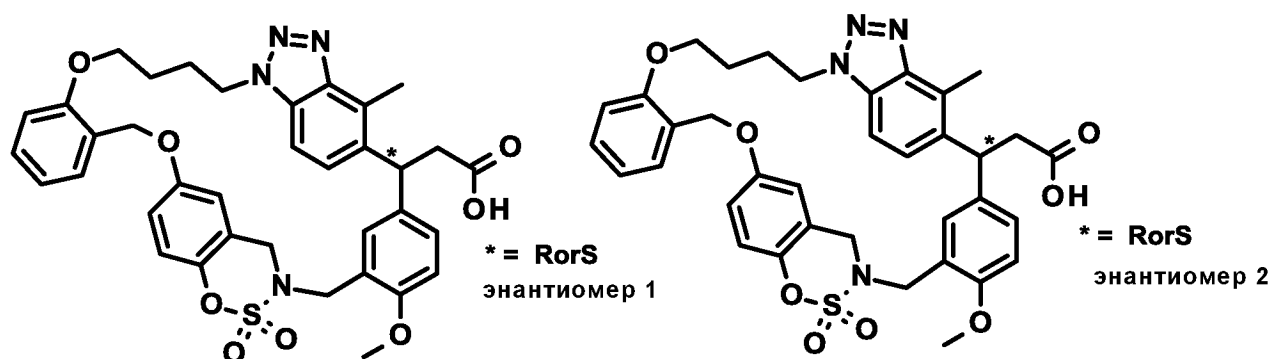
10 С использованием Общей методики 12, исходя из этил [(8*R*)-11,23-дихлор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв., 38 мг, 0.0576 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 23 мг, 63% выход).

15 **HRMS** рассчитано для C₂₉H₂₈Cl₂N₄O₆S: 630.1107; [M+H]⁺ найдено: 631.1173 (δ = -1.0 част. на млн.)

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 7.55 (s, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 6.64 (d, 1 H), 6.01 (s, 1 H), 5.09/4.93 (m+m, 2 H), 4.71 (t, 1 H), 4.43/3.78 (d+d, 2 H), 4.09/3.66 (d+d, 2 H), 3.6/3.04 (m+m, 2 H), 3.04/2.94 (dd+dd, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.28/2.08 (m+m, 2 H), 1.9/1.66 (m+m, 2 H)

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 151.4, 131.3, 131.1, 129.3, 127.5, 120, 111.4, 68.5, 52, 49.8, 48.7, 41.9, 40.8, 26.2, 26, 18.5, 13.4

ПРИМЕР 53: [4-Метокси-39-метил-35,35-диоксо-21,29,34-триокса-35λ⁶-
 тиа-1,14,15,16-тетраазагептацикло[28.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{22,27}.0^{33,37}]тетраконта-
 3(40),4,6,9(39),10,12,14,22,24,26,30,32,37-тридекаен-8-ил]уксусная кислота



5

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-{1-[4-(2-формилфенокси)бутил]-4-метил-
 1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-
 бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метоксифенил}пропаноата

Этил 3-[1-(4-хлорбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-
 2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-
 метоксифенил}пропаноат гидрохлорид (1 экв., 0.5 г, 0.78 ммоль) растворяли в
 сухом DMF (8 мл) и добавляли 2-гидроксibenзальдегид (24 экв., 2 мл, 19 ммоль)
 с последующим добавлением Cs₂CO₃ (0.50 г, 1.5 ммоль). Реакционную смесь
 перемешивали при 120°C в течение 1 ч. в атмосфере N₂. Через 1 ч. добавляли
 еще 0,5 г (1,5 ммоль) Cs₂CO₃ и смесь перемешивали в течение еще 2 ч. при
 120°C. Смесь охлаждали до КТ, выливали на лед и экстрагировали посредством
 DCM. Собранный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и
 выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали нормально-
 фазовой хроматографией на силикагеле с использованием DCM-МеОН (от 100:0
 до 97.5:2.5) в качестве элюентов, что давало 0,426 г (выход 75%) указанного в
 заголовке соединения в виде светло-коричневого пенистого вещества.

¹**H-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 10.32 (s, 1 H), 9.62 (s, 1 H),
 7.66 (d, 1 H), 7.66 (dd, 1 H), 7.6 (ddd, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.23 (dd, 1
 H), 7.16 (d, 1 H), 7.04 (t, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 6.7 (dd, 1 H), 6.58 (d, 1
 H), 4.81 (t, 1 H), 4.75 (t, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 4.21/4.17 (d+d, 2 H), 4.13 (t, 2 H), 3.94
 (q, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.14 (d, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.1 (m, 2 H), 1.74 (m, 2 H), 1.01
 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метоксифенил}-3-(1-{4-[2-(гидроксиметил)фенокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

5 Этил 3-{1-[4-(2-формилфенокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метоксифенил}пропаноат (1 экв., 0.350 г, 0.480 ммоль) растворяли в EtOH (2 мл) и добавляли боргидрид натрия (2.75 экв., 50 мг, 1.322 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь выливали в дробленый лед и
10 выпаривали при пониженном давлении. Остаток разделяли между водой и EtOAc, фазы были разделены и водн. фазу экстрагировали посредством дополнительных порций EtOAc. Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали до целита. Сырой продукт очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием DCM-MeOH (от 100:0 до 95.2:4.8) в качестве элюента, с получением 0.33 г (94%
15 выход) указанного в заголовке соединения в виде пенистого материала не совсем белого цвета.

¹**H-ЯМР** (500 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 9.62 (s, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.23 (dd, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 6.9 (t, 1 H),
20 6.89 (d, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 6.71 (dd, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 4.94 (t, 1 H), 4.82 (t, 1 H), 4.73 (t, 2 H), 4.6 (d, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 4.19 (s, 2 H), 3.96 (t, 2 H), 3.94 (q, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.15 (d, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.06 (m, 2 H), 1.68 (m, 2 H), 1.01 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-(1-{4-[2-(хлорметил)фенокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метоксифенил}пропаноата

 Этил 3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метоксифенил}-3-(1-{4-[2-(гидроксиметил)фенокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноат (1 экв., 0.330 г, 0.452 ммоль) растворяли в
30 сухом DCM (2 мл) и смесь охлаждали до 0°C. Добавляли тионилхлорид (70 мкл, 0.95965 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. После завершения реакции летучие вещества выпаривали досуха, избыток реагента удаляли выпариванием DCM из остатка. Сушка сырого продукта в

высоком вакууме при КТ обеспечила 0.441 г (колич.) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого пенистого материала.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.66 (brs, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.35 (dm, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.23 (dd, 1 H), 6.97 (dm, 1 H), 6.9 (m, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 6.71 (dd, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 4.82 (t, 1 H), 4.75 (t, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 4.19 (s, 2 H), 4.04 (t, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.15 (d, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.1 (m, 2 H), 1.71 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-[4-метокси-39-метил-35,35-диоксо-21,29,34-триокса-35λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагептацикло

[28.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{22,27}.0^{33,37}

]тетраконта-3(40),4,6,9(39),10,12,14,22,24,26,30,32,37-тридекаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-(1-{4-[2-(хлорметил)фенокси]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-

метоксифенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 48% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.67 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.44 (dd, 1 H), 7.34 (dd, 1 H), 7.29 (td, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 7 (dd, 1 H), 6.95 (t, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 6.77 (d, 1 H), 6.64 (d, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 4.81 (t, 1 H), 4.77 (t, 2 H), 4.41/4.34 (d+d, 2 H), 4.3/4.2 (d+d, 2 H), 4.13/4.06 (m+m, 2 H), 3.91 (qd, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.2/3.15 (dd+dd, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 2.21/2.02 (m+m, 2 H), 1.84 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение ПРИМЕРА 53

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [4-метокси-39-метил-35,35-диоксо-21,29,34-триокса-35λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагептацикло [28.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{22,27}.0^{33,37}]тетраконта-(40),4,6,9(39),10,12,14,22,24,26,30,32,37-тридекаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (80% выход).

Энантиочистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 53а (E1)

HRMS рассчитано для C₃₆H₃₆N₄O₈S: 684.2254; [M+H]⁺ найдено: 685.2315 (δ = -1.7 част. на млн.)

Пример 53b (E2)

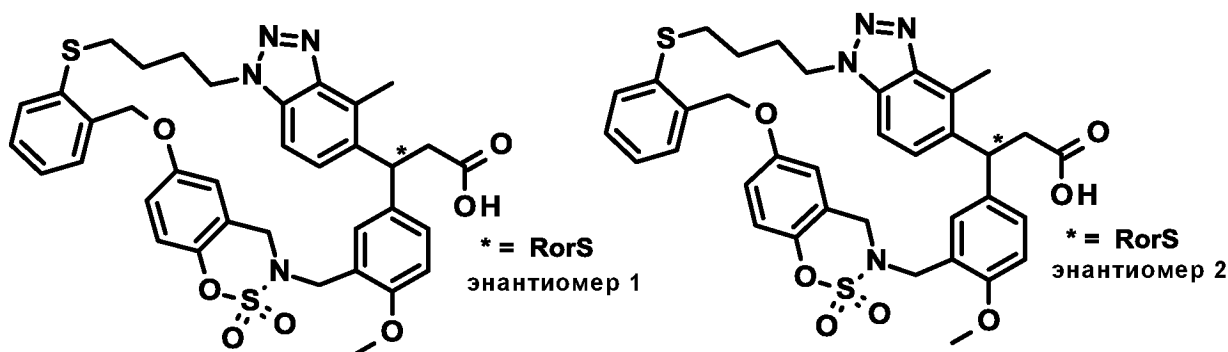
HRMS рассчитано для $C_{36}H_{36}N_4O_8S$: 684.2254; $[M+H]^+$ найдено: 685.2317 (δ = -1.4 част. на млн.)

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 7.67 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.34 (dd, 1 H), 7.29 (t, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 7 (dd, 1 H), 6.95 (t, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 6.63 (d, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 4.79 (t, 1 H), 4.77 (t, 2 H), 4.4/4.33 (d+d, 2 H), 4.3/4.2 (d+d, 2 H), 4.14/4.06 (m+m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.09/3.05 (dd+dd, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 2.21/2.03 (m+m, 2 H), 1.84 (qn, 2 H)

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 173.2, 156.4, 156.3, 155.6, 146.4, 144.6, 137.7, 136.1, 131.5, 130.1, 129.7, 129.3, 129.1, 127, 126.6, 124.8, 121.9, 120.7, 119, 118.2, 116.3, 112.9, 111.9, 111.5, 108.2, 67.5, 65.1, 56.1, 49.8, 48.5, 48.1, 40.8, 40.4, 27.1, 26.4, 13.3

ПРИМЕР 54: [4-Метокси-39-метил-35,35-диоксо-29,34-диокса-21,35 λ^6 -дитиа-1,14,15,16-

тетраазагептацикло[28.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{22,27}.0^{33,37}]тетраконта-3(40),4,6,9(39),10,12,14,22,24,26,30,32,37-тридекаен-8-ил]уксусная кислота



СТАДИЯ 1: Получение этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метоксифенил}-3-[1-(4-{2-(гидроксиметил)фенил]сульфанил}бутил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]пропаноата

Этил 3-[1-(4-хлорбутил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метоксифенил}пропаноат (1 экв., 1 г, 1.55 ммоль) и (2-сульфанилфенил)метанол (1.2 экв., 262 мг, 1.87 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл) и добавляли K_2CO_3 (2 экв., 430 мг, 3.11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. После завершения реакции, смесь выливали в 10 мл воды и экстрагировали

посредством 2х30 мл DCM. Органический слой отделяли и сушили над MgSO₄. После фильтрации маточный раствор выпаривали досуха, чтобы получить кристаллический продукт желтого цвета (1.15 г, выход 99%).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.63 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.41 (dm, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.23 (dd, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.15 (td, 1 H), 7.12 (td, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 6.7 (dd, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 4.82 (t, 1 H), 4.67 (t, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 4.21/4.17 (d+d, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.15 (d, 2 H), 2.94 (t, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.01/1.51 (m+m, 4 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-[1-(4-{[2-(хлорметил)фенил]сульфанил}

бутил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метоксифенил}пропаноата

С использованием Общей методики 10, исходя из этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метоксифенил}-3-[1-(4-{[2-(гидроксиметил)фенил]сульфанил}бутил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (98% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.62 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.39 (dd, 1 H), 7.34 (dd, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.24 (td, 1 H), 7.23 (dd, 1 H), 7.16 (td, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 6.71 (dd, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 4.82 (t, 1 H), 4.74/4.7 (d+d, 2 H), 4.67 (t, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 4.21/4.17 (d+d, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.15 (d, 2 H), 3 (t, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.01/1.51 (m+m, 4 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-[4-метокси-39-метил-35,35-диоксо-29,34-диокса-21,35λ⁶-дитиа-1,14,15,16-тетраазагептацикло

[28.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{22,27}.0^{33,37}]тетраконта-3(40),4,6,9(39),10,12,14,22,24,26,30,32,37-тридекаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(4-{[2-(хлорметил)фенил]сульфанил}бутил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метоксифенил}пропаноат (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (желтые кристаллы, 21% выход).

Энантиочистые конечные промежуточные продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.58 (d, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.38 (t, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.34 (dd, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.74 (d, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 4.99/4.92 (d+d, 2 H), 4.82 (t, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.47/4.4 (d+d, 2 H), 4.34/4.26 (d+d, 2 H), 3.9 (qd, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.16/3.07 (m+m, 2 H), 3.14 (m, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 2.04/1.9 (m+m, 2 H), 1.62 (m, 2 H), 0.99 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение ПРИМЕРА 54

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [4-метокси-39-метил-35,35-диоксо-29,34-диокса-21,35λ⁶-дитиа-1,14,15,16-тетраазагептацикло [28.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{22,27}.0^{33,37}] тетраконта-3(40),4,6,9(39),10,12,14,22,24,26,30,32,37-тридекаен-8-ил]ацетат E1 (1 экв.) или E2 (1 экв.) в качестве реагентов, были получены указанные в заголовке соединения (18% - 73% выходы соответственно).

Пример 54a (E1)

HRMS рассчитано для C₃₆H₃₆N₄O₇S₂: 700.2025; [M+H]⁺ найдено: 701.2100 (δ = 0.3 част. на млн.)

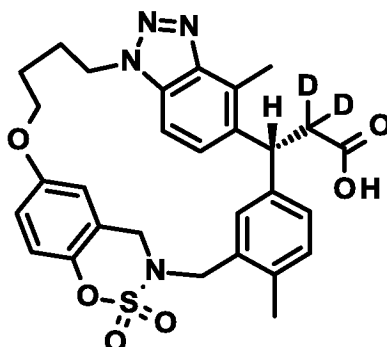
Пример 54b (E2)

HRMS рассчитано для C₃₆H₃₆N₄O₇S₂: 700.2025; [M+H]⁺ найдено: 701.2101 (δ = 0.4 част. на млн.)

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.57 (d, 1 H), 7.53-7.21 (m, 4 H), 7.49 (d, 1 H), 7.33 (dd, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.76 (d, 1 H), 6.71 (d, 1 H), 4.98/4.91 (d+d, 2 H), 4.81 (t, 1 H), 4.64 (t, 2 H), 4.46/4.39 (d+d, 2 H), 4.33/4.26 (d+d, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.16/3.06 (m+m, 2 H), 2.97 (d, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 2.04/1.9 (m+m, 2 H), 1.61 (m, 2 H)

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 130.3, 129.5, 127.2, 119, 116.4, 112.7, 111.4, 107.9, 68.4, 56, 49.9, 48.6, 47.4, 41.4, 41.1, 32.4, 28.5, 25.1, 13.4

ПРИМЕР 55а: [(8*R*)-4,31-Диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил](²H₂)уксусная кислота



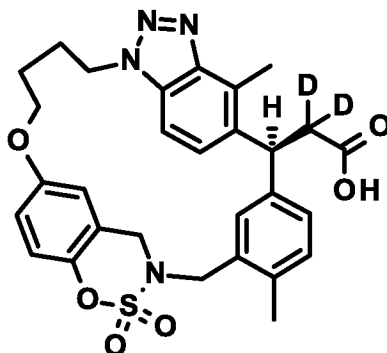
5 К перемешанному раствору этил [(8*R*)-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв., 100 мг, 0.1693 ммоль) в метаноле-*d*₄ (тетрадейтеро-метанол, (²H₃)метан(²H)ол) (2 мл) NaH (60% в минеральном масле, 10 экв., 68 мг, 1.6936 ммоль) добавляли
10 медленно при КТ. Затем смесь перемешивали в течение 5 мин, реакционный сосуд закрывали и смесь перемешивали при 65 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь нейтрализовали посредством 2 мл 1М водн. HCl раствор, белый осадок отфильтровывали, промывали посредством 2х 5 мл вода, сушили в вакууме. Сырой продукт очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с
15 использованием водн. 5 мм HCOOH раствор-MeCN в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (твердое вещество бежевого цвета, 82 мг, 86% выход).

HRMS рассчитано для C₂₉D₂H₂₈N₄O₆S: 564.2012; [M+H]⁺ найдено: 565.2086 (δ = 0.3 част. на млн.)

20 **¹H-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 12.19 (br., 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 5.85 (d, 1 H), 4.77 (m, 2 H), 4.74 (s, 1 H), 4.13/3.94 (d+d, 2 H), 3.99/3.84 (d+d, 2 H), 3.64/3.42 (m+m, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.21/2.06 (m+m, 2 H), 1.82/1.62 (m+m, 2 H)

25 **¹³C-ЯМР** (125 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 173.3, 131.3, 131.3, 128.6, 127.3, 119.5, 117.5, 111.2, 108, 67.8, 51.9, 48.8, 48.2, 41.6, 40.1, 26.7, 25.5, 18.5, 13.4

ПРИМЕР 55b: [(8*S*)-4,31-Диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-
 тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-
 3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил](²H₂)уксусная кислота



5

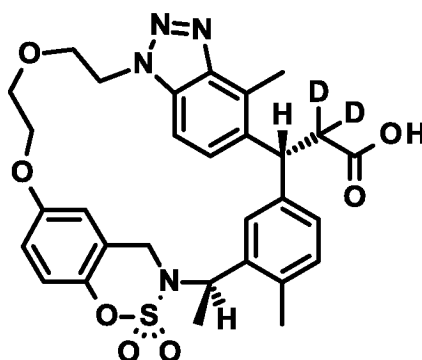
К перемешанному раствору этил [(8*R*)-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-
 диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]
 дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв., 200 мг,
 0.338 ммоль) в метанол-*d*4 (тетрадейтеро-метанол, (²H₃)метан(²H)ол) (4 мл) NaH
 10 (60% в минеральном масле, 10 экв., 135 мг, 3.38 ммоль) добавляли при КТ
 медленно. Затем смесь перемешивали в течение 5 мин., реакционный сосуд
 закрывали и смесь перемешивали при 65 °С в течение ночи. Реакционную смесь
 нейтрализовали посредством 2 мл 1М водн. HCl раствор, белый осадок
 отфильтровывали, промывали посредством 2х 5 мл вода, сушили в вакууме.
 15 Сырой продукт очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с
 использованием водн. 5 мм HCOOH раствор-MeCN в качестве элюента с
 получением указанного в заголовке соединения (твердое вещество белого цвета,
 82 мг, 43% выход).

HRMS рассчитано для C₂₉D₂H₂₈N₄O₆S: 564.2012; [M+H]⁺ найдено: 565.2081
 20 (δ = -0.6 част. на млн.)

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*6) δ част. на млн.: 12.19 (br., 1 H), 7.68 (d, 1 H),
 7.49 (dd, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.54 (d, 1
 H), 5.85 (d, 1 H), 4.77 (m, 2 H), 4.74 (s, 1 H), 4.13/3.94 (d+d, 2 H), 3.99/3.84 (d+d, 2
 H), 3.64/3.42 (m+m, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.21/2.06 (m+m, 2 H),
 25 1.82/1.62 (m+m, 2 H)

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 173.3, 131.3, 131.3, 128.6, 127.3, 119.5, 117.5, 111.2, 108, 67.8, 51.9, 48.8, 48.2, 41.6, 40.1, 26.7, 25.5, 18.5, 13.4

ПРИМЕР 56: [(2*R*,8*R*)-2,4,32-Триметил-28,28-диоксо-19,22,27-триокса-28λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил](²H₂)уксусная кислота



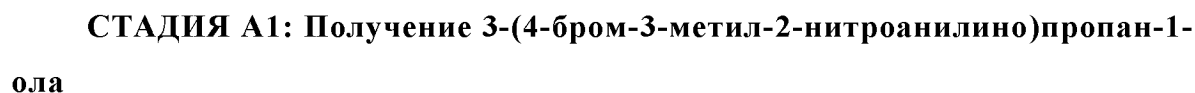
К перемешанному раствору этил-[(2*R*,8*R*)-2,4,32-триметил-28,28-диоксо-19,22,27-триокса-28λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]ацетата (1 экв., 150 мг, 0.2417 ммоль) в метаноле-*d*₄ (тетрадейтеро-метанол, (²H₃)метан(²H)ол) (3 мл) медленно при КТ добавляли NaH (60% в минеральном масле, 10 экв., 97 мг, 2.417 ммоль). Затем смесь перемешивали в течение 5 мин, реакционный сосуд закрывали и смесь перемешивали при 65 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь нейтрализовали посредством 2.5 мл 1М водн. раствора HCl, белый осадок отфильтровывали, промывали посредством 2x5 мл вода, сушили в вакууме. Сырой продукт очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием водн. 5 мм HCOOH раствор-MeCN в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (твердое вещество бежевого цвета, 82 мг, 86%)

HRMS рассчитано для C₃₀D₂H₃₀N₄O₇S: 594.2117; [M+H]⁺ найдено: 595.2192 (δ = 0.3 част. на млн.)

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.23 (brs, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.46 (dd, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.9 (d, 1 H), 6.8 (dd, 1 H),

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 173.4, 155.5, 146.5, 145,
141.5, 137.7, 135.9, 135.5, 132.3, 131.6, 128.3, 127.9, 127, 126.6, 120, 119, 115.4,
114.1, 108.6, 69.3, 69.1, 68.5, 55.4, 48.8, 45.1, 41.1, 39.4, 18.6, 15.6, 13.4

10



20

СТАДИЯ А2: Получение 3-(2-амино-4-бром-3-метиланилино)пропан-1-

К перемешанному раствору 3-(4-бром-3-метил-2-нитроанилино)пропан-1-ола (1 экв., 104 г, 360 ммоль) в EtOH (1000 мл) и воды (200 мл), добавляли

NH_4Cl (5 экв., 97.2 г, 1800 ммоль) и порошок железа (5 экв., 100.8 г, 1800 ммоль), и смесь нагревали при 90°C в течение ночи. После завершения реакции, смесь охлаждали до КТ и фильтровали через прокладку целита. Фильтрат выпаривали до получения воды и экстрагировали посредством EtOAc.

5 Органический слой отделяли и сушили над Na_2SO_4 . Фильтрация и выпаривание маточного раствора дали сырой продукт, который очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием EtOAc-петролейного эфира (от 0:100 до 50:50%) в качестве элюента (80 г, 86% выход).

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ част. на млн.: 6.71 (d, 1 H), 6.26 (d, 1 H),
10 4.58 (br, 3 H), 4.48 (br, 1 H), 3.52 (q, 2 H), 3.04 (q, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.73 (m, 2 H)

СТАДИЯ А3: Получение 3-(5-бром-4-метил-1H-бензотриазол-1-ил)пропан-1-ола

К перемешанному раствору 3-(2-амино-4-бром-3-метиланилино)пропан-1-ола (1 экв., 10 г, 0.038 моль) в ТГФ (150 мл) и AcOH (15 мл), 3-метилбутилнитрит (3 экв., 13.6 г, 0.115 моль) добавляли при КТ. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при КТ. После завершения реакции, смесь выливали в ледяную воду. Экстракция EtOAc, сушка органического слоя над MgSO_4 , фильтрация и выпаривание досуха обеспечила сырой продукт, который очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием EtOAc-петролейного эфира (от 0:100 до 40:60%) с получением указанного в заголовке соединения (4 г, выход 38%).

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ част. на млн.: 7.70 (d, 2 H), 7.68 (d, 2 H),
4.74 (t, 2 H), 4.67 (t, 1 H), 3.40 (q, 2 H), 2.72 (s, 3 H), 2.05 (m, 2 H)

СТАДИЯ А4: Получение этил-(2E)-3-[1-(3-гидроксипропил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]проп-2-еноата

К перемешанному раствору 3-(5-бром-4-метил-1H-бензотриазол-1-ил)пропан-1-ола (1 экв., 8 г, 0.029 моль) в смеси из ТГФ (120 мл) и воды (20 мл) добавляли Na_2CO_3 (2.5 экв., 7.85 г, 0.079 моль) и этил-(2E)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)проп-2-еноат (1.2 экв., 8.04 г, 0.035 моль) и смесь дегазировали с N_2 в течение 30 мин. В конце добавляли $\text{A}^{\text{ta}}\text{phos.PdCl}_2$ катализатор (0.02 экв., 0.52 г, 0.0007 моль) и смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали посредством EtOAc. Органическую фазу сушили и выпаривали.

Полученный сырой продукт очищали путем растирания с Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (12.6 г, 47% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.03 (d, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 6.66 (d, 1 H), 4.75 (t, 2 H), 4.68 (t, 1 H), 4.22 (q, 2 H), 3.39 (q, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 2.04 (m, 2 H), 1.28 (t, 3H)

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-[1-(3-гидроксипропил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]пропаноата

С использованием Общей методики 6, исходя из этил (2E)-3-[1-(3-гидроксипропил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]проп-2-еноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3-{[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил}-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диола (2 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединения (желтая твердая пена, 77% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.58 (d, 1 H), 7.49-7.31 (m, 5 H), 7.49 (d, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 4.85 (t, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.65 (t, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 4.22 (s, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.36 (m, 2 H), 3.19/3.15 (dd+dd, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.99 (m, 2 H), 0.99 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-[1-(3-гидроксипропил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-[1-(3-гидроксипропил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединения (твердая пена белого цвета, 93% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.71 (brs., 1 H), 7.6 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 4.84 (t, 1 H), 4.68 (t, 2 H), 4.67 (br., 1 H), 4.4/4.36 (d+d, 2 H), 4.21/4.17 (d+d, 2 H), 3.94 (q, 2 H), 3.38 (t, 2 H), 3.19/3.15 (dd+dd, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.01 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-[1-(3-хлорпропил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 10, исходя из этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-[1-(3-гидроксипропил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (желтая твердая пена, 97% выход).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.72 (brs., 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 4.84 (t, 1 H), 4.77 (t, 2 H), 4.39/4.35 (d+d, 2 H), 4.21/4.17 (d+d, 2 H), 3.94 (q, 2 H), 3.61 (m, 2 H), 3.19/3.15 (dd+dd, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.34 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-{1-[3-(2-формилфенокси)пропил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата

Этил 3-[1-(3-хлорпропил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноат (1 экв., 0.65 г, 1.1 ммоль) растворяли в сухом N,N-диметилацетамиде (5 мл) и добавляли 2-гидроксибензальдегид (34 экв., 4 мл, 37.536 ммоль) с последующим добавлением Cs₂CO₃ (5.55 экв., 2.0 г, 6.1 ммоль). Раствор нагревали при 120° в течение 2 ч. Сырой продукт очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием DCM-МеОН (от 100:0 до 95:5) в качестве элюентов, что давало 0.49 г (66% выход) указанного в заголовке соединения в виде светло-оранжевого твердого вещества.

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 10.12 (d, 1 H), 9.7 (brs, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.58 (t, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 7.16 (dd, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 7.1 (d, 1 H), 7.03 (t, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.78 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 4.89 (t, 2 H), 4.82 (t, 1 H), 4.39/4.35 (d+d, 2 H), 4.21/4.16 (d+d, 2 H), 4.11 (t, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.17/3.11 (dd+dd, 2 H), 2.73 (s, 3 H), 2.41 (qn, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-(1-{3-[2-

(гидроксиметил)фенокси]пропил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

Этил 3-{1-[3-(2-формилфенокси)пропил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноат (1 экв., 0.48 г, 0.69 ммоль) растворяли в сухом EtOH (5 мл), и добавляли боргидрид натрия (3.77 экв., 0.10 г, 2.6 ммоль). Раствор перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в колотый лед и концентрировали. Остаток разделяли между водой и EtOAc, фазы были разделены и водн. фазу экстрагировали посредством дополнительных порций EtOAc. Собранные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Сушка остатка в высоком вакууме при КТ обеспечила 0,466 г (97% выход) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого пенистого материала.

¹**H-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.56 (brs, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 7.17 (dd, 1 H), 7.14 (t, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 6.91 (t, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 6.76 (dd, 1 H), 6.56 (d, 1 H), 4.84 (t, 1 H), 4.83 (t, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 4.35 (s, 2 H), 4.2/4.16 (d+d, 2 H), 3.94 (m, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.17/3.13 (dd+dd, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.33 (qn, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 6: Получение этил-[4,38-диметил-34,34-диоксо-20,28,33-триокса-34λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагептацикло[27.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{21,26}.0^{32,36}]нонатриаконта-3(39),4,6,9(38),10,12,14,21,23,25,29,31,36-тридекаен-8-ил]ацетата

Этил 3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-(1-{3-[2-(гидроксиметил)фенокси]пропил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв., 0.66 ммоль, 0.46 г) растворяли в сухом ТГФ (40 мл) и добавляли PPh₃ (3 экв., 0.52 г, 2 ммоль) с последующим добавлением DIAD (3 экв., 0.40 г, 2.0 ммоль) при охлаждении. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1,5 ч. Растворитель выпаривали и сырой продукт очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc (от 100:0 до 30:70) в качестве элюентов, с получением 0.187 г (42% выход) указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого вещества.

Энантиочистые конечные промежуточные продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке. (ee~99.9%)

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 7.63 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.58 (dm, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 7.22 (dd, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.06 (dm, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 4.9/4.82 (m+m, 2 H), 4.85 (t, 1 H), 4.43/4.09 (d+d, 2 H), 4.29/4.02 (d+d, 2 H), 4.18/4.02 (m+m, 2 H), 3.88 (m, 2 H), 3.19/3.11 (dd+dd, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 2.37/2.27 (m+m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 0.96 (t, 3 H)

СТАДИЯ 7: Получение ПРИМЕРА 57

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [4,38-диметил-34,34-диоксо-20,28,33-триокса-34λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагептацикло [27.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{21,26}.0^{32,36}]нонатриаконта-3(39),4,6,9(38),10,12,14,21,23,25,29,31,36-тридекаен-8-ил]ацетат E1 (1 экв.) или E2 (1 экв.) в качестве реагентов, были получены указанные в заголовке соединения (75% - 83% выходы соответственно).

Пример 57a (E1)

HRMS рассчитано для C₃₅H₃₄N₄O₇S: 654.2148; [M+H]⁺ найдено: 655.2224 (δ = 0.5 част. на млн.)

Пример 57b (E2)

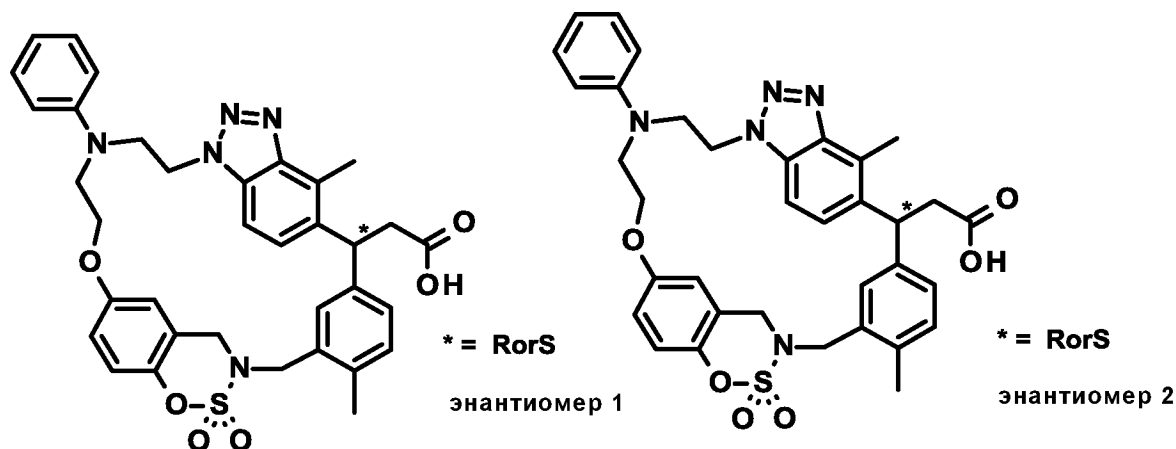
HRMS рассчитано для C₃₅H₃₄N₄O₇S: 654.2148; [M+H]⁺ найдено: 655.2231 (δ = 1.5 част. на млн.)

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 12.07 (brs, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 7.34 (t, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.21 (dd, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 7.02 (t, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 4.9/4.82 (m+m, 2 H), 4.83 (t, 1 H), 4.43/4.1 (d+d, 2 H), 4.28/4.03 (d+d, 2 H), 4.17/4.05 (m+m, 2 H), 3.07/3.03 (dd+dd, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 2.37/2.28 (m+m, 2 H), 2.28 (s, 3 H)

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 173.2, 156.1, 156.1, 146.2, 144.8, 142.2, 137.4, 136.2, 132.4, 131.8, 131.2, 130.1, 129.9, 129.4, 129.3, 127.3, 126.8, 125, 120.9, 119.6, 118.3, 117, 112.4, 111.8, 107.7, 65.4, 64, 51.9, 49.1, 44.3, 41.1, 40.8, 30.1, 18.3, 13.3

ПРИМЕР 58: [4,32-Диметил-28,28-диоксо-19-фенил-22,27-диокса-28λ⁶-тия-1,14,15,16,19-

пентаазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-
3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]уксусная кислота



5 СТАДИЯ А1: Получение 2-(4-бром-3-метил-2-нитроанилино)этан-1-ола

1-Бром-4-фтор-2-метил-3-нитробензол (1 экв., 600 г, 2.56 моль) ресуспендировали в этанолаmine (2.5 экв, 332 г, 5.45 моль) под N₂ при КТ. После нагревания при 95°C в течение 1,5 ч, реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли с DCM. Раствор промывали водой. Органический слой сушили над MgSO₄ и выпаривали досуха, чтобы получить сырой продукт, который очищали путем растирания с петролейного эфира с получением указанного в заголовке соединения (630g, 89% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.59 (d, 1H), 6.79 (d, 1 H), 6.09 (t, 1 H), 4.84 (t, 1 H), 3.54 (q, 2 H), 3.19 (q, 2 H), 2.27 (s, 3 H)

15 СТАДИЯ А2: Получение 2-(2-амино-4-бром-3-метиланилино)этан-1-ола

К перемешанному раствору 2-(4-бром-3-метил-2-нитроанилино)этан-1-ола (1 экв., 630 г, 2.29 моль) в EtOH (500 мл) и воды (100 мл), добавляли NH₄Cl (5 экв., 611 г, 11.45 моль) и цинковый порошок (5 экв., 744 г, 11.45 моль) и смесь нагревали при 95°C в течение 12 ч. После завершения реакции, смесь фильтровали через прокладку целита. Фильтрат выпаривали и остаток перемешивали в течение 3 ч. в 2 л воды. Выпавший в осадок продукт отфильтровывали, сушили и очищали путем растирания с пентаном. (430 г, 77% выход)

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 6.72 (d, 1 H), 6.28 (d, 1 H), 4.67 (t, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.51 (t, 1 H), 3.59 (q, 2 H), 3.06 (q, 2 H), 2.17 (s, 3 H)

СТАДИЯ А3: Получение 2-(5-бром-4-метил-1*H*-бензотриазол-1-ил)этан-1-ола

К перемешанному раствору 2-(2-амино-4-бром-3-метиланилино)этан-1-ола (1 экв., 160 г, 0.652 моль) и тетрафторборной кислоты (2 экв., 160 мл, 1.3 моль) в MeCN (1500 мл), добавляли 3-метилбутилнитрил (1.5 экв., 114.7 г, 0.979 моль) и тетрафторборную кислоту (2 экв., 160 мл, 1.3 моль) в MeCN в течение 2,5 ч. Во время этого процесса внутренняя температура должна оставаться ниже 5°C. После завершения реакции, смесь выливали в ледяную воду, подщелачивали с 10% раствором NaOH и экстрагировали посредством EtOAc. Органический слой сушили над MgSO₄ и выпаривали досуха. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (90 г, 48% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 7.67 (s, 2 H), 4.98 (t, 1 H), 4.74 (t, 2 H), 3.86 (q, 2 H), 2.72 (s, 3 H)

СТАДИЯ А4: Получение этил-(2*E*)-3-[1-(2-гидроксиэтил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]проп-2-еноата

К перемешанному раствору 2-(5-бром-4-метил-1*H*-бензотриазол-1-ил)этан-1-ола (1 экв., 50 г, 0,19 моль) в смеси из ТГФ (450 мл) и воды (50 мл), Na₂CO₃ (2.5 экв., 51.2 г, 0.48 моль) и этил-(2*E*)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)проп-2-еноат (1.2 экв., 53 г, 0.23 моль) добавляли и смесь дегазировали с N₂ в течение 30 мин. Добавляли катализатор A^{ta}phos.PdCl₂ (0.02 экв., 2.76 г, 0.04 моль) и смесь нагревали при 70°C в течение 8 ч. После завершения реакции смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали посредством EtOAc. Органическую фазу сушили и выпаривали. Полученный сырой продукт очищали путем растирания с Et₂O (46 г, 86% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 8.03 (d, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 4,98 (t, 1 H), 4,74 (t, 2 H), 4,22 (q, 2 H), 3.87 (q, 2 H), 2, 82 (s, 3 H), 1.28 (t, 3 H)

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-[1-(2-гидроксиэтил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата

С использованием Общей методики 6, исходя из этил (2*E*)-3-[1-(2-гидроксиэтил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]проп-2-еноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3-{[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил}-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диола (1.3 экв.) в

качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (желтая твердая пена, выход 82%).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.58 (d, 1 H), 7.47 (m, 2 H), 7.47 (d, 1 H), 7.41 (tm, 2 H), 7.35 (tm, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 4.95 (t, 1 H), 4.85 (t, 1 H), 4.64 (t, 2 H), 4.46/4.42 (d+d, 2 H), 4.24/4.2 (d+d, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.81 (q, 2 H), 3.2/3.15 (dd+dd, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.01 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-[1-(2-хлорэтил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата

С использованием Общей методики 10, исходя из этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-[1-(2-гидроксиэтил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердая пена бежевого цвета, 88% выход). Продукт использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.65 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.46 (d, 2 H), 7.44 (t, 2 H), 7.35 (t, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 5.1 (s, 2 H), 4.99 (t, 2 H), 4.85 (t, 1 H), 4.46/4.42 (d+d, 2 H), 4.23/4.2 (d+d, 2 H), 4.12 (t, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.2/3.16 (dd+dd, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 0.98 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(1-{2-[(2-гидроксиэтил)(фенил)амино]этил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

Этил 3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-[1-(2-хлорэтил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноат (1 экв., 1 г, 1.378 ммоль) растворяли в 2-анилиноэтаноле (20 экв., 3.78 г, 27.56 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 130 °С в течение 13 ч. После охлаждения до КТ, смесь растворяли с водой и экстрагировали посредством EtOAc. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха с получением сырого продукта, который очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии на силикагеле с использованием гептан-AcOEt (от 0 до 50:50) в качестве элюента с получением указанного в

заголовке соединения (643 мг, твердое вещество белого цвета, 59% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.48 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.48-7.31 (m, 5 H), 7.22 (d, 1 H), 7.17 (dd, 1 H), 7.15-6.55 (m, 5 H), 7.14 (d, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 5.1 (s, 2 H), 4.84 (t, 1 H), 4.78 (t, 2 H), 4.65 (t, 1 H), 4.46/4.42 (d+d, 2 H), 4.23/4.2 (d+d, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.84 (m, 2 H), 3.36 (m, 2 H), 3.16 (m, 2 H), 3.09 (m, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 0.99 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-(1-{2-[(2-гидроксиэтил)(фенил)амино]этил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

Этил 3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(1-{2-[(2-гидроксиэтил)(фенил)амино]этил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноат (1 экв., 637 мг, 0.806 ммоль) и Pd/C катализатор (230 мг) суспендировали в EtOH (25 мл) и диоксане (5 мл). Смесь гидрировали в реакционном сосуде из нержавеющей стали под давлением 2 бар при КТ в течение 18 часов. Фильтрация через прокладку целита и выпаривание досуха обеспечило сырой продукт, который растирали с Et₂O, затем растворяли в EtOH и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (530 мг, твердое вещество белого цвета, 94% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.7 (s, 1 H), 7.6 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.17 (dd, 1 H), 7.13-6.59 (m, 5 H), 7.13 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 4.83 (t, 1 H), 4.81 (t, 2 H), 4.66 (t, 1 H), 4.4/4.36 (d+d, 2 H), 4.21/4.17 (d+d, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.85 (m, 2 H), 3.38 (q, 2 H), 3.17 (d, 2 H), 3.11 (t, 2 H), 2.74 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-[4,32-диметил-28,28-диоксо-19-фенил-22,27-диокса-28λ⁶-тиа-1,14,15,16,19-пентаазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]ацетата

Этил 3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-(1-{2-[(2-гидроксиэтил)(фенил)амино]этил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноат (1 экв., 248 мг, 0.3540 ммоль) растворяли в ТГФ (50 мл) и добавляли PPh₃ (4 экв., 371 мг, 1.416 ммоль). Смесь охлаждали до ~5 °С и добавляли по каплям DIAD (4 экв., 286 мг, 1.416 ммоль). Смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение

1 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали, сырой продукт очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии на силикагеле с использованием гептан-АсОEt (60:40) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (157 мг, твердое вещество белого цвета, 65% выход).

Энантиоочистые конечные промежуточные продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.67 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.25-6.67 (m, 5 H), 7.07 (d, 1 H), 6.9 (dd, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 6.1 (d, 1 H), 4.89/4.85 (m+m, 2 H), 4.82 (t, 1 H), 4.13 (s, 2 H), 4.13/3.94 (m+m, 2 H), 4.01/3.93 (d+d, 2 H), 3.9 (q, 2 H), 3.8/3.58 (m+m, 2 H), 3.67/3.42 (m+m, 2 H), 3.1/3.03 (dd+dd, 2 H), 2.72 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 0.99 (t, 3 H)

СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 58

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [4,32-диметил-28,28-диоксо-19-фенил-22,27-диокса-28λ⁶-тия-1,14,15,16,19-пентаазагексацикло [21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]ацетат E1 (1 экв.) или E2 (1 экв.) в качестве реагентов, были получены указанные в заголовке соединения (68% - 82% выходы соответственно).

Пример 58a (E1)

HRMS рассчитано для C₃₅H₃₅N₅O₆S: 653.2308; [M+H]⁺ найдено: 654.236 (δ = -3.2 част. на млн.)

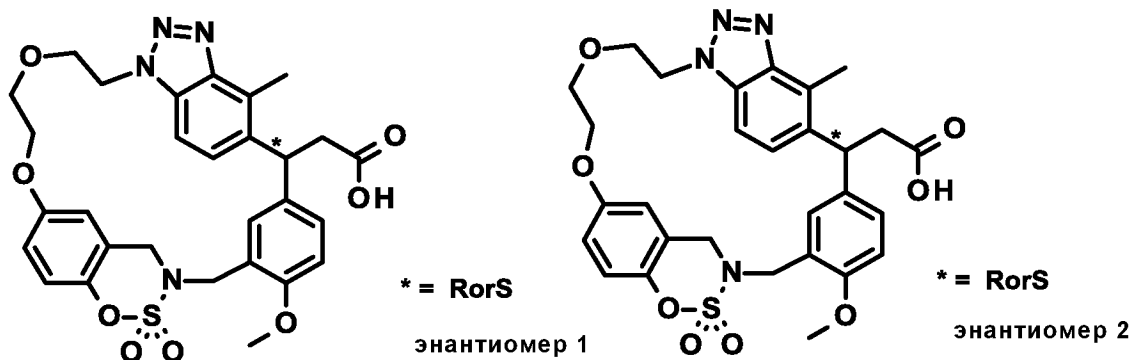
Пример 58b (E2)

HRMS рассчитано для C₃₅H₃₅N₅O₆S: 653.2308; [M+H]⁺ найдено: 654.2359 (δ = -3.3 част. на млн.)

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.13 (brs, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.46 (dd, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.23 (t, 2 H), 7.06 (d, 1 H), 6.89 (dd, 1 H), 6.86 (d, 2 H), 6.84 (d, 1 H), 6.71 (t, 1 H), 6.07 (d, 1 H), 4.88/4.86 (m+m, 2 H), 4.8 (t, 1 H), 4.17/4.09 (d+d, 2 H), 4.15/3.95 (m+m, 2 H), 3.99/3.96 (d+d, 2 H), 3.77/3.55 (m+m, 2 H), 3.65/3.4 (m+m, 2 H), 3.02/2.91 (dd+dd, 2 H), 2.72 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H)

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 173.2, 155.6, 147.9, 146.4, 144.9, 141.8, 137.3, 136.3, 132, 132, 131.6, 131.3, 129.8, 128.5, 127.5, 127.3, 119.5, 117.5, 117.4, 116.4, 113.2, 112.5, 108.1, 66.6, 51.9, 50.6, 49.8, 48.5, 46.2, 41.3, 41, 18.4, 13.4

ПРИМЕР 59: [4-Метокси-32-метил-28,28-диоксо-19,22,27-триокса-28λ⁶-
 тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-
 3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]уксусная кислота



5

СТАДИЯ 1: Получение 6-(бензилокси)-3-[(5-бром-2-метоксифенил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона

С использованием Общей методики 7, исходя из (5-бром-2-метоксифенил)метанола (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (0.77 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (82% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.49 (dd, 1 H), 7.48-7.29 (m, 5 H), 7.45 (d, 1 H), 7.06 (m, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 4.26 (s, 2 H), 3.72 (s, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение 6-(бензилокси)-3-{[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил}-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона

С использованием Общей методики 3, исходя из 6-(бензилокси)-3-[(5-бром-2-метоксифенил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (87% выход) в виде твердого вещества бежевого цвета.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.66 (dd, 1 H), 7.6 (d, 1 H), 7.44 (d, 2 H), 7.4 (t, 2 H), 7.34 (t, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 7.02 (dd, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 4.26 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 1.28 (s, 12 H)

25

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метоксифенил)-3-(1-{2-[2-(бензилокси)

этоксид]этил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

5 С использованием Общей методики 6, исходя из этил (2*E*)-3-(1-{2-[2-(бензилокси)этоксид]этил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3-{[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил}-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диола (1.3 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (52%
10 выход).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.62 (d, 1 H), 7.47-7.14 (m, 12 H), 7.42 (d, 1 H), 6.98 (dd, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 4.81 (m, 2 H), 4.81 (t, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 4.3 (s, 2 H), 4.19 (s, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.88 (t, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 3.51 (m, 2 H), 3.41 (m, 2 H), 3.13/3.09 (dd+dd, 2 H), 2.75
15 (s, 3 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метоксифенил}-3-{1-[2-(2-гидроксиэтоксид)этил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метоксифенил)-3-(1-{2-[2-(бензилокси)этоксид]этил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, колич.).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 9.62 (s, 1 H), 7.64 (d, 1 H),
25 7.48 (d, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.23 (dd, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 6.71 (dd, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 4.82 (t, 1 H), 4.81 (t, 2 H), 4.55 (m, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 4.21/4.17 (d+d, 2 H), 3.94 (q, 2 H), 3.89 (t, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.38 (m, 4 H), 3.14 (m, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 1.02 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение гидрохлорида этил-3-{1-[2-(2-хлорэтоксид)этил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метоксифенил)пропаноата

С использованием Общей методики 10, исходя из этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метоксифенил}-3-{1-[2-(2-гидроксиэтоксид)этил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) в

качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердая пена, 96% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.64 (brs, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.22 (dd, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 6.71 (dd, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 4.83 (t, 2 H), 4.81 (t, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 4.2/4.17 (d+d, 2 H), 3.94 (q, 2 H), 3.93 (t, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.6 (t, 2 H), 3.59 (t, 2 H), 3.14 (d, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 1.02 (t, 3 H)

СТАДИЯ 6: Получение этил-[4-метокси-32-метил-28,28-диоксо-19,22,27-триокса-28λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из гидрохлорида этил-3-{1-[2-(2-хлорэтокс)этил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метоксифенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (59% выход).

Энантиочистые конечные промежуточные продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.71 (d, 1 H), 7.38 (dd, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.82 (dd, 1 H), 6.46 (d, 1 H), 4.86/4.83 (m+m, 2 H), 4.79 (t, 1 H), 4.4/4.23 (d+d, 2 H), 4.18 (s, 2 H), 3.99/3.94 (m+m, 2 H), 3.94 (m, 2 H), 3.89 (m, 2 H), 3.81/3.68 (m+m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.09/3.04 (dd+dd, 2 H), 2.7 (s, 3 H), 0.98 (t, 3 H)

СТАДИЯ 7: Получение ПРИМЕРА 59

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [4-метокси-32-метил-28,28-диоксо-19,22,27-триокса-28λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]ацетат E1 (1 экв.) или E2 (1 экв.) в качестве реагентов, были получены указанные в заголовке соединения (91% - 93% выходы соответственно).

Пример 59а (E1)

HRMS рассчитано для C₂₉H₃₀N₄O₈S: 594.1784; [M+H]⁺ найдено: 595.1843 (δ = -2.4 част. на млн)

Пример 59b (E2)

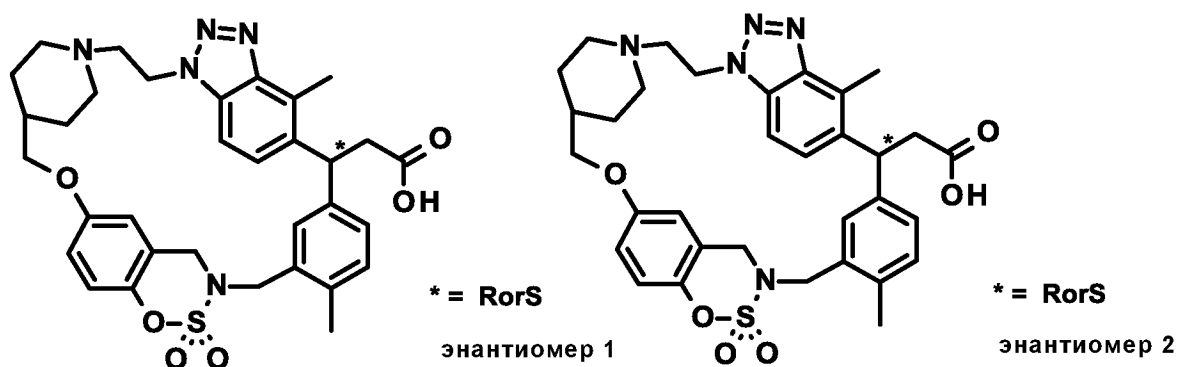
HRMS рассчитано для $C_{29}H_{30}N_4O_8S$: 594.1784; $[M+H]^+$ найдено: 595.1849 (δ = -1.4 част. на млн.)

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 12.05 (brs, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.4 (dd, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 6.82 (dd, 1 H), 6.44 (d, 1 H), 4.84 (m, 2 H), 4.77 (t, 1 H), 4.39/4.22 (d+d, 2 H), 4.18 (s, 2 H), 4/3.95 (m+m, 2 H), 3.94 (m, 2 H), 3.81/3.68 (m+m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 2.96 (d, 2 H), 2.7 (s, 3 H)

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 173.2, 157, 155.6, 146.5, 145.2, 136.7, 135.7, 132.5, 131, 131, 127.1, 126.6, 121.3, 118.7, 118.2, 115, 114.4, 111.8, 109.2, 69.9, 68.6, 68.3, 56.1, 48.9, 48.8, 48.5, 41.3, 41.1, 13.3

ПРИМЕР 60: [4,36-Диметил-30,30-диоксо-24,29-диокса-30 λ^6 -тиа-1,14,15,16,19-

ентаазагептацикло[23.5.3.2^{19,22}.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{28,32}]гептатриаконта-3(37),4,6,9(36),10,12,14,25,27,32-декаен-8-ил]уксусная кислота



СТАДИЯ 1: Получение этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-[1-(2-гидроксиэтил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-[1-(2-гидроксиэтил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 94% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.71 (s, 1 H), 7.6 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 4.96 (t, 1 H), 4.84 (t, 1 H), 4.67 (t, 2 H), 4.41/4.36 (d+d, 2 H), 4.21/4.17 (d+d, 2 H), 3.94 (q, 2 H), 3.84 (q, 2 H), 3.19/3.15 (dd+dd, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.03 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение гидрохлорида этил-3-[1-(2-хлорэтил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 10, исходя из этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-[1-(2-гидроксиэтил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердая пена не совсем белого цвета, 96% выход). Продукт использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.72 (br., 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 5.02 (t, 2 H), 4.84 (t, 1 H), 4.4/4.36 (d+d, 2 H), 4.22/4.17 (d+d, 2 H), 4.15 (t, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.18 (d, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-(1-{2-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]этил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)пропаноата

К перемешанной мсеси гидрохлорида этил-3-[1-(2-хлорэтил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв., 0.8 г, 1.335 ммоль) в ДМФА (8 мл) при КТ добавляли (пиперидин-4-ил)метанол (10 экв., 1.538 г, 13.35 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80 °С и перемешивали при этой температуре в течение 24 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до КТ и ее вводили непосредственно в колонку C18 и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием водн. 5 мм NH₄HCO₃ раствор-MeCN градиентного элюирования с получением указанного в заголовке соединения (393 мг, твердое вещество белого цвета, 43% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.73 (brs, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H),

6.6 (d, 1 H), 4.83 (t, 1 H), 4.74 (t, 2 H), 4.56/0.96 (m+m, 4 H), 4.4/4.35 (d+d, 2 H), 4.37 (brs, 1 H), 4.22/4.17 (d+d, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.17 (d, 2 H), 3.17 (d, 2 H), 2.9/2.85/1.92 (d/d+t, 4 H), 2.77 (t, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.27 (m, 1 H), 0.99 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-[4,36-диметил-30,30-диоксо-24,29-диокса-30λ⁶-тия-1,14,15,16,19-пентаазагептацикло[23.5.3.2^{19,22}.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{28,32}]гептатриаконта-3(37),4,6,9(36),10,12,14,25,27,32-декаен-8-ил]ацетата

Этил 3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-(1-{2-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]этил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноат (1 экв., 287 мг, 0.4237 ммоль) растворяли в ТГФ (60 мл) и добавляли PPh₃ (4 экв., 444 мг, 1.694 ммоль). Смесь охлаждали до ~5 °С и добавляли по каплям DIAD (4 экв., 343 мг, 1.694 ммоль). После нагревания при температуре кипения с обратным холодильником в течение 1,5 ч. растворитель выпаривали, сырой продукт растворяли в ДМФА и смесь вводили непосредственно в колонку C18 и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием водн. 5 мм NH₄HCO₃ раствор-MeCN градиентного элюирования с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 36% выход).

Энантиочистые конечные промежуточные продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

¹**H-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.68 (d, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.42 (dd, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.96 (dd, 1 H), 4.84/4.61 (td+dd, 2 H), 4.8 (t, 1 H), 4.35/4.24 (d+d, 2 H), 4.24/4.12 (d+d, 2 H), 4.07/3.93 (dd+dd, 2 H), 3.88 (q, 2 H), 3.14/2.99 (dd+dd, 2 H), 3.02/2.76 (t+dd, 2 H), 3.01/2.64/2.06/1.72 (dd+t+dd+t, 4 H), 2.67 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.57 (m, 1 H), 1.47/1.42/1.28/1.12 (d+dd+d+dd, 4 H), 0.97 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение ПРИМЕРА 60

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [4,36-диметил-30,30-диоксо-24,29-диокса-30λ⁶-тия-1,14,15,16,19-пентаазагептацикло [23.5.3.2^{19,22}.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{28,32}]гептатриаконта-3(37),4,6,9(36),10,12,14,25,27,32-декаен-8-ил]ацетат Е1 (1 экв.) или Е2 (1 экв.) в качестве реагентов, указанные в заголовке соединения (48% - 44% выходы соответственно) были получены.

Пример 60а (E1)

HRMS рассчитано для $C_{33}H_{37}N_5O_6S$: 631.2464; $[M+H]^+$ найдено: 632.2538 (δ = 0.1 част. на млн.)

Пример 60b (E2)

5 **HRMS** рассчитано для $C_{33}H_{37}N_5O_6S$: 631.2464; $[M+H]^+$ найдено: 632.2542 (δ = 0.7 част. на млн.)

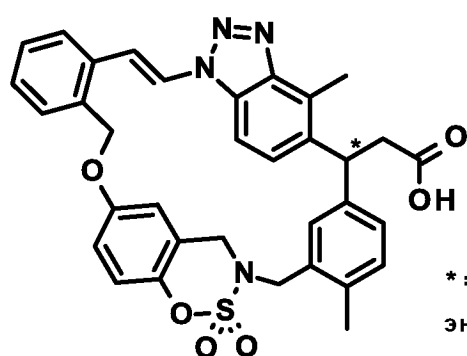
^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 12.29 (brs, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.6 (d, 1 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 4.84/4.6 (dd+d, 2 H), 4.78 (t, 1 H), 4.34/4.24 (d+d, 2 H), 4.25/4.11 (d+d, 2 H), 4.06/3.93 (dd+dd, 2 H), 3.04/2.77 (t+dd, 2 H), 3.03/2.9 (dd+dd, 2 H), 3.01/2.64/2.07/1.72 (dd+t+dd+t, 4 H), 2.66 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 1.57 (m, 1 H), 1.47/1.43/1.28/1.12 (d+dd+d+dd, 4 H)

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 173, 157.1, 146.4, 144.4, 141.9, 136.6, 136.2, 132.7, 132.5, 131.6, 129.9, 129.8, 126.9, 126.6, 119.2, 118.1, 116.1, 113.7, 109.2, 71.5, 57.9, 53.4/51.9, 52.3, 49.2, 46, 42.2, 41.7, 36.5, 28.9/28.2, 18.9, 13.3

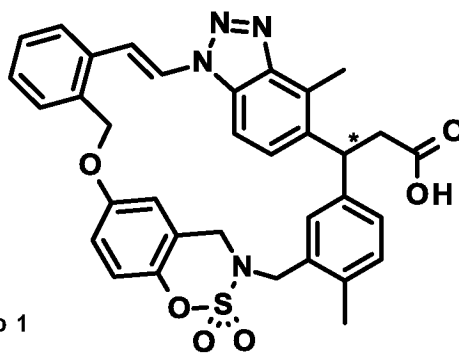
ПРИМЕР 61: [(17*E*)-4,36-диметил-32,32-диоксо-26,31-диокса-32 λ^6 -тиа-1,14,15,16-

тетраазагептацикло[25.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{19,24}.0^{30,34}]гептатриаконта-

20 3(37),4,6,9(36),10,12,14,17,19,21,23,27,29,34-тетрадекаен-8-ил]уксусная кислота



* = RorS
энантиомер 1



* = RorS
энантиомер 2

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-(1-этенил-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата

К перемешанному раствору гидрохлорид этил 3-[1-(2-хлорэтил)-4-метил-
5 бензотриазол-5-ил]-3-[3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-4*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3-
ил)метил]-4-метил-фенил]пропаноата (1 экв., 1.5 г, 2.36 ммоль) в MeCN (25 мл)
добавляли Cs₂CO₃ (3 экв., 2.31 г, 7.08 ммоль) и смесь перемешивали в течение
ночи при 80 °С. После завершения реакции растворитель выпаривали при
10 пониженном давлении. Остаток разделяли между 50 мл DCM / 50 мл воды, слои
разделяли, водн. слой экстрагировали посредством еще 2x30 мл DCM.
Объединенный органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат
концентрировали досуха. Сырой продукт очищали посредством обращенно-
фазовой хроматографии с использованием водн. 5 мм раствора NH₄HCO₃ -MeCN
градиентного элюирования с получением указанного в заголовке соединения
15 (848 мг, 64% выход).

¹**H-ЯМР** (500 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 9.7 (s, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.82
(dd, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.78
(dd, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 5.97/5.29 (dd+dd, 2 H), 4.85 (t, 1 H), 4.41/4.36 (d+d, 2 H),
4.22/4.17 (d+d, 2 H), 3.94 (q, 2 H), 3.19 (d, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.01 (t,
20 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-(1-{(*E*)-2-[2-(гидроксиметил)фенил]этенил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

К перемешанному раствору этил 3-(1-этенил-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-
25 ил)-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-
метилфенил}пропаноата (1 экв., 0.844 г, 1.5 ммоль) в MeCN (8 мл) добавляли
TEA (38 экв., 8 мл, 57.4 ммоль), (2-йодфенил)метанол (2 экв., 702 мг, 3 ммоль),
PPh₃ (0.2 экв., 79 мг, 0.3 ммоль) и катализатор ацетат палладия(II) (0.1 экв., 34
мг, 0.15 ммоль). Смесь продували посредством азота и нагревали в
30 микроволновом реакторе при 110 °С в течение 4 ч. После завершения реакции
растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток разделяли между
50 мл DCM / 50 мл вода, слои разделяли, затем водн. слой экстрагировали
посредством 50 мл DCM. Объединенный органический слой сушили над MgSO₄,
фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Сырой продукт очищали

нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием DCM-
MeOH (от 100:0 до 99:1) в качестве элюента с получением указанного в
заголовке соединения (808 мг, 81% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.69 (s, 1 H), 8.29 (d, 1 H),
7.94 (d, 1 H), 7.86 (dd, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.36 (td, 1
H), 7.33 (td, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.21 (dd, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.79 (dd,
1 H), 6.61 (d, 1 H), 5.3 (t, 1 H), 4.87 (t, 1 H), 4.66 (d, 2 H), 4.42/4.38 (d+d, 2 H),
4.23/4.19 (d+d, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.21 (d, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.02 (t,
3 H)

СТАДИЯ 3: Получение гидрохлорида этил-3-(1-{(E)-2-[2-(хлорметил)фенил]этенил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 10, исходя из этил-3-{3-[(6-гидрокси-
2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-(1-{(E)-
2-[2-(гидроксиметил)фенил]этенил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)пропаноата
(1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение
(желтая твердая пена, колич.). Продукт использовали в следующей стадии без
дальнейшей очистки.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.71 (brs, 1 H), 8.39 (d, 1 H),
7.98 (d, 1 H), 7.96 (dm, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.51 (dm, 1 H), 7.46 (m, 1
H), 7.36 (m, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.22 (dd, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.79 (dd,
1 H), 6.61 (d, 1 H), 5 (s, 2 H), 4.87 (t, 1 H), 4.41/4.38 (d+d, 2 H), 4.23/4.18 (d+d, 2
H), 3.95 (q, 2 H), 3.21 (d, 2 H), 2.82 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.02 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-[(17E)-4,36-диметил-32,32-диоксо-26,31-диокса-32λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагептацикло[25.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{19,24}.0^{30,34}]гептатриаконта-3(37),4,6,9(36),10,12,14,17,19,21,23,27,29,34-тетрадекаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя гидрохлорида из этил-3-(1-
{(E)-2-[2-(хлорметил)фенил]этенил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)-3-{3-[(6-
гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-
метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в
заголовке соединения (13% выход).

Энантиочистые конечные промежуточные продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.42 (d, 1 H), 8 (d, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.51 (t, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.41 (t, 1 H), 7.24 (dd, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 5.26/5.16 (d+d, 2 H), 4.89 (dd, 1 H), 4.32/4.11 (d+d, 2 H), 4.28/4.08 (d+d, 2 H), 3.89 (q, 2 H), 3.23/3.08 (dd+dd, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 0.96 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение ПРИМЕРА 61

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [(17*E*)-4,36-диметил-32,32-диоксо-26,31-диокса-32λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагептацикло [25.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{19,24}.0^{30,34}]гептатриаконта-3(37),4,6,9(36),10,12,14,17,19,21,23,27,29,34-тетрадекаен-8-ил]ацетат E1 (1 экв.) или E2 (1 экв.) в качестве реагентов, были получены указанные в заголовке соединения (89% - 73% выходы соответственно).

Пример 61a (E1)

HRMS рассчитано для C₃₄H₃₀N₄O₆S: 622.1886; [M+H]⁺ найдено: 623.1956 (δ = -0.5 част. на млн.)

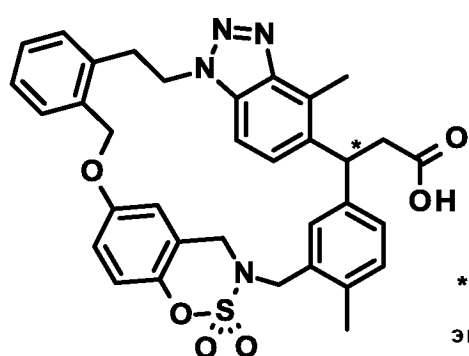
Пример 61b (E2)

HRMS рассчитано для C₃₄H₃₀N₄O₆S: 622.1886; [M+H]⁺ найдено: 623.1955 (δ = -0.6 част. на млн.)

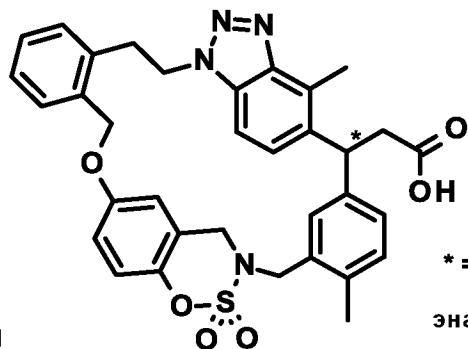
¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.42 (d, 1 H), 8 (d, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.6 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.51 (t, 1 H), 7.44 (dd, 1 H), 7.41 (t, 1 H), 7.24 (dd, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 5.26/5.15 (d+d, 2 H), 4.87 (t, 1 H), 4.34/4.11 (d+d, 2 H), 4.28/4.09 (d+d, 2 H), 3.09/2.94 (dd+dd, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H)

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 173.4, 156, 146.9, 145.5, 141.7, 138.3, 136.2, 135, 134.4, 132.1, 131.3, 131.3, 130.5, 129.9, 129.6, 129.2, 128.9, 128.8, 128.2, 126.3, 125.6, 119.9, 119.5, 118.6, 116.1, 115.4, 109.4, 70.8, 52, 48.7, 41.9, 40.9, 18.5, 13.3

ПРИМЕР 62: [4,36-Диметил-32,32-диоксо-26,31-диокса-32λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагептацикло[25.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{19,24}.0^{30,34}]гептатриаконта-3(37),4,6,9(36),10,12,14,19,21,23,27,29,34-тридекаен-8-ил]уксусная кислота



* = RorS
энантиомер 1



* = RorS
энантиомер 2

5

Этил [(17*E*)-4,36-диметил-32,32-диоксо-26,31-диокса-32λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагептацикло [25.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{19,24}.0^{30,34}]гептатриаконта-3(37),4,6,9(36),10,12,14,17,19,21,23,27,29,34-тетрадекаен-8-ил]ацетат (1 экв., 49 мг, 0.075 ммоль) и катализатор Pd/C (0.1 экв., 4 мг) суспендировали в диоксане (5 мл) и гидрировали в реакционном сосуде из нержавеющей стали при атмосферном давлении при КТ в теч 3,5 ч. Смесь фильтровали через прокладку целита и выпаривали досуха. Сырой продукт подвергали реакции с использованием Общей методики 12 с получением указанного в заголовке соединения (твердое вещество белого цвета, выход 61%).

15

Энантиочистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 62а (E1)

HRMS рассчитано для C₃₄H₃₂N₄O₆S: 624.2042; [M+H]⁺ найдено: 625.2141 (δ = 4.1 част. на млн.)

20

Пример 62b (E2)

HRMS рассчитано для C₃₄H₃₂N₄O₆S: 624.2042; [M+H]⁺ найдено: 625.2128 (δ = 2.0 част. на млн.)

25

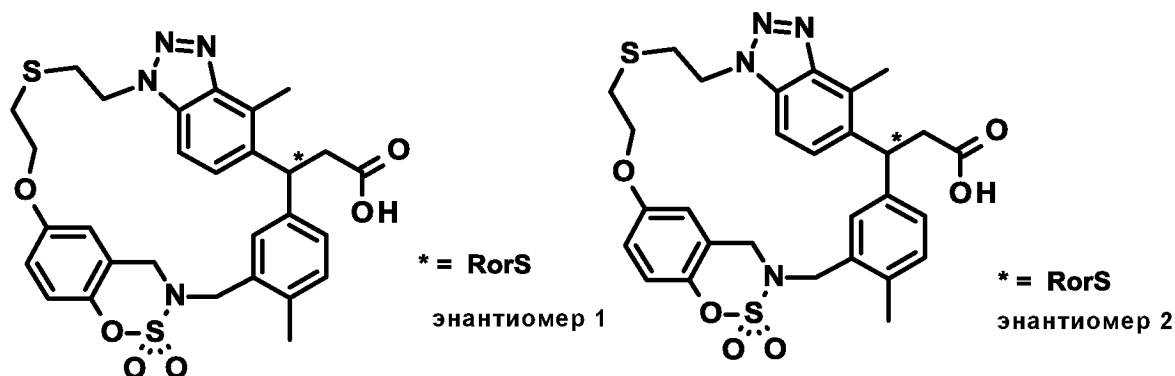
¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.75 (d, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.46 (t, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.33 (t, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.1 (d, 1 H), 7.03 (dd, 1 H), 6.71 (brs., 1 H), 6.53 (d, 1 H), 4.92 (m, 2 H), 4.83 (t, 1

25

H), 4.74/4.69 (d+d, 2 H), 4.3/3.96 (d+d, 2 H), 4.18/4.02 (d+d, 2 H), 3.43/3.16 (m+m, 2 H), 3.11/2.85 (dd+dd, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H)

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 131.5, 131.3, 130.5, 130.2, 129.5, 128.4, 127.8, 127.3, 119.6, 116, 112.8, 108, 69.2, 52, 48.8, 48.8, 41.4, 40.9, 32.2, 18.4, 13.3

ПРИМЕР 63: [4,32-Диметил-28,28-диоксо-22,27-диокса-19,28λ⁶-дитиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]уксусная кислота



СТАДИЯ 1: Получение этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-(1-{2-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]этил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

Этил-3-[1-(2-хлорэтил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата гидрохлорид (1 экв., 0.836 г, 1.395 ммоль) и K₂CO₃ (2.2 экв., 424 мг, 3.070 ммоль) суспендировали в EtOH (50 мл). Добавляли при КТ йодид калия (0.1 экв., 23 мг, 0.1395 ммоль) и 2-сульфанилэтан-1-ол (15 экв., 1.64 г, 20.93 ммоль) и смесь нагревали при 60 °С в течение 6 дней. После охлаждения до КТ реакционную смесь фильтровали и концентрировали досуха с получением сырого продукта, который очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии на силикагеле с использованием DCM-МеОН (от 100:0 до 95:5) в качестве элюентов с получением указанного в заголовке соединения (желтое масло, 400 мг, 45% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.71 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1

H), 6.6 (d, 1 H), 4.86 (t, 1 H), 4.84 (dd, 1 H), 4.83 (t, 2 H), 4.4/4.36 (d+d, 2 H), 4.22/4.17 (d+d, 2 H), 3.94 (q, 2 H), 3.52 (q, 2 H), 3.19/3.15 (dd+dd, 2 H), 3.09 (t, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.58 (t, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 1.01 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-[4,32-диметил-28,28-диоксо-22,27-диокса-19,28λ⁶-дитиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]ацетата

Этил 3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-(1-{2-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]этил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноат (1 экв., 400 мг, 0.624 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл). Добавляли PPh₃ (4 экв., 655 мг, 2.497 ммоль) и смесь охлаждали до ~5°C. Добавляли по каплям DIAD (4 экв., 504.9 мг, 2.497 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. После завершения реакции смесь концентрировали досуха с получением сырого продукта, который очищали методом препаративной обращенно-фазовой хроматографии с использованием 5 мм водн. NH₄HCO₃ раствор-MeCN в качестве элюентов с получением указанного в заголовке соединения (215 мг, твердое вещество белого цвета, 55% выход).

Энантиочистые конечные промежуточные продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 7.72 (d, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 6.99 (dd, 1 H), 6.11 (d, 1 H), 5.04/4.84 (m+m, 2 H), 4.81 (t, 1 H), 4.36/3.99 (m+m, 2 H), 4.35/3.94 (d+d, 2 H), 4.14/3.68 (d+d, 2 H), 3.88 (q, 2 H), 3.41/3.14 (m+m, 2 H), 3.36/2.85 (m+m, 2 H), 3.12/3.08 (dd+dd, 2 H), 2.74 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 0.98 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение [4,32-диметил-28,28-диоксо-22,27-диокса-19,28λ⁶-дитиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]уксусной кислоты

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [4,32-диметил-28,28-диоксо-22,27-диокса-19,28λ⁶-дитиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]ацетата E1 (1 экв.) или E2 (1 экв.) в качестве реагентов, были получены указанные в заголовке соединения (77% - 74% выходы соответственно).

Пример 63а (E1)

HRMS рассчитано для C₂₉H₃₀N₄O₆S₂: 594.1607; [M+H]⁺ найдено: 595.1686 (δ = 1.1 част. на млн.)

Пример 63b (E2)

HRMS рассчитано для $C_{29}H_{30}N_4O_6S_2$: 594.1607; $[M+H]^+$ найдено: 595.1681
($\delta = 0.2$ част. на млн.)

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 12.08 (br., 1 H), 7.72 (d, 1 H),
5 7.62 (d, 1 H), 7.44 (dd, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 6.98 (dd, 1
H), 6.11 (d, 1 H), 5.03/4.84 (m+m, 2 H), 4.78 (t, 1 H), 4.33/3.96 (d+d, 2 H), 4.33/3.97
(m+m, 2 H), 4.13/3.71 (d+d, 2 H), 3.4/3.16 (m+m, 2 H), 3.33/2.85 (m+m, 2 H), 3 (d, 2
H), 2.73 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H)

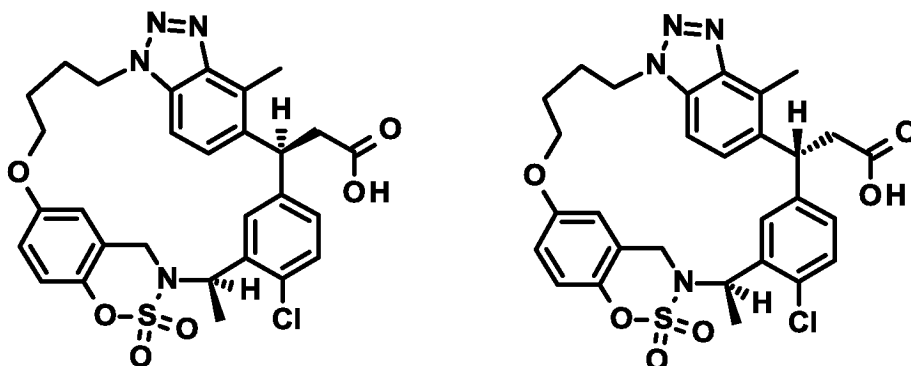
^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 131.4, 131.2, 129.3, 127,
10 119.2, 114.9, 114.3, 108.2, 71.5, 51.8, 48.4, 47.2, 41.6, 41.2, 31.3, 28.8, 18.3, 13.3

ПРИМЕР 64: [(2*R*,8*S*)-4-хлор-2,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-
27 λ^6 -тиа-1,14,15,16-

тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-

3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота и

15 [(2*R*,8*R*)-4-хлор-2,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тиа-
1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-
3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



20 **СТАДИЯ В1: Получение (1*S*)-1-[2-хлор-5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-
диоксаборолан-2-ил)фенил]этан-1-ола**

С использованием Общей методики 3, исходя из (1*S*)-1-(5-бром-2-
хлорфенил)этан-1-ола (1 экв., 7.8 г., 33.1 ммоль) в качестве реагента, получали
указанное в заголовке соединения (7.1 г, 76% выход).

25 **^1H -ЯМР** (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 7.98 (d, 1 H), 7.5 (dd, 1 H),
7.38 (dd, 1 H), 5.4 (d, 1 H), 5.01 (m, 1 H), 1.3 (d+s, 15 H)

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{4-хлор-3-[(1*S*)-1-гидроксиэтил]фенил}пропаноата

С использованием Общей методики 6, исходя из этил (2*E*)-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}проп-2-еноата (1 экв.) и (1*S*)-1-[2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этан-1-ола (2 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (87% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.61/7.47 (2dd, 2 H), 7.56/7.33-7.19 (s+m, 8 H), 5.32/5.3 (2d, 1 H), 4.94 (m, 1 H), 4.86 (m, 1 H), 4.66 (2t, 2 H), 4.4 (s, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.42 (t, 2 H), 3.17 (m, 2 H), 2.77/2.76 (2s, 3 H), 1.94 (quint, 2 H), 1.5 (quint, 2 H), 1.27/1.24 (2d, 3 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-(3-{(1*R*)-1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил}-4-хлорфенил)пропаноата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{4-хлор-3-[(1*S*)-1-гидроксиэтил]фенил}пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диола (1.1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (82% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 0.93 - 1.01 (m, 3 H) 1.40 - 1.54 (m, 5 H) 1.86 - 1.98 (m, 2 H) 2.77 (s, 3 H) 3.19 - 3.26 (m, 2 H) 3.36 - 3.45 (m, 2 H) 3.85 - 3.98 (m, 2 H) 4.36 - 4.41 (m, 2 H) 4.43 - 4.60 (m, 2 H) 4.60 - 4.70 (m, 2 H) 4.84 - 4.95 (m, 1 H) 5.03 - 5.13 (m, 2 H) 5.35 - 5.43 (m, 1 H) 6.81 - 6.94 (m, 1 H) 6.98 - 7.07 (m, 1 H) 7.17 - 7.31 (m, 5 H) 7.36 (s, 1 H) 7.37 - 7.47 (m, 5 H) 7.51 - 7.57 (m, 1 H) 7.62 (d, J=8.56 Гц, 1 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-{4-хлор-3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]фенил}-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-(3-{(1*R*)-1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил}-4-хлорфенил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (48% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.6 (s, 1 H), 7.65 (m, 2 H), 7.6 (d, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 6.9 (d, 1 H), 6.7 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 5.4 (m, 1 H), 4.9 (m, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.45 (m, 3 H), 3.95 (q, 2 H), 3.4 (q, 2 H), 3.25 (d, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.5 (m, 3 H), 1.4 (m, 2 H), 1 (2t, 3 H)

5 **СТАДИЯ 4: Получение этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{4-хлор-3-[(1R)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)этил]фенил}пропаноата**

10 С использованием Общей методики 9, исходя из этил-3-{4-хлор-3-[(1R)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)этил]фенил}-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (желтое масло, 70% выход).

15 ¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.63/9.62 (2m, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.66/7.58 (dd, 2 H), 7.36 (d, 1 H), 7.25 (dd, 1 H), 6.9 (d, 1 H), 6.72 (m, 1 H), 6.62/6.59 (d, 1 H), 5.37 (m, 1 H), 4.94-4.87 (m, 1 H), 4.7 (t, 2 H), 4.51-4.39 (m, 2 H), 3.94 (q, 2 H), 3.54 (q, 2 H), 3.25 (d, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2 (m, 2 H), 1.77 (m, 2 H), 1.46 (m, 3 H), 1 (t, 3 H)

20 **СТАДИЯ 5: Получение этил-[(2R)-4-хлор-2,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата**

25 С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(4-бромбутил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{4-хлор-3-[(1R)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)этил] фенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 98% выход).

30 ¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 0.96 - 1.08 (m, 5 H) 1.14 (d, J=6.85 Гц, 2 H) 1.29 (d, J=6.97 Гц, 4 H) 1.55 - 1.77 (m, 2 H) 1.77 - 1.90 (m, 1 H) 1.92 - 2.27 (m, 3 H) 2.61 - 2.86 (m, 5 H) 2.98 - 3.20 (m, 2 H) 3.34 - 3.53 (m, 4 H) 3.59 - 3.80 (m, 2 H) 3.86 - 4.03 (m, 3 H) 4.03 - 4.17 (m, 2 H) 4.66 - 4.80 (m, 3 H) 4.86 (t, J=7.95 Гц, 1 H) 4.95 (t, J=7.76 Гц, 1 H) 5.28 - 5.47 (m, 2 H) 5.72 (d, J=2.81 Гц, 1 H) 5.85 (br. s., 1 H) 6.66 - 6.80 (m, 2 H) 6.87 - 6.98 (m, 2 H) 7.15 (d, J=8.80 Гц, 1 H) 7.31 (d, J=1.96 Гц, 1 H) 7.48 (d, J=8.19 Гц, 1 H) 7.57 - 7.63 (m, 2 H) 7.71 (d, J=8.68 Гц, 1 H) 7.78 (d, J=8.68 Гц, 1 H) 7.91 (d, J=8.80 Гц, 1 H)

СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 64

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [(2*R*)-4-хлор-2,3,1-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке

5 соединение (твердое вещество белого цвета, колич.).

Диастерео-чистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 64a (2*R*,8*S*)

10 **HRMS** рассчитано для C₂₉H₂₉ClN₄O₆S: 596.1496; [M+H]⁺ найдено: 597.1572 (δ=0.5 част. на млн.)

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.16 (m, 1 H), 7.9 (d, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 5.69 (d, 1 H), 5.4 (m, 1 H), 4.83 (m, 1 H), 4.82-4.68 (m, 2 H), 4.1/3.38 (dd, 2 H),

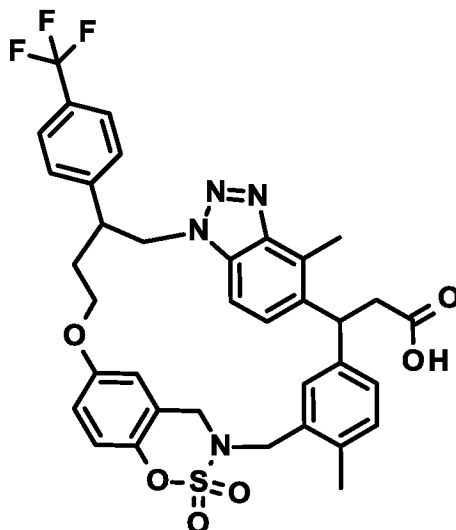
15 3.67/3.47 (2m, 2 H), 3.24/3.05 (2dd, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 2.18/2.1 (2m, 2 H), 1.86/1.74 (2m, 2 H), 1.28 (d, 3 H)

Пример 64b (2*R*,8*R*)

HRMS рассчитано для C₂₉H₂₉ClN₄O₆S: 596.1496; [M+H]⁺ найдено: 597.1573 (δ=0.7 част. на млн.)

20 **¹H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.33 (m, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.6/6.9 (2s, 3 H), 7.11 (d, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 6.73 (dd, 1 H), 5.86 (d, 1 H), 5.36 (q, 1 H), 4.93 (m, 1 H), 4.76 (m, 2 H), 4.1/3.49 (dd, 2 H), 3.76/3.65 (2m, 2 H), 3.28/2.91 (2dd, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 2.21/2.04 (2m, 2 H), 1.66/1.32 (2m, 2 H), 1.14 (d, 3 H)

ПРИМЕР 65: {4,31-Диметил-27,27-диоксо-18-[4-(триформетил)фенил]-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}] дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил}уксусная кислота



5

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-[4-({4-гидрокси-2-[4-(триформетил)фенил]бутил}амино)-2-метил-3-нитрофенил]пропаноата

Этил 3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(4-фтор-2-метил-3-нитрофенил)пропаноат (1 экв., 2 г, 3.1 ммоль) и 4-амино-3-[4-(триформетил) фенил]бутан-1-ол (1.5 экв., 1.078 г, 4.622 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилацетамиде (5 мл). Добавляли DIPEA (1.85 экв., 1 мл, 5.741 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 100 °С в течение ночи. Добавляли избыток 4-амино-3-[4-(триформетил)фенил]бутан-1-ола (0.25 г, 1.072 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0.3 мл, 1.72 ммоль), и смесь перемешивали при 100°С в течение еще 24 ч. После охлаждения, выливания на охлажденный солевой раствор и экстракции ДХМ собранные органические фазы сушили над Na₂SO₄ и выпаривали до целита. Сырой продукт очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием элюентов DCM-МеОН (от 100:0 до 95.2:4.8) с получением 2.334 г (88% выход) указанного в заголовке соединения после сушки в высоком вакууме при КТ.

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.63/7.62 (d/d, 2 H), 7.43 (d, 2 H), 7.41 (d/d, 2 H), 7.39 (t, 2 H), 7.34 (t, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.16 (db, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.11 (dd, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 6.99/6.98 (d/d, 1 H), 6.75 (d, 1 H),

5.62 (t, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 4.53 (t, 1 H), 4.46/4.42 (d+d, 2 H), 4.45 (t, 1 H), 4.24/4.23/4.19/4.19 (d+d/d+d, 2 H), 3.97/3.95 (q/q, 2 H), 3.39/3.27 (m+m, 2 H), 3.28/3.27/3.18/3.16 (m+m/m+m, 2 H), 3.13 (m, 1 H), 3.05/3.04/3.01/3 (dd+dd/dd+dd, 2 H), 2.22/2.21 (s/s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 1.88/1.7 (m+m, 2 H), 1.04/1.03 (t/t, 3 H)

5 **СТАДИЯ 2: Получение этил-3-[3-амино-4-({4-гидрокси-2-[4-(триформетил)фенил]бутил}амино)-2-метилфенил]-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)пропаноата**

10 К раствору этил 3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-[4-({4-гидрокси-2-[4-(триформетил)фенил]бутил}амино)-2-метил-3-нитрофенил]пропаноата (1 экв., 2.327 г, 2.7Р ммоль) в 1,2-дихлорэтано (7 мл) и IPA (7 мл) добавляли катализатор никель Ренея (0.65 г, 7.6 ммоль). Гидразин гидрат (0.8109 г, 0.7858 мл, 8.100 ммоль) добавляли по каплям в течение 60 минут (экзотермическая реакция!) и
15 реакционную смесь перемешивали при КТ в течение еще 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через прокладку целита, целит промывали посредством DCM (3x15 мл) и ТГФ (2x15 мл). Фильтрат выпаривали до получения выхода 2.267 г (колич.) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого пенистого материала.

20 ¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.63 (m, 2 H), 7.48-7.3 (m, 5 H), 7.46 (m, 2 H), 7.14 (d, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 7.02/7.01 (dd, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.35 (d, 1 H), 5.1 (s, 2 H), 4.51 (t, 1 H), 4.43 (t, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 4.32 (t, 1 H), 4.21/4.14 (d+d, 2 H), 4.12 (s, 2 H), 3.96/3.93 (m+m, 2 H), 3.48 (d, 1 H), 3.29/3.19 (m+m, 2 H), 3.23/3.16 (m+m, 2 H), 3.15 (m, 1 H), 2.9 (d, 2 H), 2.2 (s, 25 3 H), 1.98-1.72 (m+m, 2 H), 1.94 (s, 3 H), 1.05 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(1-{4-гидрокси-2-[4-(триформетил)фенил]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

30 Этил 3-[3-амино-4-({4-гидрокси-2-[4-(триформетил)фенил]бутил}амино)-2-метилфенил]-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)пропаноат (1 экв., 2.24 г, 2.69 ммоль) растворяли в смеси из ТГФ (15 мл) и AcOH (1.5 мл). К этому светлому раствору добавляли по каплям при 0°C 3-метилбутилнитрит (3 экв., 0.946 г, 1.09 мл, 8.08 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Смесь выливали в нас. NaHCO₃

раствор и экстрагировали посредством EtOAc. Водн. слой промывали посредством дополнительной порции EtOAc, объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем препаративной ВЭЖХ на обращенно-фазовой колонке C18 с использованием водн. NH₄HCO₃-MeCN (от 100:0 до 30:70) в качестве элюента, чтобы получить 0.80 г (40% выход) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого пенистого материала.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.53 (d, 2 H), 7.47 (d, 1 H), 7.46 (m, 2 H), 7.44/7.43 (d/d, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 7.4 (m, 2 H), 7.34 (tm, 1 H), 7.22 (brs., 1 H), 7.17/7.11 (dd/m, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.11 (m, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 6.96/6.95 (d/d, 1 H), 5.11/5.08 (d+d, 2 H), 4.89 (m, 2 H), 4.8 (t, 1 H), 4.48/4.47 (t/t, 1 H), 4.44 (m, 2 H), 4.21 (m, 2 H), 3.92/3.89 (q/q, 2 H), 3.58 (m, 1 H), 3.27/3.14 (m+m, 2 H), 3.14 (m, 2 H), 2.7 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.82 (m, 2 H), 0.96/0.92 (t/t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-(1-{4-гидрокси-2-[4-(триформетил)фенил]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(1-{4-гидрокси-2-[4-(триформетил) фенил]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (пенистое вещество белого цвета, 96% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.71 (s, 1 H), 7.55 (d, 2 H), 7.5/7.48 (d/d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.43 (d, 2 H), 7.21 (brs., 1 H), 7.17/7.11 (d/d, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.61/6.6 (d/d, 1 H), 4.92 (m, 2 H), 4.79 (t, 1 H), 4.38 (s, 2 H), 4.21/4.17 (d+d, 2 H), 3.91 (m, 2 H), 3.6 (m, 1 H), 3.28/3.15 (m+m, 2 H), 3.14 (m, 2 H), 2.7/2.69 (s/s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.83 (m, 2 H), 0.97/0.94 (t/t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-3-(1-{4-хлор-2-[4-(триформетил)фенил]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 10, исходя из этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-(1-{4-гидрокси-2-[4-(триформетил) фенил]бутил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке

соединение (твердая желтая пена, колич.). Продукт использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.72 (br., 1 H), 7.58 (d, 2 H), 7.5/7.49 (d/d, 1 H), 7.47/7.45 (d/d, 1 H), 7.4 (d, 2 H), 7.21 (brs., 1 H), 7.17/7.11 (d/d, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.61 (brs., 1 H), 4.97 (m, 2 H), 4.79 (t, 1 H), 4.38 (s, 2 H), 4.21/4.17 (d+d, 2 H), 3.91 (m, 2 H), 3.66 (m, 1 H), 3.53/3.31 (m+m, 2 H), 3.14 (m, 2 H), 2.69 (s/s, 3 H), 2.24/2.12 (m+m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 0.97/0.93 (t/t, 3 H)

СТАДИЯ 6: Получение этил-{4,31-диметил-27,27-диоксо-18-[4-(триформетил)фенил]-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил}ацетата

Этил 3-(1-{4-хлор-2-[4-(триформетил)фенил]бутил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноат (1 экв., 0.55 г, 0.71 ммоль) растворяли в N,N-диметилацетамиде (5 мл). Добавляли Cs₂CO₃ (1.7 экв., 0.50 г, 1.5 ммоль) и смесь перемешивали при 120 °С в течение 3 ч. После завершения реакции смесь фильтровали через прокладку целита, которую промывали с DCM. Маточный раствор выпаривали и сырой продукт очищали хроматографией на колонке C18 с обращенной фазой с использованием водн. NH₄HCO₃-MeCN (от 100:0 до 0:100), с получением 0.23 г (44% выход) желаемого соединения в виде желтоватого пенистого материала.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆, смесь диастереомеров) δ част. на млн.: 7.87/7.84 (d/d, 1 H), 7.8/7.78 (s/d, 2 H), 7.8/7.67 (s/d, 2 H), 7.58/7.5 (d/d, 1 H), 7.51/7.49 (dd/dd, 1 H), 7.31/7.29 (d/d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.79/6.77 (dd/dd, 1 H), 6.61/6.55 (d/d, 1 H), 6.02/5.82 (d/d, 1 H), 5.16/5.04/4.86/4.77 (dd/dd+dd/dd, 2 H), 4.8 (t, 1 H), 4.22/4.15/3.97/3.87 (d/d+d/d, 2 H), 4.08/4.04/3.85/3.82 (d/d+d/d, 2 H), 3.93/3.92 (q/q, 2 H), 3.78/3.6 (m/m, 1 H), 3.61/3.53/3.53/3.06 (m/m+m/m, 2 H), 3.22-3.03 (m, 2 H), 2.64/2.62 (s/s, 3 H), 2.35-2 (m, 2 H), 2.34/2.33 (s/s, 3 H), 1.02/1.01 (t/t, 3 H)

СТАДИЯ 7: Получение ПРИМЕРА 65

С использованием Общей методики 12, исходя из этил-{4,31-диметил-27,27-диоксо-18-[4-(триформетил)фенил]-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-

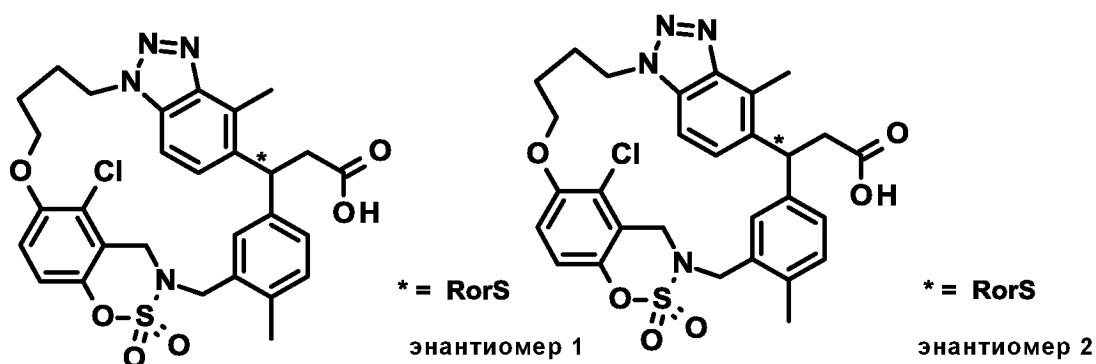
3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил}ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 29% выход).

HRMS рассчитано для $C_{36}H_{33}F_3N_4O_6S$: 706.2073; $[M+H]^+$ найдено: 707.2142 ($\delta = -0.5$ част. на млн.)

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6 , смесь диастереомеров) δ част. на млн.: 12.13 (br., 1 H), 7.86/7.84 (d/d, 1 H), 7.8/7.68 (s/d, 2 H), 7.8/7.78 (s/d, 2 H), 7.56/7.5 (d/d, 1 H), 7.52/7.5 (dd/dd, 1 H), 7.31/7.3 (d/d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.79/6.77 (dd/dd, 1 H), 6.59/6.53 (d/d, 1 H), 6/5.81 (d/d, 1 H), 5.15/5.04/4.85/4.77 (dd/dd+dd/dd, 2 H), 4.78 (t, 1 H), 4.22/4.14/3.98/3.87 (d/d+d/d, 2 H), 4.07/4.04/3.86/3.82 (d/d+d/d, 2 H), 3.78/3.63 (m/m, 1 H), 3.67-3.02 (m, 2 H), 3.06/2.99 (m+m, 2 H), 2.63/2.62 (s/s, 3 H), 2.38-2.02 (m, 2 H), 2.34/2.33 (s/s, 3 H)

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 173.2, 131.4/131.3, 131.1, 129.5/129.2, 128.8, 127.6/127.4, 126.1, 119.6/119.4, 117.7/117.3, 111.7/111.3, 108.3/108, 66.5/66.3, 54/52.5, 51.9, 48.8/48.7, 43.7/41.2, 41.9/41.8, 40.9, 34.2/32.7, 18.5/18.4, 13.5/13.4

ПРИМЕР 66: [30-Хлор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



СТАДИЯ 1: Получение 6-(бензилокси)-3-[(5-бром-2-метилфенил)метил]-5-хлор-3,4-дигидро-2H-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-2,2-диона 6-(Бензилокси)-3-[(5-бром-2-метилфенил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-2,2-дион (1 экв., 2 г, 4.2 ммоль) растворяли в нитрометане (40 мл), затем добавляли Oxone® (3 экв., 7.78 г, 12.7 ммоль) и хлорид калия (1.8

экв., 5.66 г, 7.5921 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 дней. После концентрации при пониженном давлении, остаток растворяли в DCM и раствор промывали водой. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2.078 г сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием гептан-EtOAc в качестве элюентов с получением указанного в заголовке соединения (1.404 г, 2.759 ммоль, 65% выход) в виде желтоватого масла.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.51-7.32 (m, 5 H), 7.5 (d, 1 H), 7.47 (dd, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 4.36 (s, 2 H), 2.26 (s, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение 6-(бензилокси)-5-хлор-3-{[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил}-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона

С использованием Общей методики 3, исходя из 6-(бензилокси)-3-[(5-бром-2-метилфенил)метил]-5-хлор-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1 экв., 1.40 г, 2.75 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (1.33 г, 87% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.58 (dd, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.49-7.33 (m, 5 H), 7.35 (s, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 4.5 (s, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 1.28 (s, 12 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}-3-(3-{[6-(бензилокси)-5-хлор-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]метил}-4-метилфенил)пропаноата

С использованием Общей методики 6, исходя из этил (2E)-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}проп-2-еноата (1 экв., 0.92 г, 2.34 ммоль) и 6-(бензилокси)-5-хлор-3-{[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил}-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1 экв., 1.30 г, 2.34 ммоль) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (638 мг, 33% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.56 (d, 1 H), 7.51-7.21 (m, 10 H), 7.46 (d, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 4.84 (t, 1 H), 4.63 (t, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 4.26 (s, 2 H),

3.91 (q, 2 H), 3.38 (t, 2 H), 3.15 (d, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 1.91 (m, 2 H), 1.47 (m, 2 H), 0.97 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-{3-[(5-хлор-6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-(3-{[6-(бензилокси)-5-хлор-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)пропаноата (1 экв., 755 мг, 0.9169 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (423 мг, 72% выход).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 10.5 (br., 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 4.84 (t, 1 H), 4.64 (t, 2 H), 4.43 (br., 1 H), 4.36 (s, 2 H), 4.26/4.22 (d+d, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.38 (t, 2 H), 3.15 (d, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.36 (m, 2 H), 0.99 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-3-[1-(4-хлорбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(5-хлор-6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 10, исходя из этил-3-{3-[(5-хлор-6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв., 420 мг, 0.6530 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (444 мг, 99% выход).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 10.52 (s, 1 H), 7.6 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.24 (dd, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 4.84 (t, 1 H), 4.68 (t, 2 H), 4.35 (s, 2 H), 4.25/4.22 (d+d, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.64 (t, 2 H), 3.15 (d, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 1.99/1.68 (m+m, 4 H), 0.98 (t, 3 H)

СТАДИЯ 6: Получение этил-[30-хлор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(4-хлорбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(5-хлор-6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв., 432 мг,

0.6530 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (372 мг, 91% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.55 (d, 1 H), 7.5 (dd, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 6.41 (d, 1 H), 4.78/4.73 (dm+dm, 2 H), 4.78 (t, 1 H), 4.12/4.01 (d+d, 2 H), 4.1/4.01 (m+m, 2 H), 4.05/3.98 (d+d, 2 H), 3.9 (m, 2 H), 3.23/3.01 (dd+dd, 2 H), 2.6 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.23/2.06 (m+m, 2 H), 1.67/1.53 (m+m, 2 H), 0.97 (t, 3 H)

СТАДИЯ 7: Получение ПРИМЕРА 66

С использованием Общей методики 12, исходя из этил-[30-хлор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (1 экв., 370 мг, 0.5919 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (221 мг, 63% выход).

Энантиочистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 66a (E1)

HRMS рассчитано для C₂₉H₂₉ClN₄O₆S: 596.1496; [M+H]⁺ найдено: 597.1565 (δ = -0.7 част. на млн.)

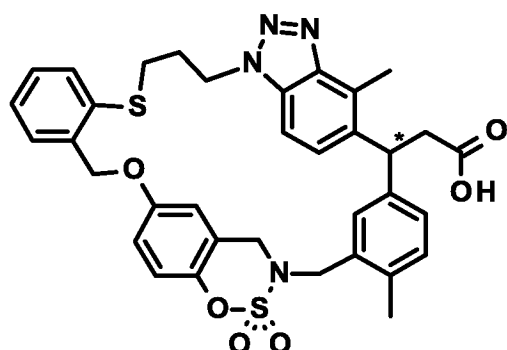
Пример 66b (E2)

HRMS рассчитано для C₂₉H₂₉ClN₄O₆S: 596.1496; [M+H]⁺ найдено: 597.1567 (δ = -0.4 част. на млн.)

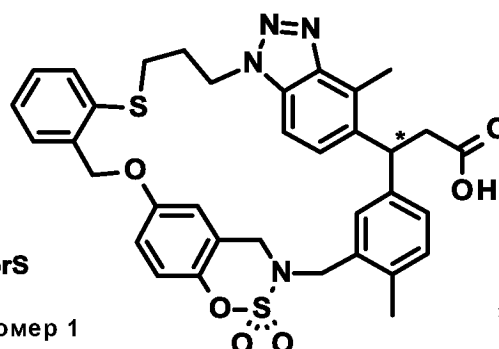
¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.55 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 4.79/4.71 (m+m, 2 H), 4.79/4.71 (d+d, 2 H), 4.76 (t, 1 H), 4.12/4.01 (d+d, 2 H), 4.09/4.01 (m+m, 2 H), 3.1/2.88 (dd+dd, 2 H), 2.6 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.24/2.07 (m+m, 2 H), 1.67/1.52 (m+m, 2 H)

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 131.4, 131.3, 128.4, 127, 118, 117.7, 108.5, 71.4, 52.7, 48, 48, 41.1, 41.1, 27.2, 26.5, 18.5, 13.3

ПРИМЕР 67: [4,38-Диметил-34,34-диоксо-28,33-диокса-20,34λ⁶-дитиа-1,14,15,16-тетраазагептацикло[27.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{21,26}.0^{32,36}]нонатриаконта-3(39),4,6,9(38),10,12,14,21,23,25,29,31,36-тридекаен-8-ил]уксусная кислота



* = RorS
энантиомер 1



* = RorS
энантиомер 2

5

СТАДИЯ А1: Получение этил-(2E)-3-(4-метил-1-{3-[(оксан-2-ил)окси]пропил}-1H-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноата

К раствору этил (2E)-3-[1-(3-гидроксипропил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]проп-2-еноата (1 экв., 4.34 г, 15 ммоль) в DCM (50 мл) при 0 °C добавляли моногидрат 4-метилбензол-1-сульфоновой кислоты (0.01 экв., 38 мг, 0.15 ммоль) с последующим добавлением 3,4-дигидро-2H-пирана (1.1 экв., 1.39 г, 16.5 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. перед гашением посредством насыщенного NaHCO₃ (30 мл). Фазы были разделены. Водн. фазу экстрагировали посредством DCM (30 мл), и объединенные органические фазы сушили над MgSO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (5.5 г, 98% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 8.02 (d, 1 H), 7.97 (d, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 4.77 (t, 2 H), 4.47 (dd, 1 H), 4.22 (q, 2 H), 3.65/3.36 (m+m, 2 H), 3.62/3.29 (m+m, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 2.16 (m, 2 H), 1.71-1.32 (m, 6 H), 1.28 (t, 3 H)

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]-3-(4-метил-1-{3-[(оксан-2-ил)окси]пропил}-1H-бензотриазол-5-ил)пропаноата

Этил (2E)-3-(4-метил-1-{3-[(оксан-2-ил)окси]пропил}-1H-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноат (1 экв., 5.5 г, 0.015 моль) добавляли к диоксану (90 мл) и воды (45 мл) и суспензию дегазировали азотом. Добавляли [2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанол (1.5 экв., 5.5 г, 0.022 моль) и ТЕА (1.6 экв., 2.4 г, 0.024 моль) перед добавлением димерного катализатора

25

хлор(1,5-циклооктадиен)родий(I) (0.05 экв., 0.36 г, 0.00074 моль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 минут, затем перемешивали при КТ в течение ночи. После завершения реакции смесь растворяли с водой (50 мл).

Раствор экстрагировали посредством EtOAc (2x50 мл). Объединенный

5 органический слой промывали рассолом (50 мл), и сушили над MgSO₄.

Растворитель выпаривали до получения темного масла, который очищали методом флэш-хроматографии с использованием в качестве элюента гептан / EtOAc (50:50) с получением указанного в заголовке соединения (7.3 г, колич.)

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.47 (d, 1 H),
10 7.26 (d, 1 H), 7.1 (dd, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 4.99 (t, 1 H), 4.83 (t, 1 H), 4.71 (t, 2 H),
4.45 (dd, 1 H), 4.4 (d, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.62/3.33 (m+m, 2 H), 3.59/3.26 (m+m, 2
H), 3.13 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 2.13 (m, 2 H), 1.7-1.3 (m, 6 H), 1.01 (t,
3 H)

**СТАДИЯ 2: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2H-
15 1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(4-метил-1-{3-
[(оксан-2-ил)окси]пропил}-1H-бензотриазол-5-ил)пропаноата**

Этил 3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]-3-(4-метил-1-{3-[(оксан-2-
ил)окси]пропил}-1H-бензотриазол-5-ил)пропаноат (1 экв., 3.0 г, 6.1 ммоль)
растворяли в ТГФ (20 мл), затем добавляли 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2H-
20 1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-дион (1 экв., 1.80 г, 6.18 ммоль) и PPh₃ (2 экв., 3.20 г,
12.2 ммоль). Смесь охлаждали до 5 °C, добавляли по каплям DIAD (2 экв., 2.40 г,
11.9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч.

Растворитель выпаривали досуха. Сырой продукт очищали нормально-фазовой
хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc (от 100:0 до
25 50:50) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (2.8
г, 60% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.58 (d, 1 H), 7.49-7.31 (m, 5
H), 7.49 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7.07 (dd,
1 H), 6.96 (d, 1 H), 5.1 (s, 2 H), 4.85 (t, 1 H), 4.68 (t, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 4.42 (dd, 1
30 H), 4.21 (s, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.6/3.31 (m+m, 2 H), 3.57/3.24 (m+m, 2 H), 3.2/3.15
(dd+dd, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.11 (m, 2 H), 1.69-1.26 (m, 6 H), 0.99 (t, 3
H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-(4-метил-1-{3-[(оксан-2-ил)окси]пропил}-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

Этил 3-{3-[(6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(4-метил-1-{3-[(оксан-2-ил)окси]пропил}-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноат (1 экв., 2.80 г, 3.6 ммоль) растворяли в ТГФ (45 мл) в высушенный в печи сосуд, оснащенный магнитной мешалкой с покрытием из ПТФЭ. Добавляли Pd/C и смесь гидрировали под давлением 4 бар при КТ в течение 12 ч. После завершения реакции катализатор отфильтровывали.

10 Маточную жидкость выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (2.45 г, 99% выход).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.7 (s, 1 H), 7.6 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 4.84 (t, 1 H), 4.71 (t, 2 H), 4.43 (m, 1 H), 4.38 (s, 2 H), 4.21/4.17 (d+d, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.61/3.33 (m+m, 2 H), 3.59/3.27 (m+m, 2 H), 3.19/3.15 (dd+dd, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.14 (qn, 2 H), 1.66-1.31 (m, 6 H), 1 (t, 3 H)

15

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-[1-(3-гидроксипропил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата

Этил 3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-(4-метил-1-{3-[(оксан-2-ил)окси]пропил}-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноат (1 экв., 2.40 г, 3.60 ммоль) растворяли в EtOH (25.0 мл) и добавляли пиридиновый комплекс 4-метилбензол-1-сульфоновой кислоты (0.05 экв., 45.3 мг, 0.180 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в DCM, промывали посредством 2x20 мл NaHCO₃, затем с 20 мл рассола, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (1.90 г, 88% выход).

20

25

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.71 (brs., 1 H), 7.6 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 4.84 (t, 1 H), 4.68 (t, 2 H), 4.67 (br., 1 H), 4.4/4.36 (d+d, 2 H), 4.21/4.17 (d+d, 2 H), 3.94 (q, 2 H), 3.38 (t, 2 H), 3.19/3.15 (dd+dd, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.01 (m, 2 H), 1 (t, 3 H)

30

СТАДИЯ 5: Получение этил-3-[1-(3-хлорпропил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 10, исходя из этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-[1-(3-гидроксипропил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (97% выход).

¹**H-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.76 (brs, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.8 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 4.84 (t, 1 H), 4.77 (t, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 4.21/4.17 (d+d, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.61 (t, 2 H), 3.19/3.15 (dd+dd, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.33 (qn, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 6: Получение этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-[1-(3-{2-(гидроксиметил)фенил]сульфанил}пропил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата

Этил 3-[1-(3-хлорпропил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноат (1 экв., 1.61 г, 2.63 ммоль) и (2-сульфанилфенил)метанол (1.2 экв., 442 мг, 3.15 ммоль) растворяли в ДМФА (9 мл) и добавляли K₂CO₃, (2 экв., 726 мг, 5.25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. После выливания в 10 мл воды, смесь экстрагировали посредством 2х30 мл DCM. Объединенный органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха с получением желтого кристаллического продукта (1.5 г, 79% выход).

¹**H-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.7 (s, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 7.17 (t, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7.12 (t, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 5.22 (t, 1 H), 4.84 (t, 1 H), 4.76 (t, 2 H), 4.52 (d, 2 H), 4.4/4.35 (d+d, 2 H), 4.21/4.17 (d+d, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.19/3.13 (dd+dd, 2 H), 2.9 (t, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.13 (qn, 2 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 7: Получение этил-3-[1-(3-{[2-(хлорметил)фенил]сульфанил}пропил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 10, исходя из этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-[1-(3-{[2-(гидроксиметил)фенил]сульфанил}пропил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноат (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (98% выход).

HRMS рассчитано для C₃₇H₃₉ClN₄O₆S₂: 734.2000; [M+H]⁺ найдено: 735.2057 (δ = -2.1 част. на млн.)

СТАДИЯ 8: Получение этил-[4,38-диметил-34,34-диоксо-28,33-диокса-20,34λ⁶-дитиа-1,14,15,16-тетраазагептацикло[27.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{21,26}.0^{32,36}]нонатриаконта-3(39),4,6,9(38),10,12,14,21,23,25,29,31,36-тридекаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-[1-(3-{[2-(хлорметил)фенил]сульфанил}пропил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв., 1.56 г, 2.12 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (1.375 г, желтые кристаллы, 93% выход).

HRMS рассчитано для C₃₇H₃₈N₄O₆S₂: 698.2233; [M+H]⁺ найдено: 699.229 (δ = -2.2 част. на млн.)

СТАДИЯ 9: Получение ПРИМЕРА 67

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [4,38-диметил-34,34-диоксо-28,33-диокса-20,34λ⁶-дитиа-1,14,15,16-тетраазагептацикло[27.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{21,26}.0^{32,36}]нонатриаконта-3(39),4,6,9(38),10,12,14,21,23,25,29,31,36-тридекаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 22% выход).

Энантиочистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 67а (E1)

HRMS рассчитано для C₃₅H₃₄N₄O₆S₂: 670.1920; [M+H]⁺ найдено: 671.1992 (δ = -0.1 част. на млн.)

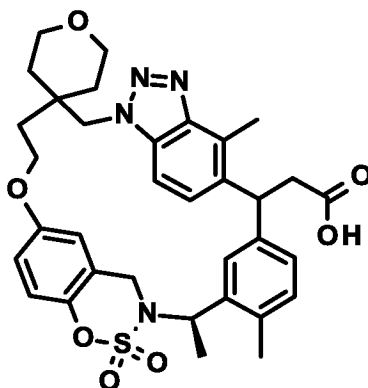
Пример 67b (E2)

HRMS рассчитано для $C_{35}H_{34}N_4O_6S_2$: 670.1920; $[M+H]^+$ найдено: 671.1992
($\delta = -0.1$ част. на млн.)

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 12.12 (br., 1 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.57 (dd, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.41 (td, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 7.33 (td, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.77 (brs., 1 H), 5.26/5.14 (d+d, 2 H), 4.81 (t, 1 H), 4.64 (m, 2 H), 4.34/4.17 (d+d, 2 H), 4.25/4.11 (d+d, 2 H), 3.04 (m, 2 H), 3.01 (m, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.24/2.14 (m+m, 2 H)

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 173.2, 131.3, 131.2, 130.2, 130, 129.7, 129.2, 127.3, 127.1, 119.6, 116.4, 113.4, 107.8, 68.9, 51.8, 49.2, 45.8, 41.3, 40.8, 30.6, 28.6, 18.4, 13.3

ПРИМЕР 68: [(2*R*)-2,4,31-Триметил-27,27-диоксо-27 λ^6 -спиро[21,26-диокса-27-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-18,4'-оксан]-8-ил]уксусная кислота



СТАДИЯ А1: Получение 4-[2-(бензилокси)этил]оксан-4-карбонитрила

К раствору оксан-4-карбонитрила (1 экв., 10 г, 90 ммоль) в абс. ТГФ (20 мл/г, 200 мл) добавляли по каплям бис(триметилсилил)амид лития (1,2 экв., 1 М в ТГФ, 108 мл, 108 ммоль) при $-78^\circ C$ при постоянном помешивании и смесь перемешивали при этой температуре в течение еще 2 ч. Добавляли по каплям при $-78^\circ C$ [(2-йодэтокси)метил]бензол (1 экв., 23.58 г, 90 ммоль), растворенный в 100 мл ТГФ. Реакционную смесь оставляли нагреться до КТ и перемешивание при КТ продолжали в течение выходных. После завершения реакции смесь гасили посредством 100 мл воды. Добавляли 500 мл EtOAc и слои разделяли. Органический слой промывали еще посредством 300 мл рассола, сушили над

безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха с получением сырого продукта, который очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc (от 0 до 60:40) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (12.3 г, 56% выход).

5 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част. на млн.: 7.3 (m, 5 H), 4.49 (s, 2 H), 3.84/3.49 (m, 4 H), 3.62 (t, 2 H), 1.9 (t, 2 H), 1.83/1.6 (2m, 4 H)

СТАДИЯ А2: Получение 1-{4-[2-(бензилокси)этил]оксан-4-ил}метанамина

10 Алюмогидрид лития (1.5 экв., 2.85 г, 75 ммоль) помещали в круглодонную колбу. После добавления абс. ТГФ (10 мл/г, 123 мл) смесь охлаждали до 10 °С. Раствор 4-[2-(бензилокси)этил]оксан-4-карбонитрила (1 экв., 12.3 г, 50 ммоль) в абс. ТГФ (10 мл/г, 123 мл) добавляли по каплям в течение 20 мин. при 10°С при постоянном помешивании. Реакционную смесь оставляли нагреться до КТ и перемешивали в течение еще 5 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до 15 0°С, гасили посредством водн. NaOH, затем с водн. раствором Na_2SO_4 . После перемешивания в течение ночи при КТ, смесь фильтровали, промывали посредством EtOAc и маточный раствор концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (12.1 г, 90% выход).

20 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част. на млн.: 7.37-7.23 (m, 4 H), 4.44 (s, 2 H), 3.57-3.49 (m, 4 H), 3.48 (t, 2 H), 2.48 (s, 2 H), 1.66 (t, 2 H), 1.41-1.26 (m, 4 H)

СТАДИЯ А3: Получение N-({4-[2-(бензилокси)этил]оксан-4-ил}метил)-3-метил-2-нитроанилина

25 С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 1, исходя из 1-{4-[2-(бензилокси)этил]оксан-4-ил}метанамина (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (масло оранжевого цвета, 52% выход).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част. на млн.: 7.38-7.24 (m, 5 H), 7.27 (m, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 6.46 (t, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 3.57 (t, 2 H), 3.52-3.47 (m, 4 H), 3.33 (dt, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 1.79 (quint, 2 H)

30 **СТАДИЯ А4: Получение N-({4-[2-(бензилокси)этил]оксан-4-ил}метил)-4-бром-3-метил-2-нитроанилина**

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 2, исходя из N-({4-[2-(бензилокси)этил]оксан-4-ил}метил)-3-метил-2-нитроанилина (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (78% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.49 (d, 1 H), 7.35-7.22 (m, 5 H), 6.91 (d, 1 H), 5.99 (t, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 3.62-3.5 (m, 4 H), 3.51 (t, 2 H), 3.19 (г, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.28 (t, 2 H), 1.45/1.33 (m, 4 H)

СТАДИЯ А5: Получение N¹-({4-[2-(бензилокси)этил]оксан-4-ил}метил)-4-бром-3-метилбензол-1,2-диамина

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 3, исходя из N-({4-[2-(бензилокси)этил]оксан-4-ил}метил)-4-бром-3-метил-2-нитроанилина (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (97% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.29 (m, 5 H), 6.7 (d, 1 H), 6.35 (d, 1 H), 4.7 (m, 2 H), 4.4 (s, 2 H), 4.1 (m, 1 H), 3.6 (m, 4 H), 3.5 (t, 2 H), 2.99 (s, 2 H), 2.2 (s, 3 H), 1.87 (t, 2 H), 1.6-1.4 (m, 4 H)

СТАДИЯ А6: Получение 1-({4-[2-(бензилокси)этил]оксан-4-ил}метил)-5-бром-4-метил-1H-бензотриазола

С использованием Общей методики 2 СТАДИЯ 4, исходя из N¹-({4-[2-(бензилокси)этил]оксан-4-ил}метил)-4-бром-3-метилбензол-1,2-диамина (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество коричневого цвета, 80% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.69 (m, 2 H), 7.4-7.3 (m, 5 H), 4.7 (s, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 3.68/3.52 (m, 4 H), 3.61 (t, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 1.71 (t, 2 H), 1.45 (m, 4 H)

СТАДИЯ А7: Получение этил-(2E)-3-[1-({4-[2-(бензилокси)этил]оксан-4-ил}метил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]проп-2-еноата

Смесь 1-({4-[2-(бензилокси)этил]оксан-4-ил}метил)-5-бром-4-метил-1H-бензотриазоле (1 экв., 3 г, 6.75 ммоль), этил (2E)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)проп-2-еноата (1.1 экв., 1.68 г, 7.43 ммоль), карбоната натрия (2.5 экв., 1.79 г, 16.9 ммоль), катализатора A^{ta}phos.PdCl₂ (0.05 экв., 149 мг, 0.3375 ммоль), ТГФ (5 мл/ммоль, 34 мл) и воды (5 мл/ммоль, 34 мл) нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 2 ч в атмосфере азота. После завершения реакции растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc (от 0 до 50:50) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (2.61 г, 79% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.01 (d, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.7 (d, 1 H), 7.3 (m, 5 H), 6.64 (d, 1 H), 4.7 (s, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 4.21 (q, 2 H), 3.65/3.53 (m, 4 H), 3.63 (t, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 1.72 (t, 2 H), 1.45 (m, 4 H), 1.29 (t, 3 H)

5 **СТАДИЯ 1: Получение этил-3-[1-({4-[2-(бензилокси)этил]оксан-4-ил}метил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1*S*)-1-гидроксиэтил]-4-метилфенил}пропаноата**

10 С использованием Общей методики 6, исходя из этил (2*E*)-3-[1-({4-[2-(бензилокси)этил]оксан-4-ил}метил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]проп-2-еноата (1 экв.) и (1*S*)-1-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этан-1-ол (2 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (30% выход).

15 ¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.4 (d, 1 H), 7.3 (m, 5 H), 7.05 (dd, 1 H), 7 (d, 1 H), 5 (d, 1 H), 4.8 (m, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 4.5 (s, 2 H), 3.9 (q, 2 H), 3.65/3.5 (m, 4 H), 3.1 (m, 2 H), 2.8 (d, 3 H), 2.65 (m, 2 H), 2.2 (s, 3 H), 1.7 (t, 2 H), 1.4 (m, 4 H), 1.25 (d, 3 H), 1 (t, 3 H)

20 **СТАДИЯ 2: Получение этил-3-(3-{(1*R*)-1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил}-4-метилфенил)-3-[1-({4-[2-(бензилокси)этил]оксан-4-ил}метил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата**

25 С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-[1-({4-[2-(бензилокси)этил]оксан-4-ил}метил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(1*S*)-1-гидроксиэтил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1.1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (48% выход).

30 ¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.59 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.46/7.24 (m, 11 H), 7.13 (m, 2 H), 7.04 (m, 1 H), 7 (m, 1 H), 6.89/6.82 (d, 1 H), 5.26 (q, 1 H), 5.07 (m, 2 H), 4.87 (m, 1 H), 4.6 (sl, 2 H), 4.44 (sl, 2 H), 4.41/4.32 (d, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.64/3.52 (m, 4 H), 3.61 (m, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 1.68 (m, 2 H), 1.44-1.37 (m, 3 H), 1.4 (d, 4 H), 0.96 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}-3-(1-{4-(2-гидроксиэтил)оксан-4-ил]метил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{(1*R*)-1-[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]этил}-4-метилфенил)-3-[1-({4-[2-(бензилокси)этил]оксан-4-ил}метил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (96% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 10.6 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.6 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 6.9 (d, 1 H), 6.7 (m, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 5.3 (m, 1 H), 4.9 (m, 1 H), 4.6 (s, 2 H), 4.5 (t, 1 H), 4.4/4.3 (s+d, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.65/3.5 (m, 6 H), 3.2 (d, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 2.3 (s, 3 H), 1.6 (t, 2 H), 1.4 (m, 7 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-(1-{4-(2-хлорэтил)оксан-4-ил]метил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 10, исходя из этил-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}-3-(1-{4-(2-гидроксиэтил)оксан-4-ил]метил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноат (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (17% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 9.65 (s, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.6 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 6.91 (d, 1 H), 6.71 (m, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 5.25 (m, 1 H), 4.89 (m, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 4.4/4.3 (s+d, 2 H), 3.91 (q, 2 H), 3.81 (t, 2 H), 3.69/3.55 (m, 4 H), 3.21 (d, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 1.85 (t, 2 H), 1.5-1.3 (m+d, 7 H), 1 (2t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-[(2*R*)-2,4,31-триметил-27,27-диоксо-27λ⁶-спиро[21,26-диокса-27-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-18,4'-оксан]-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из этил-3-(1-{4-(2-хлорэтил)оксан-4-ил]метил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)-3-{3-[(1*R*)-1-(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)этил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (91% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 0.91 - 1.12 (m, 23 H) 1.15 - 1.33 (m, 11 H) 1.37 - 1.51 (m, 13 H) 1.58 - 1.74 (m, 25 H) 1.73 - 2.08 (m, 8 H) 2.19 - 2.39 (m, 22 H) 2.63 - 2.85 (m, 24 H) 2.92 - 3.24 (m, 11 H) 3.36 - 3.49 (m, 15 H) 3.57 - 3.81 (m, 22 H) 3.83 - 4.02 (m, 19 H) 4.26 - 4.40 (m, 8 H) 4.55 - 4.66 (m, 11 H) 4.70 - 4.92 (m, 13 H) 5.06 (dd, J=10.76, 5.99 Гц, 4 H) 5.26 (t, J=6.66 Гц, 7 H) 5.57 (br. s., 1 H) 5.68 (s, 1 H) 5.72 (d, J=6.85 Гц, 2 H) 6.49 - 6.79 (m, 8 H) 6.84 - 6.99 (m, 7 H) 7.05 - 7.23 (m, 12 H) 7.26 - 7.50 (m, 7 H) 7.52 - 7.66 (m, 8 H) 7.73 (d, J=8.68 Гц, 1 H) 7.80 (d, J=8.68 Гц, 1 H) 7.90 (d, J=8.68 Гц, 1 H)

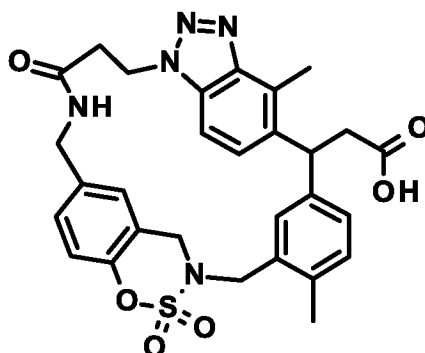
СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 68

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [(2*R*)-2,4,31-триметил-27,27-диоксо-27λ⁶-спиро[21,26-диокса-27-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]] дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-18,4'-оксан]-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (59% выход).

HRMS рассчитано для C₃₄H₃₈N₄O₇S: 646.2461; [M+H]⁺ найдено: 647.2535 (δ=0.2 част. на млн.)

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 1.16 (d, J=6.36 Гц, 2 H) 1.24 (d, J=6.72 Гц, 4 H) 1.52 - 1.77 (m, 7 H) 1.78 - 1.96 (m, 5 H) 1.98 - 2.11 (m, 2 H) 2.29 (s, 4 H) 2.31 - 2.36 (m, 3 H) 2.62 - 2.69 (m, 5 H) 2.81 (d, J=15.53 Гц, 4 H) 2.95 (dd, J=16.20, 6.66 Гц, 2 H) 3.14 - 3.23 (m, 3 H) 3.43 (d, J=17.85 Гц, 3 H) 3.59 - 3.82 (m, 8 H) 3.83 - 3.93 (m, 2 H) 4.06 - 4.17 (m, 2 H) 4.52 - 4.72 (m, 3 H) 4.73 - 4.82 (m, 3 H) 4.93 (br. s., 1 H) 5.26 (q, J=6.44 Гц, 3 H) 5.53 (d, J=2.69 Гц, 2 H) 6.60 - 6.76 (m, 3 H) 6.85 - 6.96 (m, 4 H) 7.14 (s, 2 H) 7.19 (d, J=7.82 Гц, 2 H) 7.31 (d, J=7.95 Гц, 1 H) 7.39 - 7.50 (m, 2 H) 7.73 (d, J=8.80 Гц, 1 H) 7.78 (d, J=8.68 Гц, 1 H) 7.85 - 7.93 (m, 1 H) 12.28 (br. s., 1 H)

ПРИМЕР 69: [4,31-Диметил-19,27,27-триоксо-26-окса-27λ⁶-тия-1,14,15,16,20-пентаазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота



СТАДИЯ А1: Получение 3-{5-[(1E)-3-этоксипроп-1-ен-1-ил]-4-метил-1H-бензотриазол-1-ил}пропановой кислоты

Этил (2E)-3-[1-(3-гидроксипропил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]проп-2-еноат (1 экв., 2 г, 6.91 ммоль) растворяли в MeCN (10 мл) и воды (10 мл), затем добавляли диацетат 3-йод-1,2-фенилена (2.2 экв., 4.90 г, 15.2 ммоль) и (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксиданил (0.2 экв., 0.216 г, 1.38 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. После завершения реакции смесь гасили водн. раствором Na₂S₂O₃ и водн. раствором Na₂CO₃ (25-25 мл), затем промывали посредством EtOAc. Слои разделяли и pH водн. фазы устанавливали до 3-4 с помощью лимонной кислоты. Смесь экстрагировали посредством EtOAc, слои разделяли, органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Твердый остаток обрабатывали водой, осадок отфильтровывали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (1.731 г, 83% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 12.6 (m, 1 H), 8 (d, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.7 (d, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 4.9 (t, 2 H), 4.2 (q, 2 H), 3 (t, 2 H), 2.8 (sl, 3 H), 1.3 (t, 3 H)

СТАДИЯ А2: Получение этил-(2E)-3-{1-[3-(бензилокси)-3-оксипропил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}проп-2-еноата

3-{5-[(1E)-3-Этоксипроп-1-ен-1-ил]-4-метил-1H-бензотриазол-1-ил}пропановую кислоту (1 экв., 1.724 г, 5.684 ммоль) растворяли в DCM (70 мл) в атмосфере аргона., затем к раствору добавляли DMF (0.2 экв., 0.09 мл, 1.1 ммоль). Смесь охлаждали до 0 °C, затем добавляли оксалилхлорид (9 экв., 6.49 г,

4.33 мл, 51.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин, затем при КТ в течение еще 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, а остаток суспендировали в DCM (15 мл). Фенилметанол (1.2 экв., 0.74 г, 0.71 мл, 6.82 ммоль) растворяли в DCM (20 мл) в атмосфере аргона. Добавляли по каплям суспензию ацилхлорида в DCM и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь промывали водой, затем рассолом. Органическую фазу отделяли и сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc в качестве элюентов с получением указанного в заголовке соединения (1.607 г, 72% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 8.05 (d, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.7 (d, 1 H), 7.25 (2m, 5 H), 6.65 (d, 1 H), 5 (s, 2 H), 4.9 (t, 2 H), 4.2 (q, 2 H), 3.2 (t, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 1.3 (t, 3 H)

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-{1-[3-(бензилокси)-3-оксопропил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]пропаноата

С использованием Общей методики 6, исходя из этил (2*E*)-3-{1-[3-(бензилокси)-3-оксопропил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}проп-2-еноата (1 экв., 0.859 г, 2.18 ммоль) и [2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола (1.1 экв., 0.596 г, 2.40 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (0.729 г, 62% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.3/7.2 (m, 5 H), 7.3 (d, 1 H), 7.1 (dd, 1 H), 7 (d, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 5 (t, 1 H), 4.85 (t, 3 H), 4.4 (d, 2 H), 3.9 (q, 2 H), 3.1 (m, 4 H), 2.8 (s, 3 H), 2.2 (s, 3 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ C1: Получение *трет*-бутил-6-циано-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-карбоксилата

6-Бром-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-дион (1 экв., 5.95 г, 22.5 ммоль) растворяли в DCM (225 мл), затем добавляли TEA (1.1 экв., 2.51 г, 3.45 мл, 24.8 ммоль), *N,N*-диметилпиридин-4-амин (0.1 экв., 275 мг, 2.25 ммоль) и ди-*трет*-бутил-дикарбонат (1.1 экв., 5.41 г, 24.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь выливали в 500 мл 0.1 М HCl раствор. Органическую фазу отделяли, промывали посредством 500 мл 0,1 раствор М HCl (2х), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали, чтобы получить *трет*-бутил-6-бром-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-

карбоксилат (колич.). Сырой продукт (1 экв., 5 г, 13.73 ммоль) растворяли в N,N-диметилацетамиде (80 мл), затем добавляли цинк (0.5 экв., 449 мг, 6.86 ммоль) и цианид цинка (1 экв., 1.612 г, 13.73 ммоль). Смесь дегазировали аргоном, затем добавляли катализатор бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий(0) (0.1 экв., 424 мг, 1.73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 4 ч. Смесь фильтровали, отфильтрованное твердое вещество промывали с EtOAc, фильтрат концентрировали в высоком вакууме. Остаток растворяли в EtOAc, затем промывали посредством рассола. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc в качестве элюентов с получением указанного в заголовке соединения (2.704 г, 63% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 8.15 (d, 1 H), 8 (dd, 1 H), 7.6 (d, 1 H), 5.2 (s, 2 H), 1.5 (s, 9 H)

15 **СТАДИЯ С2: Получение бензил-[(2,2-диоксо-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-6-ил)метил]карбамата**

Трет-бутил-6-циано-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-карбоксилат (1 экв., 1 г, 3.22 ммоль) растворяли в 7*M* NH₃ раствор в MeOH (10 мл), и добавляли катализатор никель Ренея (5 экв., 945 мг, 16.11 ммоль). Реакционную смесь гидрировали при атмосферном давлении в течение 4 ч. После завершения реакции смесь фильтровали, фильтрат концентрировали с получением сырого 6-(аминометил)-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (66% выход), который растворяли в ТГФ (2.5 мл). Добавляли NaHCO₃ (1,1 экв.) с последующим добавлением по каплям бензил-хлорформат (1.1 экв.) и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь растворяли с водой и EtOAc, отделенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали с получением сырого продукта, который очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc в качестве элюентов с получением указанного в заголовке соединения (46% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 8.5 (m, 1 H), 7.8 (t, 1 H), 7.35 (m, 5 H), 7.2 (dd, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 4.5 (s, 2 H), 4.2 (d, 2 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-(3-{[6-({[(бензилокси)карбонил]амино} метил)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-{1-[3-(бензилокси)-3-оксопропил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}пропаноата

5 С использованием Общей методики 7, исходя из бензил [(2,2-диоксо-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-6-ил)метил]карбамата (1 экв., 571 мг, 1.64 ммоль) и этил-3-{1-[3-(бензилокси)-3-оксопропил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]пропаноат (1.1 экв., 930 мг, 1.80 ммоль) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (1.017 г, 10 73% выход).

¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.85 (t, 1 H), 7.6 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.4-7.1 (m, 16 H), 5.05/5 (2s, 4 H), 4.9 (t, 2 H), 4.85 (m, 1 H), 4.5 (2d, 2 H), 4.2 (m, 4 H), 3.9 (q, 2 H), 3.2 (d, 2 H), 3.1 (t, 1 H), 2.8 (s, 3 H), 2.2 (s, 3 H), 1 (t, 3 H)

15 **СТАДИЯ 3: Получение 3-{5-[1-(3-{[6-(аминометил)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-этокси-3-оксопропил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-1-ил}пропановой кислоты**

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{[6-({[(бензилокси)карбонил]амино} метил)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-{1-[3-(бензилокси)-3-оксопропил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}пропаноат (1 экв., 1.01 г, 1.19 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (844 мг, 97% выход).

20 ¹**Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.8 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.4 (dd, 1 H), 7.3 (dd, 1 H), 7.2 (m, 4 H), 4.8 (m, 3 H), 4.3/4.15 (2d, 2 H), 4.25 (m, 2 H), 25 4/3.8 (2d, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 3.2 (d, 2 H), 2.8/2.65 (s+2m, 5 H), 2.2 (sl, 3 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение ПРИМЕРА 69

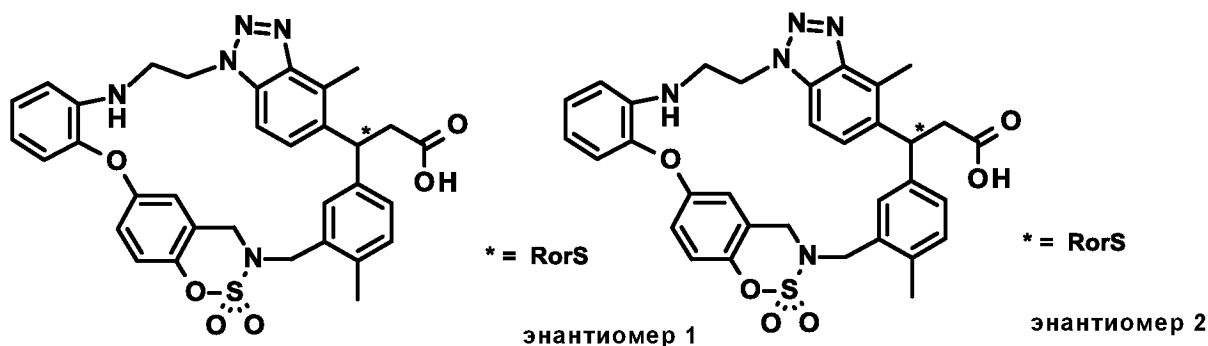
3-{5-[1-(3-{[6-(Аминометил)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-этокси-3-оксопропил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-1-ил}пропановую кислоту (1 экв., 830 мг, 1.13 ммоль) растворяли в DCM (340 мл), 30 затем добавляли ТЕА (5 экв., 574 мг, 0.791 мл, 5.67 ммоль), 1*H*-бензотриазол-1-ол (1.5 экв., 256 мг, 1.7 ммоль) и 3-{[(этилимино)метилен]амино}-*N,N*-диметилпропан-1-амин гидрохлорид (1.5 экв., 326 мг, 1.7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь концентрировали до 50 мл, и

промывали посредством водн. нас. NaHCO_3 и рассола. Водные фазы экстрагировали посредством DCM. Объединенные органические фазы промывали посредством 10% водн. раствора лимонной кислоты, водой, затем рассолом. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали с получением сырого этил [4,31-диметил-19,27,27-триоксо-26-окса-27λ⁶-тиа-1,14,15,16,20-пентаазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}] дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]ацетата (53% выход), который подвергали реакции с использованием Общей методики 12 с получением указанного в заголовке соединения в виде рацемической смеси (45 мг, 13%).

HRMS рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$: 575.1838; $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено: 576.1913 ($\delta=0.3$ част. на млн.)

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ част. на млн.: 12.1 (m, 1 H), 8.35 (m, 1 H), 7.65/7.6 (d, 2 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.25 (d+dd, 2 H), 7.1 (d, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 6.3 (d, 1 H), 5.05/4.95 (m, 2 H), 4.8 (t, 1 H), 4.7/4 dd, 2 H), 4.3/3.9 (2d, 2 H), 4.1/3.7 (d, 2 H), 3/2.8 (m, 2 H), 3 (m, 2 H), 2.6 (s, 3 H), 2.3 (sl, 3 H)

ПРИМЕР 70: [4,36-Диметил-32,32-диоксо-26,31-диокса-32λ⁶-тиа-1,14,15,16,19-пентаазагептацикло[25.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{20,25}.0^{30,34}]гептатриаконта-3(37),4,6,9(36),10,12,14,20,22,24,27,29,34-тридекаен-8-ил]уксусная кислота



СТАДИЯ С1: Получение 1-(4-метоксифенокси)-2-нитробензола

4-Метоксифенол (1 экв., 6.207 г, 50 ммоль) и 1-фтор-2-нитробензол (1 экв., 7.055 г, 0.05 моль) растворяли в диоксане (50 мл) и к раствору добавляли K_2CO_3 (2 экв., 13.821 г, 0.1 моль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 23 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до КТ и органические соли

отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали путем растирания с гептаном, чтобы получить указанное в заголовке соединение (желтые кристаллы, 11,96 г, выход 98%).

¹Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.02 (dd, 1H), 7.63 (t, 1H),
5 7.29 (t, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.00 (m, 3H), 3.76 (s, 3H)

СТАДИЯ С2: Получение 4-(2-нитрофенокси)фенола

1-(4-Метоксифенокси)-2-нитробензол (1 экв., 11.96 г, 0.04878 моль) растворяли в DCM (300 мл, 4.680 моль) при 0 °С. Добавляли по каплям раствор трибромборана (1.2 экв., 14.66 г, 0.05853 моль) в 20 мл DCM. Реакционную
10 смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Смесь выливали в воду (100 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли с EtOAc и очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc (от 100:0 до 66:33) в качестве элюента с получением указанного в
15 заголовке соединения (11.11 г, желтые кристаллы, 98% выход).

¹Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.52 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H),
7.61 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.96 (m, 3H), 6.82 (m, 2H)

СТАДИЯ С3: Получение 2-гидрокси-5-(2-нитрофенокси)бензальдегида

4-(2-Нитрофенокси)фенол (1 экв., 11.11 г, 0.04805 моль) растворяли в 1,2-
20 дихлорэтано (150 мл), затем добавляли дихлорид магния (5 экв., 22.88 г, 0.2403 моль) и ТЕА (6 экв., 29.18 г, 0.2883 моль, 40,19 мл). Добавляли параформальдегид (10 экв., 14.42 г, 0.4805 моль) и смесь перемешивали при 40°С в течение одного часа, затем при 70°С в течение 12 ч. Охлажденную смесь растворяли с DCM (300 мл) и промывали посредством 3x50 мл 1М водн.
25 раствора HCl. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневатых кристаллов (11.89 г, 95% выход).

¹Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 10.8 (br., 1 H), 10.24 (s, 1 H),
8.04 (dd, 1 H), 7.66 (ddd, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 7.33 (td, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.09 (d, 1
30 H), 7.09 (dd, 1 H)

СТАДИЯ С4: Получение 6-(2-нитрофенокси)-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона

Хлорсульфонилизотиоцианат (4 экв., 25.20 г, 15.50 мл, 0.1781 моль) охлаждали до 0°С и добавляли по каплям HCOOH (4 экв., 8.196 г, 6.72 мл, 0.1781 моль) при

0°C в течение 30 минут. Образовался белый осадок. Реакционную смесь оставляли нагреться до КТ в течение 30 минут и перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь снова охлаждали до 0°C и добавляли по каплям раствор 2-гидрокси-5-

5 Смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Выливали осторожно в 100 мл раствор сс. NH₄Cl, образовался оранжевый осадок, который после фильтрации и сушки в вакууме дал указанное в заголовке соединение в виде оранжевых кристаллов (6.71 г, 47% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.15 (s, 1 H), 8.15 (dd, 1 H),
10 7.78 (td, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.69 (dd, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.48 (td, 1 H), 7.36 (dd, 1 H)

СТАДИЯ C5: Получение 6-(2-нитрофенокси)-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона

6-(2-Нитрофенокси)-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-дион (1 экв., 7.65 г, 23.9
15 ммоль) растворяли в EtOH (250 мл) и к раствору порциями при 0°C добавляли цианоборгидрид натрия (1.2 экв., 1.8 г, 28.7 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Растворитель выпаривали досуха. Желтоватое масло разделяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали посредством EtOAc (2x30 мл). Объединенные органические фазы
20 сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом нормально-фазовой флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с гептан-EtOAc (от 100:0 до 50:50) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде желтоватого масла (1.25 г, 16% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.54 (t, 1 H), 8.08 (dm, 1 H),
25 7.71 (m, 1 H), 7.39 (m, 1 H), 7.18 (dm, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.09 (dd, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 4.55 (d, 2 H)

СТАДИЯ A1: Получение этил-(2E)-3-(4-метил-1-{2-[(оксан-2-ил)окси]этил}-1H-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноата

К раствору 6-(2-нитрофенокси)-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-
30 диона (1 экв., 1.38 г, 5 ммоль) в DCM (25 мл) при 0 °C добавляли моногидрат 4-метилбензол-1-сульфоновой кислоты (0.01 экв., 9.5 мг, 0.05 ммоль) с последующим добавлением 3,4-дигидро-2H-пирана (1.1 экв., 0.463 г, 5.5 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Смесь гасили посредством насыщенного NaHCO₃ (30 мл) и фазы разделяли.

Водную фазу экстрагировали посредством DCM (30 мл), и объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1.7 г, 95% выход).

5 ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ част. на млн.: 8.01 (d, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 6.64 (d, 1 H), 4.93/4.88 (m+m, 2 H), 4.53 (dd, 1 H), 4.21 (q, 2 H), 4.05/3.84 (m+m, 2 H), 3.36/3.29 (m+m, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 1.58-1.19 (m, 6 H), 1.27 (t, 3 H)

10 **СТАДИЯ 1: Получение 3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]-3-(4-метил-1-{2-[(оксан-2-ил)окси]этил}-1H-бензотриазол-5-ил)пропановой кислоты**

Суспензию этил (2E)-3-(4-метил-1-{2-[(оксан-2-ил)окси]этил}-1H-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноата (1 экв., 4.85 г, 13.5 ммоль) в диоксане (80 мл) и воды (40 мл) дегазировали с N_2 , затем добавляли [2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанол (1.4 экв., 4.69 г, 18.9 ммоль) и ТЕА (1.6 экв., 2.18 г, 21.6 ммоль). Добавляли димерный катализатор хлор(1,5-циклооктадиен)родий(I) (0.05 экв., 0.333 г, 0.675 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 30 мин., затем при КТ в течение ночи.

20 Реакционную смесь растворяли с водой и EtOAc, органическую фазу отделяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха с получением сырого продукта, который очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии на силикагеле с использованием гептан-EtOAc (50:50) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (темное масло, 5.11 г, 79% выход).

25 ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ част. на млн.: 7.62 (d, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.25 (brs., 1 H), 7.09/7.07 (dd/dd, 1 H), 7.02/7.01 (d/d, 1 H), 4.99/4.98 (t/t, 1 H), 4.9-4.78 (m, 2 H), 4.83 (m, 1 H), 4.51 (dm, 1 H), 4.4 (d, 2 H), 4.01/3.82 (m+m, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.33-3.2 (m, 2 H), 3.13 (d, 2 H), 2.74 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.54-1.18 (m, 6 H), 1 (t, 3 H)

30 **СТАДИЯ 2: Получение этил-3-(4-метил-3-{[6-(2-нитрофенокси)-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]метил}фенил)-3-(4-метил-1-{2-[(оксан-2-ил)окси]этил}-1H-бензотриазол-5-ил)пропаноата**

3-[3-(Гидроксиметил)-4-метилфенил]-3-(4-метил-1-{2-[(оксан-2-ил)окси]этил}-1H-бензотриазол-5-ил)пропановую кислоту (1 экв., 3.277 г, 6.804

ммоль) растворяли в ТГФ (30 мл). К этому раствору 6-(2-нитрофенокси)-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1.39 экв., 3.04 г, 9.43 ммоль), растворенному в ТГФ (10 мл) и добавляли PPh₃ (2 экв., 3.570 г, 13.61 ммоль). Смесь охлаждали до ~5°C, добавляли по каплям DIAD (2 экв., 2.897 г, 2.821 мл, 13.61 ммоль) и смесь нагревали при 45 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением сырого продукта, который очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии на силикагеле с использованием DCM-МеОН (99:1) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (оранжевое твердое вещество, 5.3 г, 99% выход).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.09 (dd, 1 H), 7.72 (td, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.38 (t, 1 H), 7.27 (dd, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.24 (dm, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 7.11 (m, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 4.82 (m, 2 H), 4.48 (m, 2 H), 4.48 (m, 1 H), 4.26/4.23 (d+d, 2 H), 3.99/3.8 (m+m, 2 H), 3.89 (q, 2 H), 3.23 (m, 2 H), 3.15 (d, 2 H), 2.73/2.72 (s/s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.5-1.13 (m, 6 H), 0.97 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-[1-(2-гидроксиэтил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-(4-метил-3-{[6-(2-нитрофенокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}фенил)пропаноата

Этил-3-(4-метил-3-{[6-(2-нитрофенокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}фенил)-3-(4-метил-1-{2-[(оксан-2-ил)окси]этил}-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноат (1 экв., 3.091 г, 3.933 ммоль) растворяли в ТГФ (16 мл) и EtOH (2 мл). Добавляли гидрат фосфорновольфрамовой кислоты (0.1 экв., 0.1368 г, 0.3933 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч. После завершения реакции смесь концентрировали досуха. Сырой твердый продукт разделяли между EtOAc и водой. Отделенный органический слой промывали два раза раствором бикарбоната натрия, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (твердое вещество коричневого цвета, 2.8 г, колич.).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.09 (dd, 1 H), 7.71 (td, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.38 (td, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.24 (dd, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.17 (dd, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 4.94 (t, 1 H), 4.83 (t, 1 H), 4.64 (t, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 4.26 (s, 2 H), 3.91 (q, 2 H), 3.81 (q, 2 H), 3.15 (m, 2 H), 2.74 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-[1-(2-хлорэтил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-(4-метил-3-{[6-(2-нитрофенокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}фенил)пропаноата

Этил-3-[1-(2-гидроксиэтил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-(4-метил-3-{[6-(2-нитрофенокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}фенил)пропаноат (1 экв., 2.8 г, 4.0 ммоль) растворяли в DCM (30 мл). Медленно при КТ добавляли тионилхлорид (3 экв., 1.4 г, 12 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 45 °С в течение 1,5 ч. После завершения реакции смесь концентрировали досуха. Сырой продукт разделяли между EtOAc и водой, органическую фазу промывали два раза нас. водн. раствором бикарбоната натрия, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (2.9 г, твердое вещество коричневого цвета, 97% выход).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 8.09 (dm, 1 H), 7.71 (m, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.24 (dm, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 4.99 (t, 2 H), 4.83 (t, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 4.26 (s, 2 H), 4.12 (t, 2 H), 3.9 (q, 2 H), 3.16 (d, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 0.97 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение этил-3-(3-{[6-(2-аминофенокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-[1-(2-хлорэтил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата

Смесь этил-3-[1-(2-хлорэтил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-(4-метил-3-{[6-(2-нитрофенокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}фенил)пропаноата (1 экв., 2.78 г, 3.86 ммоль), порошок железа (10 экв., 2160 мг, 38.6 ммоль) и NH₄Cl (0.5 экв., 103 мг, 1.93 ммоль), растворенные в EtOH (10 мл) и воде (3 мл) нагревали при 80 °С в течение 1,5 ч. После охлаждения до КТ, смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc, промывали посредством нас. водн. раствора Na₂CO₃, сушили над MgSO₄, фильтровали, выпаривали при пониженном давлении, и сушили в *вакууме* в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (2.314 г, твердое вещество коричневого цвета, 87% выход).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 7.63 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 6.92 (dd, 1

H), 6.85 (d, 1 H), 6.84 (dm, 1 H), 6.81 (dm, 1 H), 6.56 (m, 1 H), 5 (t, 2 H), 4.97 (s, 2 H), 4.83 (t, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 4.23 (s, 2 H), 4.13 (t, 2 H), 3.91 (q, 2 H), 3.16 (d, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 0.99 (t, 3 H)

СТАДИЯ 6: Получение этил-[4,36-диметил-32,32-диоксо-26,31-диокса-32λ⁶-тиа-1,14,15,16,19-пентаазагептацикло[25.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{20,25}.0^{30,34}]гептатриаконта-3(37),4,6,9(36),10,12,14,20,22,24,27,29,34-тридекаен-8-ил]ацетата

Этил 3-(3-{[6-(2-аминофенокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-[1-(2-хлорэтил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноат (1 экв., 1.12 г, 1.62 ммоль) растворяли в пропаннитриле (50 мл) и при КТ добавляли йодид натрия (5 экв., 1.22 г, 8.11 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100 °C в течение 35 ч. Смесь концентрировали досуха затем распределяли между водой и EtOAc. Органическую фазу отделяли и сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха с получением сырого продукта, который очищали методом препаративной обращенно-фазовой хроматографии с использованием водн. раствора TFA-MeCN в качестве элюентов с получением указанного в заголовке соединения (360 мг, желтый порошок, 34% выход).

Энантиоочищенные конечные промежуточные продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.39 (d, 1 H), 7.37 (dd, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.06 (dd, 1 H), 7 (t, 1 H), 6.9 (d, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 6.69 (d, 1 H), 6.56 (t, 1 H), 6.37 (d, 1 H), 5.47 (dd, 1 H), 4.95/4.83 (dt+dt, 2 H), 4.8 (t, 1 H), 4.27/4.1 (d+d, 2 H), 4.21/4.15 (d+d, 2 H), 3.87 (q, 2 H), 3.79/3.68 (m+m, 2 H), 3.08/2.99 (dd+dd, 2 H), 2.7 (s, 3 H), 2.3 (s, 3 H), 0.95 (t, 3 H)

СТАДИЯ 7: Получение ПРИМЕРА 70

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [4,36-диметил-32,32-диоксо-26,31-диокса-32λ⁶-тиа-1,14,15,16,19-пентаазагептацикло[25.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{20,25}.0^{30,34}]гептатриаконта-3(37),4,6,9(36),10,12,14,20,22,24,27,29,34-тридекаен-8-ил]ацетата E1 (1 экв.) или E2 (1 экв.) в качестве реагентов, были получены указанные в заголовке соединения (58% - 92% выходы соответственно).

Пример 70а (E1)

HRMS рассчитано для C₃₃H₃₁N₅O₆S: 625.1995; [M+H]⁺ найдено: 626.2062 (δ = -0.9 част. на млн.)

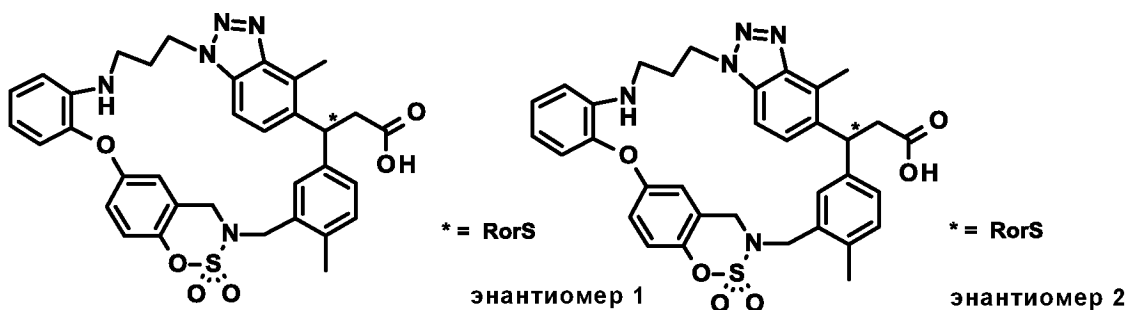
Пример 70b (E2)

HRMS рассчитано для $C_{33}H_{31}N_5O_6S$: 625.1995; $[M+H]^+$ найдено: 626.2062 (δ = -0.9 част. на млн.)

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 12.07 (brs, 1 H), 7.38 (dd, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.06 (dd, 1 H), 7 (t, 1 H), 6.9 (d, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 6.69 (d, 1 H), 6.56 (t, 1 H), 6.37 (d, 1 H), 5.47 (brs, 1 H), 4.95/4.82 (t+d, 2 H), 4.77 (t, 1 H), 4.27/4.09 (d+d, 2 H), 4.2/4.14 (d+d, 2 H), 3.79/3.68 (t+d, 2 H), 2.99/2.87 (dd+dd, 2 H), 2.7 (s, 3 H), 2.3 (s, 3 H)

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 173.1, 155, 146.3, 146.2, 143.8, 141.6, 140.2, 136.4, 136.1, 133.1, 132.1, 131.4, 130.2, 129, 127.2, 127.1, 125.4, 120.1, 119.7, 119.3, 118.6, 117, 116.1, 111.8, 108.1, 51.9, 48.8, 47.6, 44.3, 41.2, 41.2, 18.6, 13.3

ПРИМЕР 71: [4,37-Диметил-33,33-диоксо-27,32-диокса-33 λ^6 -тиа-1,14,15,16,20-пентаазагептацикло[26.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{21,26}.0^{31,35}]октатриаконта-3(38),4,6,9(37),10,12,14,21,23,25,28,30,35-тридекаен-8-ил]уксусная кислота



СТАДИЯ 1: Получение этил-3-[4-метил-3-[[6-(2-нитрофенокси)-2,2-диоксо-4H-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-3-ил]метил]фенил]-3-[4-метил-1-(3-тетрагидропиран-2-илоксипропил)бензотриазол-5-ил]пропаноата

Этил 3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]-3-(4-метил-1-{3-[(оксан-2-ил)окси]пропил}-1H-бензотриазол-5-ил)пропаноат (1 экв., 1890 мг, 3.81 ммоль) растворяли в ТГФ (25 мл), затем добавляли 6-(2-нитрофенокси)-3,4-дигидро-2H-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-2,2-дион (1.5 экв., 1.8 г, 5.58 ммоль) и PPh_3 (3.2 экв., 3.2 г, 12.2 ммоль). Смесь охлаждали до 5 °С в инертной атмосфере (N_2) и добавляли по каплям DIAD (3.11 экв., 2.4 г, 11.9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали

при КТ в течение 2 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали при пониженном давлении, сырой продукт очищали методом нормально-фазовой флэш-хроматографии на силикагеле с гептан-EtOAc (50:50) в качестве элюентов, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде желтоватого твердого вещества (2.04 г, 67% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 8.09 (dd, 1 H), 7.71 (td, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.38 (td, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.24 (dd, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 7.1 (d, 1 H), 4.83 (t, 1 H), 4.68 (t, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 4.25 (s, 2 H), 3.9 (q, 2 H), 3.6/3.31 (m+m, 2 H), 3.57/3.24 (m+m, 2 H), 3.15 (d, 2 H), 2.74 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.11 (m, 2 H), 1.67-1.29 (m, 6 H), 0.98 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-[1-(3-гидроксипропил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-(4-метил-3-{[6-(2-нитрофенокси)-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]метил}фенил)пропаноата

Этил 3-[4-метил-3-[[6-(2-нитрофенокси)-2,2-диоксо-4H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3-ил]метил] фенил]-3-[4-метил-1-(3-тетрагидропиран-2-илоксипропил)бензотриазол-5-ил]пропаноат (1 экв., 2.03 г, 2.54 ммоль) растворяли в EtOH (40 мл) и ТГФ (25 мл), затем к раствору добавляли *n*-толуолсульфонат пиридиния (0.1 экв., 64 мг, 0.127 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °С в течение ночи. После завершения реакции растворители выпаривали, смесь растворяли с DCM и промывали посредством нас. водн. NaHCO₃. Слои разделяли, органический слой сушили над MgSO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (1.8 г, колич.).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 8.09 (dd, 1 H), 7.71 (td, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.38 (td, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.24 (dd, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 7.1 (d, 1 H), 4.82 (t, 1 H), 4.65 (t, 1 H), 4.65 (m, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 4.25 (s, 2 H), 3.9 (q, 2 H), 3.35 (q, 2 H), 3.15 (m, 2 H), 2.74 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.98 (m, 2 H), 0.98 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-3-[1-(3-хлорпропил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-(4-метил-3-{[6-(2-нитрофенокси)-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]метил}фенил)пропаноата

С использованием Общей методики 10, исходя из этил-3-[1-(3-гидроксипропил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-(4-метил-3-{[6-(2-

нитрофенокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}фенил)пропаноат (1 экв., 1.8 г, 2.5 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (1.8 г, колич., коричневое масло).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.09 (dd, 1 H), 7.71 (td, 1 H),
5 7.56 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.38 (td, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.24 (dd, 1 H),
7.18 (dd, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7.1 (d, 1 H), 4.82 (t, 1 H), 4.74 (t, 2 H),
4.48 (s, 2 H), 4.26 (s, 2 H), 3.9 (q, 2 H), 3.58 (t, 2 H), 3.15 (d, 2 H), 2.75 (s, 3 H),
2.31 (quint., 2 H), 2.23 (s, 3 H), 0.98 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-3-(3-{[6-(2-аминофенокси)-2,2-диоксо-2*H*-
10 **1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-[1-(3-хлорпропил)-**
4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноата

С использованием Общей методики 1 СТАДИЯ 3, исходя из этил-3-[1-(3-хлорпропил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-(4-метил-3-{[6-(2-нитрофенокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}фенил)пропаноата (1 экв.,
15 1.8 г, 2.5 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (1.41 г, 82% выход, твердое вещество коричневого цвета).

HRMS рассчитано для C₃₆H₃₈ClN₅O₆S: 703.2231; [M+H]⁺ найдено: 704.2301 (δ = -0.4 част. на млн.)

СТАДИЯ 5: Получение этил-[4,37-диметил-33,33-диоксо-27,32-диокса-
20 **33λ⁶-тия-1,14,15,16,20-пентаазагептацикло[26.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{21,26}.0^{31,35}]**
октатриаконта-3(38),4,6,9(37),10,12,14,21,23,25,28,30,35-тридекаен-8-
ил]ацетата

Этил-3-(3-{[6-(2-аминофенокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-[1-(3-хлорпропил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-
25 5-ил]пропаноат (1 экв., 500 мг, 0.7100 ммоль) растворяли в пропаннитриле (25 мл) и при КТ добавляли йодид натрия (2 экв., 213 мг, 1.420 ммоль). Смесь нагревали до 100 °С и кипятили в колбе с обратным холодильником в течение 5 ч. Добавляли K₂CO₃ (2 экв., 196 мг, 1.420 ммоль) и смесь перемешивали при 100°С в течение 6 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и
30 остаток разделяли между DCM и водой. Органический слой отделяли и промывали посредством 1М водн. HCl раствор, затем с нас. водн. раствором NaHCO₃. Органическую фазу сушили над MgSO₄, и после фильтрации выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием вода-MeCN в качестве

элюентов с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (125 мг, 0.187 ммоль, 26% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.4 (dd, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7.04 (t, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 6.89 (dd, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 6.64 (t, 1 H), 5.05 (brt, 1 H), 4.85 (t, 1 H), 4.74/4.56 (dt+dt, 2 H), 4.29/4.11 (d+d, 2 H), 4.21/4.09 (d+d, 2 H), 3.9 (q, 2 H), 3.29/3.01 (m+m, 2 H), 3.16 (d, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.19 (qn, 2 H), 0.99 (t, 3 H)

СТАДИЯ 6: Получение ПРИМЕРА 71

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [4,37-диметил-33,33-диоксо-27,32-диокса-33λ⁶-тиа-1,14,15,16,20-пентаазагептацикло [26.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{21,26}.0^{31,35}]октатриаконта-3(38),4,6,9(37),10,12,14,21,23,25,28,30,35-тридекаен-8-ил]ацетата (1 экв., 170 мг, 0.25 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (135 мг, 83% выход, твердое вещество белого цвета).

Энантиочистые продукты были получены путем хроматографического разделения на хиральной колонке.

Пример 71a (E1, оптическая чистота: 97.9%)

HRMS рассчитано для C₃₄H₃₃N₅O₆S: 639.2151; [M+H]⁺ найдено: 640.2231 (δ = 1.0 част. на млн.)

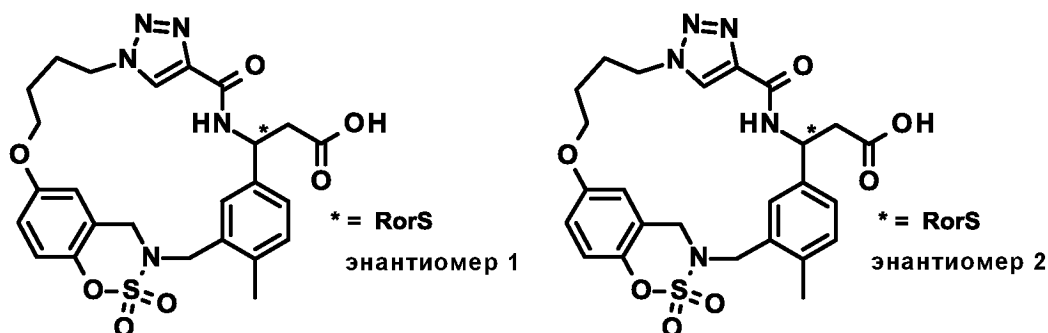
Пример 71b (E2, оптическая чистота>99.9%)

HRMS рассчитано для C₃₄H₃₃N₅O₆S: 639.2151; [M+H]⁺ найдено: 640.2226 (δ = 0.3 част. на млн.)

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.32 (brs, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.39 (dd, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 7.04 (t, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 6.63 (t, 1 H), 5.04 (t, 1 H), 4.84 (t, 1 H), 4.73/4.55 (dt+dt, 2 H), 4.28/4.14 (d+d, 2 H), 4.2/4.09 (d+d, 2 H), 3.28/3.02 (m+m, 2 H), 2.96 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.19 (qn, 2 H)

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 154.7, 146.5, 146.1, 143.1, 142.4, 140.4, 137, 135.7, 132, 131.7, 131.3, 129.8, 129.3, 127.7, 127.3, 126, 120.1, 119.5, 118.9, 118.1, 117.2, 116.7, 113, 107.3, 51.5, 49.1, 45, 42.5, 41.6, 39.6, 28.3, 18.4, 13.3

ПРИМЕР 72: [4-Метил-10,25,25-триоксо-19,24-диокса-25 λ^6 -тиа-1,9,12,13,14-пентаазапентацикло[18.5.3.1^{3,7}.1^{11,14}.0^{23,27}]триаконта-3(30),4,6,11(29),12,20,22,27-октаен-8-ил]уксусная кислота



5

СТАДИЯ 1: Получение [(5-бром-2-метилфенил)метокси](*трет*-бутил)дифенилсилана

Смесь (5-бром-2-метилфенил)метанола (1 экв., 20 г, 99 ммоль), имидазола (3 экв., 20 г, 297 ммоль) и DCM (250 мл) перемешивали при 10 °С. Добавляли *трет*-бутил(хлор)дифенилсилан, и смесь перемешивали в течение 1 ч. при этой температуре. После завершения реакции смесь гасили посредством водв (300 мл), полученную смесь экстрагировали посредством DCM, слои разделяли. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-DCM (от 100:0 до 50:50) в качестве элюентов. Указанное в заголовке соединение было получено в виде бесцветного твердого вещества (44 г, колич.).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.63 (m, 4 H), 7.55 (d, 1 H), 7.44 (m, 6 H), 7.37 (dd, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 1.04 (s, 9 H)

СТАДИЯ 2: Получение 1-[3-({*трет*-бутил(дифенил)силил}окси)метил]-4-метилфенил]этан-1-она

К перемешанному раствору [(5-бром-2-метилфенил)метокси](*трет*-бутил)дифенилсилана (1 экв., 20 г, 45.5 ммоль) в ТГФ (364 мл, 8 мл/ ммоль) добавляли по каплям бутиллитий (2.6 М, 2 экв., 35 мл, 91 ммоль) при -78 °С в инертной атмосфере и смесь перемешивали в течение ночи при этой температуре. Добавляли по каплям N,N-диметилацетамид (3 экв., 14.1 г, 137 ммоль) при -78 °С и смесь перемешивали в течение еще 1 ч. при -78 °С. Смесь

25

оставляли нагреться до КТ и перемешивали в течение ночи. После завершения реакции смесь гасили посредством воды, экстрагировали с помощью EtOAc, слои разделяли. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc-EtOH (от 100:0:0 до 70:22.5:7.5) в качестве элюентов. Указанное в заголовке соединение было получено в виде бесцветного твердого вещества (9.5 г, 47% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ част. на млн.: 8.1 (d, 1 H), 7.8 (dd, 1 H), 7.7 (dd, 4 H), 7.4 (td+d, 6 H), 7.2 (d, 1 H), 4.8 (s, 2 H), 2.6 (s, 3 H), 2.2 (s, 3 H), 1.1 (q, 9 H)

СТАДИЯ 3: Получение метил 3-[3-([трет-бутил(дифенил)силил]окси)метил]-4-метилфенил]-3-оксопропаноат

К перемешанному раствору 1-[3-([трет-бутил(дифенил)силил]окси)метил]-4-метилфенил]этан-1-она (1 экв., 9.5 г, 23.6 ммоль) в диметилкарбонате (11 экв., 23.4 г, 259.6 ммоль) при КТ добавляли NaN (2 экв., 1.88 г, 12 ммоль, 47.2 ммоль, 60 мас.% в минеральном масле). Смесь нагревали при 95 °С в течение 4 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до КТ, разбавляли с водой, полученную смесь экстрагировали посредством EtOAc. Слои разделяли, органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-DCM (от 100:0 до 0:100) в качестве элюентов. Указанное в заголовке соединение было получено в виде бесцветного масла (7.9 г, 73% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 8.05 (d, 1 H), 7.8 (dd, 1 H), 7.65 (m, 4 H), 7.51-7.4 (m, 6 H), 7.33 (d, 1 H), 4.8 (s, 2 H), 4.13 (s, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.05 (s, 9 H)

СТАДИЯ 4: Получение метил 3-амино-3-[3-([трет-бутил(дифенил)силил]окси)метил]-4-метилфенил]пропаноата

Смесь метил-3-[3-([трет-бутил(дифенил)силил]окси)метил]-4-метилфенил]-3-оксопропаноата (1 экв., 7.9 г, 17 ммоль), ацетата аммония (5 экв., 6.6 г, 86 ммоль) и MeOH (86 мл, 5 мл/ммоль) перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение ночи. После завершения реакции растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением метил-3-[3-([трет-бутил(дифенил)силил]окси)метил]-4-метилфенил]-3-иминопропаноата

в виде масла. Сырой продукт растворяли в AcOH (43 мл, 2.5 мл/ммоль) и к смеси медленно добавляли боргидрид натрия при 10 °C. Смесь оставляли нагреться до КТ и перемешивали в течение ночи. Смесь гасили посредством нас. водн. K₂CO₃ раствор, полученную смесь экстрагировали посредством EtOAc. Слои разделяли, органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки (7,4 г масла, 75% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 7.65 (dd, 4 H), 7.4 (m, 7 H), 7.2 (dd, 1 H), 7.1 (d, 1 H), 4.7 (s, 2 H), 4.25 (m, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 2.65 (2dd, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1 (s, 9 H)

СТАДИЯ 5: Получение метил-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-3-[3-({*трет*-бутил(дифенил)силил]окси}метил)-4-метилфенил]пропаноата

К перемешанному раствору метил-3-амино-3-[3-({*трет*-бутил(дифенил)силил]окси}метил)-4-метилфенил]пропаноата (1 экв., 4 г, 7.02 ммоль) в DCM (56 мл, 8 мл/ммоль) при КТ добавляли TEA (1.2 экв., 2.5 мл, 18 ммоль) и ди-*трет*-бутил-дикарбонат (1.2 экв., 1.84 г, 8.42 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. После завершения реакции смесь растворяли с водой, затем экстрагировали посредством EtOAc. Органический слой отделяли и сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали досуха. Сырой продукт очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюентов гептан-EtOAc-EtOH (от 100:0:0 до 70:22.5:7.5). Указанное в заголовке соединение было получено в виде бесцветного масла (3.7 г, 92% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 7.65 (m, 4 H), 7.4 (m, 9 H), 7.1 (dd+d, 2 H), 4.9 (m, 1 H), 4.7 (s, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 2.7 (2dd, 2 H), 2.1 (s, 3 H), 1.3 (m, 9 H), 1 (s, 9 H)

СТАДИЯ 6: Получение метил 3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]пропаноата

Смесь метил-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-3-[3-({*трет*-бутил(дифенил)силил]окси}метил)-4-метилфенил]пропаноата (1 экв., 16.4 г, 29.3 ммоль), фторида тетрабутиламмония (1 экв., 26.4 г, 29.3 ммоль) и ТГФ (234 мл, 8 мл/ммоль) перемешивали при КТ в течение 1 ч. После завершения реакции смесь гасили посредством нас. водн. раствора NaHCO₃, полученную смесь экстрагировали посредством EtOAc. Слои разделяли, органический слой

сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc (от 80:20 до 30:70) в качестве элюентов.

Указанное в заголовке соединение было получено в виде бесцветного масла

5 (8.55 г, 90% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.42 (d, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.08-7.02 (m, 2 H), 5.05 (t, 1 H), 4.88 (m, 1 H), 4.45 (d, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 2.73/2.62 (2dd, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.35 (s, 9 H)

10 **СТАДИЯ 7: Получение метил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропаноата**

С использованием Общей методики 7, исходя из метил-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1,1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (9 г, 81% выход).

20 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.45 (d, 1 H), 7.45 (d, 2 H), 7.42 (t, 2 H), 7.38 (t, 1 H), 7.2 (m, 3 H), 7.18 (d, 1 H), 7.1 (dd, 1 H), 7 (d, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 4.9 (m, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 4.22 (m, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 2.76/2.7 (2dd, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.38 (s, 9 H)

СТАДИЯ 8: Получение метил-3-(3-{[6-(4-бромбутоксид)-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропаноата

25 С использованием Общей методики 8, исходя из метил 3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, был получен метил-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноат (4.3 г, выход 62%). При КТ к раствору сырого продукта (0.5 г, 1 ммоль, 7.35 мл) в MeCN (10 мл/ммоль, 10 мл) добавляли 1,4-дибромбутан (1.5 экв., 0.2 мл, 46.5 ммоль) и Cs₂CO₃ (3 экв., 0,6 г, 3 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи. После завершения реакции растворитель выпаривали. Сырой продукт очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием градиентного элюирования вода-MeCN (от

59:41 до 5:95) с получением указанного в заголовке соединения (345 мг твердого вещества белого цвета, 50% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.45 (d, 1 H), 7.25-7.15 (m, 3 H), 7.11 (d, 1 H), 7 (dd, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 4.88 (m, 1 H), 4.45/4.2 (s+m, 4 H), 4 (t, 2 H), 3.6 (t, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 2.77/2.68 (2dd, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 1.95 (m, 2 H), 1.8 (m, 2 H), 1.35 (s, 9 H)

СТАДИЯ 9: Получение метил 3-(3-{[6-(4-азидобутоксид)-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропаноата

10 Смесь метил 3-(3-{[6-(4-бромбутоксид)-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропаноата (1 экв., 345 мг, 0.538 ммоль), азидата натрия (2.3 экв., 80 мг, 1.23 ммоль) и DMF (10 мл) перемешивали в течение ночи при КТ. После завершения реакции смесь гасили посредством ледяной воды,
15 полученную смесь экстрагировали посредством EtOAc. Слои разделяли, органический слой сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием градиентного элюирования вода-MeCN (от 100:0 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения (290
20 мг твердого вещества белого цвета, выход 50%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.42 (d, 1 H), 7.25-7.15 (m, 3 H), 7.12 (d, 1 H), 6.99 (dd, 1 H), 6.9 (d, 1 H), 4.88 (m, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 4.2 (2d, 2 H), 4 (t, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 3.4 (t, 2 H), 2.77/2.68 (2dd, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.8-1.65 (m, 4 H), 1.35 (s, 9 H)

25 **СТАДИЯ 10: Получение трет-бутил 1-[4-({3-[(5-{1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-метокси-3-оксопропил}-2-метилфенил)метил]-2,2-диоксо-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-6-ил}окси)бутил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата**

30 К перемешанному раствору метил-3-(3-{[6-(4-азидобутоксид)-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропаноата (1 экв., 225 мг, 0.372 ммоль) в трет-бутаноле (1.86 мл, 5 мл/ммоль) и воды (0.75 мл, 2 мл/ммоль) при КТ добавляли трет-бутил проп-2-иноат (1 экв., 47 мг, 0.372 ммоль), сульфат меди (0.06 экв., 3.6 мг, 0.022 ммоль) и аскорбат натрия (0.2 экв., 15 мг, 0.075 ммоль) и смесь

перемешивали в течение 24 ч. Реакцию гасили посредством 0,1 М водн. HCl, полученную смесь экстрагировали посредством EtOAc. Слои разделяли, органический слой сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием DCM-EtOAc (от 100:0 до 80:20) в качестве элюентов. Указанное в заголовке соединение было получено в виде бесцветной смолы (263 мг, 96% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 8.68 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.2 (m, 3 H), 7.15 (d, 1 H), 7 (dd, 1 H), 6.9 (d, 1 H), 4.9 (m, 1 H), 4.5 (t, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 4.2 (m, 2 H), 3.98 (t, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 2.7 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2 (m, 2 H), 1.7 (m, 2 H), 1.5 (s, 9 H), 1.3 (s, 9 H)

СТАДИЯ 11: Получение гидрохлорида 1-{4-[(3-{[5-(1-амино-3-метокси-3-оксопропил)-2-метилфенил]метил}-2,2-диоксо-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-6-ил)окси]бутил}-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты

К раствору *трет*-бутил-1-[4-({3-[(5-{1-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-3-метокси-3-оксопропил}-2-метилфенил)метил]-2,2-диоксо-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-6-ил}окси)бутил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (1 экв., 200 мг, 0.274 ммоль) в диоксане (10 мл/ммоль, 2.74 мл) при 0°C добавляли HCl (4М в диоксане) (5.5 экв., 0.377 мл). Реакционную смесь оставляли нагреться до КТ и перемешивали при КТ в течение 4 ч. После завершения реакции летучие вещества выпаривали досуха при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дальнейшей очистки (174 мг, колич.).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 8.8-8.4 (m, 3 H), 8.71 (s, 1 H), 7.4 (dd+d, 2 H), 7.3 (d, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7 (dd+d, 2 H), 4.62 (t, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 4.5 (t, 2 H), 4.25 (m, 2 H), 4 (t, 2 H), 3.6 (s, 3 H), 3.12/2.98 (2dd, 2 H), 2.3 (s, 3 H), 2.02 (m, 2 H), 1.7 (m, 2 H)

СТАДИЯ 12: Получение метил-[4-метил-10,25,25-триоксо-19,24-диокса-25λ⁶-тия-1,9,12,13,14-

пентаазапентацикло[18.5.3.1^{3,7}.1^{11,14}.0^{23,27}]триаконта-

3(30),4,6,11(29),12,20,22,27-октаен-8-ил]ацетата

Гидрохлорид 1-{4-[(3-{[5-(1-амино-3-метокси-3-оксопропил)-2-метилфенил]метил}-2,2-диоксо-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-6-ил)окси]бутил}-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (1 экв., 154 мг, 0.252 ммоль) растворяли в DCM (126 мл, 500 мл/ммоль), затем TEA (5 экв., 0.176 мл,

1.262 ммоль), бензотриазол-1-ол (1.2 экв., 41 мг, 0.303 ммоль) и добавляли гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (1,2 экв., 58 мг, 0.303 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, гасили посредством 30 мл воды и экстрагировали посредством DCM. Органическую фазу отделяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием градиентного элюирования вода-MeCN (от 64:36 до 28:72) с получением указанного в заголовке соединения (43 мг твердого вещества белого цвета, 31% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 8.2 (d, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.21 (m, 2 H), 6.98 (d, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 6 (d, 1 H), 5.61 (m, 1 H), 4.7/4.38 (2m, 2 H), 4.3 (2d, 2 H), 4.18/4.05 (2d, 2 H), 4/3.61 (2m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.2/3.1 (2m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.4-1.9 (m, 4 H)

СТАДИЯ 13: Получение ПРИМЕРА 72

С использованием Общей методики 12, исходя из метил [4-метил-10,25,25-триоксо-19,24-диокса-25λ⁶-гиа-1,9,12,13,14-пентаазапентацикло [18.5.3.1^{3,7}.1^{11,14}.0^{23,27}]триаконта-3(30),4,6,11(29),12,20,22,27-октаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, колич.).

Энантиоочистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 72a (E1)

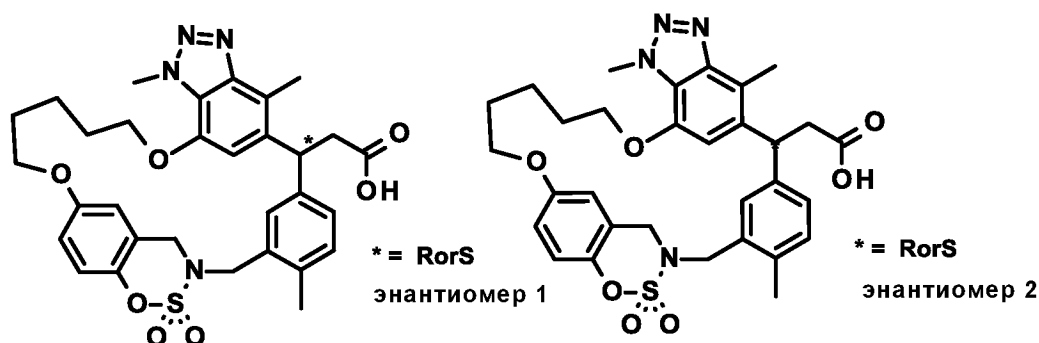
HRMS рассчитано для C₂₅H₂₇N₅O₇S: 541.1631; [M+H]⁺ найдено: 542.1709 (δ=0.9 част. на млн.)

Пример 72b (E2)

HRMS рассчитано для C₂₅H₂₇N₅O₇S: 541.1631; [M+H]⁺ найдено: 542.1708 (δ=0.7 част. на млн.)

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.3 (m, 1 H), 9.15 (d, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 7.31 (dd, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 6.2 (d, 1 H), 5.41 (m, 1 H), 4.53 (m, 2 H), 4.53/3.99 (dd, 2 H), 4.39/3.77 (dd, 2 H), 3.39/2.81 (2m, 2 H), 2.84/2.72 (2dd, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.16-1.7 (m, 4 H)

ПРИМЕР 73: [4,10,14-Триметил-29,29-диоксо-17,23,28-триокса-29λ⁶-
 тиа-1,12,13,14-тетраазагексацикло[22.5.3.1^{3,7}.1^{9,16}.0^{11,15}.0^{27,31}]тетратриаконта-
 3(34),4,6,9(33),10,12,15,24,26,31-декаен-8-ил]уксусная кислота



5

**СТАДИЯ А1: Получение метил-3-(1,4-диметил-1H-бензотриазол-5-ил)-
 3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]пропаноата**

С использованием Общей методики 6, исходя из метил (2E)-3-(1,4-диметил-
 1H-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноата (1 экв.) и [2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-
 1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола (1.3 экв.) в качестве реагентов, было
 получено указанное в заголовке соединение (масло оранжевого цвета, 88%
 выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.57 (d, 1 H), 7.47 (d, 1 H),
 7.24 (d, 1 H), 7.1 (dd, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 4.99 (t, 1 H), 4.84 (t, 1 H), 4.4 (d, 2 H),
 4.23 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 3.18/3.13 (dd+dd, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H)

**СТАДИЯ 1: Получение метил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2H-
 1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-
 бензотриазол-5-ил)пропаноата**

С использованием Общей методики 7, исходя из метил-3-(1,4-диметил-1H-
 бензотриазол-5-ил)-3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]пропаноата (1 экв.) и 6-
 (бензилокси)-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1.2 экв.) в
 качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (твердая
 пена бежевого цвета, выход 84%).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.56 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H),
 7.48-7.32 (m, 5 H), 7.21 (d, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7.07
 (dd, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 5.1 (s, 2 H), 4.85 (t, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 4.22/4.19 (d+d, 2 H),
 4.2 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 3.22/3.17 (dd+dd, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение метил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(7-бром-1,4-диметил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

Метил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноат (1 экв., 1 г, 1.59 ммоль) растворяли в нитрометане (20 мл), затем добавляли Охоне® (3 экв., 2.31 г, 4.79 ммоль) и бромид калия (1.2 экв., 0.23 г, 1.92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C, разбавляли с DCM (30 мл) и промывали посредством воды (50 мл). Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой хроматографии с использованием 5 мм водн. NH₄HCO₃-MeCN градиентного элюирования (от 95:5 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения (35% выход).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 7.68 (s, 1 H), 7.49-7.31 (m, 5 H), 7.25 (d, 1 H), 7.21 (dd, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7.06 (dd, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 5.1 (s, 2 H), 4.83 (t, 1 H), 4.47/4.42 (d+d, 2 H), 4.41 (s, 3 H), 4.22 (s, 2 H), 3.49 (s, 3 H), 3.24 (d, 2 H), 2.73 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение метил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(7-{[5-(бензилокси)пентил]окси}-1,4-диметил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

Метил 3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(7-бром-1,4-диметил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноат (1 экв., 391 мг, 0.554 ммоль) растворяли в толуоле (20 мл), затем добавляли 5-бензилоксипентан-1-ол (10 экв., 1.07 г, 5.54 ммоль), Cs₂CO₃ (10 экв., 1.81 г, 5.54 ммоль), 2-(ди-трет-бутилфосфино)-1,1'-бинафтил (0.1 экв., 22 мг, 0.055 ммоль) и катализатор диацетат палладия (0.08 экв., 10 мг, 0.044 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней при 70°C в инертной атмосфере. Растворитель выпаривали, затем смесь растворяли с EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу отделяли, водную фазу экстрагировали посредством еще 3x20 мл EtOAc. Объединенную органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой хроматографии с использованием 5 мм водн. NH₄HCO₃-MeCN

градиентного элюирования (от 95:5 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения (бесцветное масло, 11% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.47-7.19 (m, 12 H), 7.13 (d, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7.06 (dd, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 4.8 (t, 1 H), 4.47/4.42 (d+d, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 4.29 (s, 3 H), 4.24/4.19 (d+d, 2 H), 4.15/4.06 (m+m, 2 H), 3.49 (s, 3 H), 3.43 (t, 2 H), 3.22 (m, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.84-1.03 (m, 6 H)

СТАДИЯ 4: Получение метил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-{7-[(5-гидроксипентил)окси]-1,4-диметил-1*H*-бензотриазол-5-ил}пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из метил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(7-{[5-(бензилокси)пентил]окси}-1,4-диметил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердая пена белого цвета, 82% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.69 (s, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.21 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.78 (dd, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 4.79 (t, 1 H), 4.42/4.36 (d+d, 2 H), 4.39 (brs, 1 H), 4.35 (s, 3 H), 4.23/4.16 (d+d, 2 H), 4.16/4.07 (m+m, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 3.42 (m, 2 H), 3.23/3.19 (m+m, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.85-1.43 (m, 6 H)

СТАДИЯ 5: Получение гидрохлорида метил-3-{7-[(5-хлорпентил)окси]-1,4-диметил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата

С использованием Общей методики 10, исходя из метил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-{7-[(5-гидроксипентил)окси]-1,4-диметил-1*H*-бензотриазол-5-ил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердая пена не совсем белого цвета, колич.).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.71 (brs, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.21 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 4.79 (t, 1 H), 4.42/4.37 (d+d, 2 H), 4.35 (s, 3 H), 4.23/4.17 (d+d, 2 H), 4.17/4.07 (m+m, 2 H), 3.66 (t, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 3.24/3.19 (dd+dd, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.81 (m, 2 H), 1.79 (m, 2 H), 1.59 (m, 2 H)

СТАДИЯ 6: Получение метил-[4,10,14-триметил-29,29-диоксо-17,23,28-триокса-29 λ^6 -тия-1,12,13,14-тетраазагексацикло[22.5.3.1^{3,7}.1^{9,16}.0^{11,15}.0^{27,31}]]тетратриаконта-3(34),4,6,9(33),10,12,15,24,26,31-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 11, исходя из гидрохлорида метил-3-{7-
5 [(5-хлорпентил)окси]-1,4-диметил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-
диоксо-2*H*-1,2 λ^6 ,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество бежевого цвета, 19%).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.4 (dd, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 7.1
10 (s, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 6.97 (m, 1 H), 6.96 (m, 1 H), 4.77 (t, 1 H),
4.42/4.26 (d+d, 2 H), 4.35 (s, 3 H), 4.29/4.07 (m+m, 2 H), 4.18 (t, 2 H), 4.11/4.05
(d+d, 2 H), 3.49 (s, 3 H), 3.32/3.18 (dd+dd, 2 H), 2.52 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.1-1.58
(m, 6 H)

СТАДИЯ 7: Получение ПРИМЕРА 73

С использованием Общей методики 12, исходя из метил-[4,10,14-триметил-
15 29,29-диоксо-17,23,28-триокса-29 λ^6 -тия-1,12,13,14-тетраазагексацикло
[22.5.3.1^{3,7}.1^{9,16}.0^{11,15}.0^{27,31}]]тетратриаконта-3(34),4,6,9(33),10,12,15,24,26,31-
декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в
заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 72% выход).

20 Энантиочистые продукты были получены хроматографическим
разделением на хиральной колонке.

Пример 73а (E1)

HRMS рассчитано для C₃₁H₃₄N₄O₇S: 606.2148; [M+H]⁺ найдено: 607.2223 (δ
= 0.3 част. на млн.)

Пример 73b (E2)

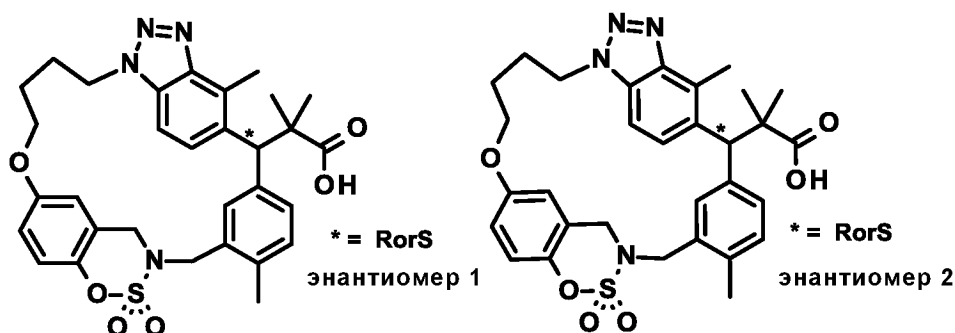
25 **HRMS** рассчитано для C₃₁H₃₄N₄O₇S: 606.2148; [M+H]⁺ найдено: 607.2223 (δ
= 0.3 част. на млн.)

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн. 7.4 (d, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 7.13
(s, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.96 (dd, 1 H), 4.73 (t, 1 H),
30 4.41/4.29 (d+d, 2 H), 4.35 (s, 3 H), 4.28/4.08 (m+m, 2 H), 4.17 (t, 2 H), 4.14/3.99
(d+d, 2 H), 3.16/3.02 (dd+dd, 2 H), 2.5 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2/1.92 (m+m, 2 H),
1.9/1.74 (m+m, 2 H), 1.73/1.63 (m+m, 2 H)

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 173.5, 155.7, 148.3, 144.8, 143.6, 142.3, 137.6, 136.4, 132.8, 131.2, 129.9, 129.8, 123.9, 119.4, 118.1, 117.9, 117.6, 113.8, 107, 68.3, 68.1, 51.9, 49.8, 42.2, 41.7, 36.9, 27.4, 26.7, 21.1, 18.7, 12.8

ПРИМЕР 74: 2-[4,31-Диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тиа-

5 1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]-2-метилпропановая кислота



10 **СТАДИЯ 1: Получение 2-[(5-бром-2-метилфенил)метокси]оксана**

К раствору (5-бром-2-метилфенил)метанола (1 экв., 7.05 г, 35.1 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C добавляли моногидрат 4-метилбензол-1-сульфоновой кислоты (0.01 экв., 0.07 г, 0.351 ммоль) с последующим добавлением 3,4-дигидро-2H-пирана (1.1 экв., 3.52 мл, 38.6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 1 ч., до того, как погасить насыщенным NaHCO₃ (30 мл). Фазы были разделены. Водную фазу экстрагировали посредством DCM (30 мл), объединенные органические фазы сушили над MgSO₄ и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (10 г, колич.).

20 ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.49 (d, 1 H), 7.38 (dd, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 4.7 (t, 1 H), 4.66/4.42 (d+d, 2 H), 3.77/3.49 (m+m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 1.82-1.41 (m, 6 H)

СТАДИЯ 2: Получение 4-метил-3-[(оксан-2-ил)окси]метил}бензальдегида

25 К перемешанному раствору 2-[(5-бром-2-метилфенил)метокси]оксана (1 экв., 5 г, 18 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли N¹,N¹,N²,N²-тетраметилэтан-1,2-диамин (1.5 экв., 3.1 г, 26 ммоль). Смесь охлаждали до -75 °C, добавляли по каплям бутиллитий (1.5 экв., 26 ммоль) и смесь перемешивали при -75 °C в

течение еще 30 мин. Добавляли по каплям DMF (2 экв., 2.6 г, 35 ммоль), температуре дали достичь КТ и смесь перемешивали в течение еще 1 ч. при КТ. После завершения реакции смесь выливали в 80 мл воды и экстрагировали посредством EtOAc. Отделенный органический слой сушили над MgSO₄,
 5 фильтровали и выпаривали досуха. Сырое масло очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента гептан-EtOAc (от 100:0 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения (4 г, выход 97%).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.97 (s, 1 H), 7.87 (d, 1 H),
 10 7.75 (dd, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.76/4.51 (d+d, 2 H), 4.73 (dd, 1 H), 3.79/3.5 (m+m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 1.83-1.41 (m, 6 H)

СТАДИЯ 3: Получение {1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}{4-метил-3-[[оксан-2-ил)окси]метил}фенил)метанола

1-[4-(Бензилокси)бутил]-5-бром-4-метил-1H-бензотриазол (1 экв., 1.04 г,
 15 2.78 ммоль) растворяли в ТГФ (40 мл) и добавляли N¹,N¹,N²,N²-тетраметилэтан-1,2-диамин (1.5 экв., 484 мг, 4.17 ммоль). Смесь охлаждали до -75 °С, добавляли по каплям бутиллитий (3 экв., 8.34 ммоль) и смесь перемешивали при -75 °С в течение 30 мин. Добавляли 4-метил-3-[[оксан-2-ил)окси]метил}бензальдегид (2 экв., 1.3 г, 5.5 ммоль), растворенный в ТГФ (10 мл) и реакционную смесь
 20 перемешивали при КТ в течение 2 ч. После завершения реакции смесь выливали в 100 мл воды, экстрагировали посредством 2x50 мл EtOAc, объединенный органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали, выпаривали при пониженном давлении досуха. Сырое масло очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с использованием гептан-EtOAc (от 100:0 до
 25 0:100) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (0.4 г, 27% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.61 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H),
 7.35-7.23 (m, 5 H), 7.25 (d, 1 H), 7.17 (dd, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.05 (d, 1 H), 5.89 (d, 1 H), 4.67 (t, 2 H), 4.61/4.37 (d+d, 2 H), 4.59 (dd, 1 H), 4.4 (s, 2 H), 3.67/3.37 (m+m,
 30 2 H), 3.42 (t, 2 H), 2.67/2.66 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.94 (m, 2 H), 1.7-1.3 (m, 6 H), 1.49 (m, 2 H)

СТАДИЯ 4: Получение метил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-2,2-диметил-3-(4-метил-3-{[(оксан-2-ил)окси]метил}фенил)пропаноата

{1-[4-(Бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}(4-метил-3-
 5 {[(оксан-2-ил)окси]метил}фенил)метанол (1 экв., 4.04 г, 7.62 ммоль) растворяли
 в MeCN (50 мл) и добавляли 2,2,2-трихлорацетонитрил (2 экв., 2.2 г, 15.25
 ммоль) и 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-*a*]азепин (0.05 экв., 58.06 мг,
 0.38 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 45 мин., затем добавляли
 10 [(1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси](триметил)силан (2.5 экв., 3.32 г, 19.07
 ммоль) и 1,1,1-трифтор-*N*-(триформетансульфонил)-метансульфонамид (0.1 экв.,
 0.21 г, 0.76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч.
 После завершения реакции добавляли 40 мл нас. водн. NaHCO₃ и слои
 разделяли. Водный слой экстрагировали посредством 2x50 мл EtOAc,
 объединенный органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и
 15 выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке
 соединения (4.6 г, выход 98%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 7.61-7.54 (d, 1 H), 7.61-7.54
 (d, 1 H), 7.35-7.23 (m, 5 H), 7.22 (d, 1 H), 7.13 (dd, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 4.77 (s, 1 H),
 4.66 (t, 2 H), 4.58/4.38 (d+d, 2 H), 4.57 (m, 1 H), 4.4 (s, 2 H), 3.67/3.35 (m+m, 2 H),
 20 3.43 (s, 3 H), 3.42 (t, 2 H), 2.7/2.69 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 1.94 (m, 2 H), 1.75-1.31
 (m, 6 H), 1.52 (m, 2 H), 1.3 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение метил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]-2,2-диметилпропаноата

Метил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}-2,2-
 диметил-3-(4-метил-3-{[(оксан-2-ил)окси]метил}фенил)пропаноат (1 экв., 4.6 г,
 7.49 ммоль) растворяли в MeOH (80 мл) и добавляли пиридиновый комплекс 4-
 метилбензолсульфоновой кислоты (0.05 экв., 94.2 мг, 0.375 ммоль). После
 перемешивания при 55 °С в течение 2 ч. реакцию смесь охлаждали до КТ,
 30 выпаривали досуха при пониженном давлении, растворяли в DCM,
 экстрагировали посредством 2x50 мл нас. водн. NaHCO₃, затем с 50 мл рассола.
 Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при
 пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,93 г,
 выход 99%).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 7.61 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.36-7.23 (m, 5 H), 7.28 (d, 1 H), 7.09 (dd, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 5.01 (t, 1 H), 4.76 (s, 1 H), 4.66 (t, 2 H), 4.41 (d, 2 H), 4.4 (s, 2 H), 3.43 (t, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 2.7 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.95 (m, 2 H), 1.52 (m, 2 H), 1.3 (s, 3 H), 1.24 (s, 3 H)

5 **СТАДИЯ 6: Получение метил-3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}-3-(3-{6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]метил}-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата**

10 С использованием Общей методики 7, исходя из метил 3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}-3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]-2,2-диметилпропаноат (1 экв.) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-дион (1 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (62% выход).

15 ¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 7.59 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.46 (dm, 2 H), 7.41 (tm, 2 H), 7.34 (tm, 1 H), 7.3 (tm, 2 H), 7.25 (tm, 1 H), 7.25 (dm, 2 H), 7.23 (d, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 7.08 (dd, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 5.1 (s, 2 H), 4.77 (s, 1 H), 4.63 (t, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 4.28/4.17 (d+d, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 3.4 (t, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.93 (m, 2 H), 1.49 (m, 2 H), 1.29/1.25 (s+s, 6 H)

20 **СТАДИЯ 7: Получение метил-3-[1-(4-гидоксибутил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метилфенил}-2,2-диметилпропаноата**

25 С использованием Общей методики 8, исходя из метил 3-{1-[4-(бензилокси)бутил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}-3-(3-{6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]метил}-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (99% выход).

30 ¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.: 9.71 (s, 1 H), 7.61 (m, 1 H), 7.61 (m, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.8 (dd, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 4.76 (s, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.44 (brs, 1 H), 4.37 (s, 2 H), 4.26/4.15 (d+d, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 3.39 (t, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.91 (qn, 2 H), 1.38 (qn, 2 H), 1.3 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H)

СТАДИЯ 8: Получение метил-3-[1-(4-хлорбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-2,2-диметилпропаноата

С использованием Общей методики 10, исходя из метил 3-[1-(4-гидроксибутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-2,2-диметилпропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (98% выход).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.6 (brs, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 6.81 (dd, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 4.77 (s, 1 H), 4.7 (t, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 4.27/4.15 (d+d, 2 H), 3.65 (t, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.01 (qn, 2 H), 1.71 (qn, 2 H), 1.3 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H)

СТАДИЯ 9: Получение метил-2-[4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]-2-метилпропаноата

С использованием Общей методики 11, исходя из метил-3-[1-(4-хлорбутил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-2,2-диметилпропаноат (1 экв., 3.2 г, 4.99 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (2.95 г, 97% выход).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.38 (dd, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 6.81 (dd, 1 H), 6.67 (d, 1 H), 5.85 (br., 1 H), 4.81 (s, 1 H), 4.8/4.73 (m+m, 2 H), 4.35/3.84 (brd+brd, 2 H), 4.08/3.65 (d+d, 2 H), 3.7/3.43 (br+m, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.21/2.06 (m+m, 2 H), 1.84/1.64 (m+m, 2 H), 1.27/1.13 (s+s, 6 H)

СТАДИЯ 10: Получение ПРИМЕРА 74

С использованием Общей методики 12, исходя из метил 2-[4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]-2-метилпропаноат в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение.

Энантиоочистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 74а (E1)

HRMS рассчитано для $C_{31}H_{34}N_4O_6S$: 590.2199; $[M+H]^+$ найдено: 591.2272 (δ = 0.0 част. на млн.)

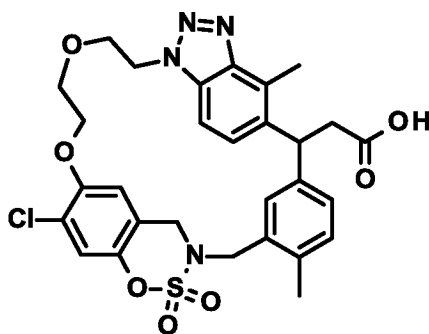
Пример 74b (E2)

5 **HRMS** рассчитано для $C_{31}H_{34}N_4O_6S$: 590.2199; $[M+H]^+$ найдено: 591.2277 (δ = 0.9 част. на млн.)

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 12.34 (brs, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.46 (dd, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.81 (dd, 1 H), 6.61 (brs, 1 H), 5.85 (brs, 1 H), 4.84 (s, 1 H), 4.79/4.73 (m+m, 2 H), 4.27/3.87 (brd+brd, 2 H),
10 4.06/3.71 (brd+brd, 2 H), 3.71/3.43 (m+m, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.22/2.08 (m+m, 2 H), 1.83/1.64 (m+m, 2 H), 1.25 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H)

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 133.3, 130.9, 130.6, 128.3, 119.6, 117.6, 111.1, 107.2, 67.9, 52, 51.6, 48.7, 48.2, 26.6, 25.6, 25.3, 24.7, 18.5, 14.2

15 **ПРИМЕР 75:** [24-Хлор-4,32-диметил-28,28-диоксо-19,22,27-триокса-28 λ^6 -
тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]-тритриаконта-
3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]уксусная кислота



20

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-(1-{2-[2-(бензилокси)этокси]этил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)-3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]пропаноата

25 С использованием Общей методики 6, исходя из этил-(2*E*)-3-(1-{2-[2-(бензилокси)этокси]этил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)проп-2-еноата (1 экв.) и [2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола (1.3 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (желтое масло, 71% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.61 (d, 1 H), 7.4 (d, 1 H), 7.33-7.17 (m, 5 H), 7.26 (d, 1 H), 7.08 (dd, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 4.99 (t, 1 H), 4.82 (t, 1 H), 4.81 (t, 2 H), 4.39 (d, 2 H), 4.32 (s, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.89 (t, 2 H), 3.52 (m, 2 H), 3.43 (m, 2 H), 3.12/3.07 (dd+dd, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 1.01 (t, 3 H)

5 **СТАДИЯ 2: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-7-хлор-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(1-{2-[2-(бензилокси)этокси]этил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)пропаноата**

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-(1-{2-[2-(бензилокси)этокси]этил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)-3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]пропаноата (1 экв.) и 6-(бензилокси)-7-хлор-3,4-дигидро-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (0.83 экв.) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество не совсем белого цвета, 95% выход).

15 **¹H-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.6 (d, 1 H), 7.51-7.13 (m, 10 H), 7.46 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.17 (dd, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 4.84 (t, 1 H), 4.8 (t, 2 H), 4.48/4.44 (d+d, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 4.24/4.19 (d+d, 2 H), 3.91 (q, 2 H), 3.87 (t, 2 H), 3.5 (m, 2 H), 3.4 (m, 2 H), 3.18/3.12 (dd+dd, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 0.97 (t, 3 H)

20 **СТАДИЯ 3: Получение этил-3-{3-[(7-хлор-6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-{1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил]пропаноата**

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-7-хлор-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(1-{2-[2-(бензилокси)этокси]этил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердая пена белого цвета, колич.).

30 **¹H-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 10.48 (s, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 4.83 (t, 1 H), 4.8 (t, 2 H), 4.54 (m, 1 H), 4.46/4.41 (d+d, 2 H), 4.25/4.2 (d+d, 2 H), 3.93 (q, 2 H), 3.88 (t, 2 H), 3.37 (m, 2 H), 3.37 (m, 2 H), 3.17 (d, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение этил-[24-хлор-4,32-диметил-28,28-диоксо-19,22,27-триокса-28λ⁶-тия-1,14,15,16-

тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]

тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]ацетата

Этил-3-{3-[(7-хлор-6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-{1-[2-(2-гидроксиэтокс)этил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}пропаноат (1 экв., 855 мг, 1.3 ммоль) растворяли в ТГФ (80 мл) и PPh₃ (3 экв., 1020 мг, 3.89 ммоль) добавляли. DIAD (3 экв., 787 мг, 3.89 ммоль) добавляли по каплям при КТ и смесь перемешивали при КТ в течение еще 1,5 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали, сырой продукт очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии на силикагеле с использованием гептан-АсОEt (от 100:0 до 35:65) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (твердое вещество белого цвета, колич.).

¹**H-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.65 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.42 (dd, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 4.86 (m, 2 H), 4.78 (t, 1 H), 4.36/4.08 (d+d, 2 H), 4.21/3.9 (d+d, 2 H), 4.01/3.94 (m+m, 2 H), 3.97/3.86 (m+m, 2 H), 3.86 (q, 2 H), 3.85/3.62 (m+m, 2 H), 3.09/3.02 (dd+dd, 2 H), 2.74 (s, 3 H), 2.3 (s, 3 H), 0.96 (t, 3 H)

СТАДИЯ 5: Получение ПРИМЕРА 75

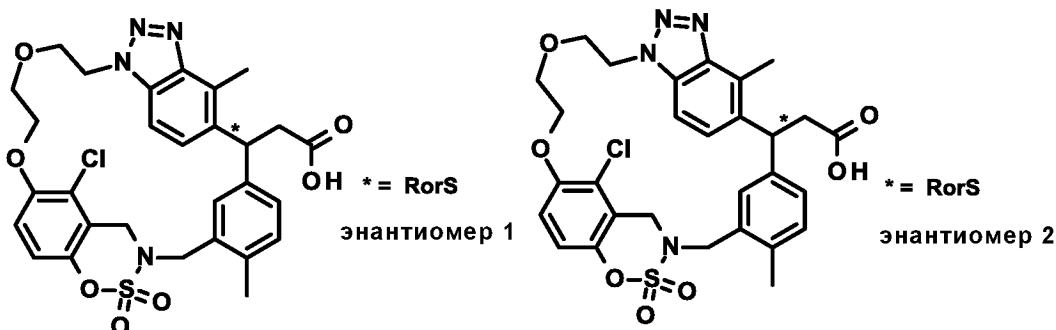
С использованием Общей методики 12, исходя из этил [24-хлор-4,32-диметил-28,28-диоксо-19,22,27-триокса-28λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 93% выход).

HRMS рассчитано для C₂₉H₂₉ClN₄O₇S: 612.1445; [M+H]⁺ найдено: 613.1505 (δ = -2.2 част. на млн.)

¹**H-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: (m, 6 H), 12.08 (brs., 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.1 (s, 1 H), 6.6 (s, 1 H), 4.86 (m, 2 H), 4.76 (t, 1 H), 4.35/4.1 (d+d, 2 H), 4.2/3.9 (d+d, 2 H), 2.95 (d, 2 H), 2.74 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H)

¹³**C-ЯМР** (125 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 173.1, 131.2, 130.8, 129.4, 126.8, 119.8, 116, 108.9, 71.3/69.9/68.3, 52, 48.6, 48.4, 41.7, 41.1, 18.6, 13.4

ПРИМЕР 76: [31-Хлор-4,32-диметил-28,28-диоксо-19,22,27-триокса-28λ⁶-
 тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-
 3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]уксусная кислота



5

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-5-хлор-2,2-диоксо-
 2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(1-{2-[2-
 (бензилокси)этоксид]этил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил)пропаноата

С использованием Общей методики 6, исходя из 2,2-диоксида этил-(Е)-3-[1-
 [2-(2-бензилоксиэтоксид)этил]-4-метил-бензотриазол-5-ил]проп-2-еноата (1 экв.)
 и 6-бензилокси-5-хлор-3-[[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-
 ил)фенил]метил]-4H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазина (1.2 экв.) в качестве реагентов,
 было получено указанное в заголовке соединение (твердая пена белого цвета,
 27% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.59 (d, 1 H), 7.51-7.12 (m, 10
 H), 7.42 (d, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.21 (dd, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.14 (d, 1
 H), 5.25 (s, 2 H), 4.83 (t, 1 H), 4.78 (t, 2 H), 4.4 (s, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 4.24 (s, 2 H),
 3.9 (q, 2 H), 3.87 (t, 2 H), 3.5 (m, 2 H), 3.4 (m, 2 H), 3.12 (m, 2 H), 2.75 (s, 3 H),
 2.23 (s, 3 H), 0.98 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-{3-[(5-хлор-6-гидрокси-2,2-диоксо-2H-
 1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-{1-[2-(2-
 гидроксиэтоксид)этил]-4-метил-1H-бензотриазол-5-ил}пропаноата

С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{[6-
 (бензилокси)-5-хлор-2,2-диоксо-2H-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4H)-ил]метил}-4-
 метилфенил)-3-(1-{2-[2-(бензилокси)этоксид]этил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-
 ил)пропаноата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке
 соединение (твердая пена белого цвета, колич.).

25

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 10.51 (s, 1 H), 7.6 (d, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.24 (dd, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 4.84 (t, 1 H), 4.8 (t, 2 H), 4.54 (m, 1 H), 4.37 (s, 2 H), 4.24 (s, 2 H), 3.92 (q, 2 H), 3.88 (t, 2 H), 3.38 (m, 2 H), 3.38 (m, 2 H), 3.15 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 1 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-[31-хлор-4,32-диметил-28,28-диоксо-19,22,27-триокса-28λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]ацетата

Этил-3-{3-[(5-хлор-6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-{1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}пропаноат (1 экв., 385 мг, 0.584 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и добавляли PPh₃ (3 экв., 460 мг, 1.75 ммоль). DIAD (3 экв., 354 мг, 1.75 ммоль) добавляли по каплям при КТ и смесь перемешивали при этой температуре в течение еще 1,5 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали, сырой продукт очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии на силикагеле с использованием гептан-АсОEt (от 100:0 до 35:65) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (твердая пена белого цвета, выход 64%).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.59 (d, 1 H), 7.47 (dd, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 4.83 (m, 2 H), 4.78 (t, 1 H), 4.28/3.9 (d+d, 2 H), 4.21/4.03 (d+d, 2 H), 4.17-3.98 (m, 4 H), 3.9 (m, 2 H), 3.76 (m, 2 H), 3.04/2.99 (dd+dd, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 0.99 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение ПРИМЕРА 76

С использованием Общей методики 12, исходя из этил-[31-хлор-4,32-диметил-28,28-диоксо-19,22,27-триокса-28λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}] тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]ацетата (1 экв.) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (твердое вещество белого цвета, 86% выход).

Энантиочистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 76а (E1)

HRMS рассчитано для C₂₉H₂₉ClN₄O₇S: 612.1445; [M+H]⁺ найдено: 613.1499 (δ = -3.1 част. на млн.)

5

10

15

20

25

Этил 3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-[1-(2-гидроксиэтил)-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил]пропаноат (1 экв., 320 мг, 0.5512 ммоль) растворяли в ТГФ (60 мл) и добавляли PPh₃ (2 экв., 289 мг, 1.10 ммоль). DIAD (2 экв., 0.217 мл, 222.86 мг, 1.1 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору и реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием 5 мм водн. NH₄HCO₃-MeCN градиентного элюирования с

получением указанного в заголовке соединения (230 мг, 74% выход) в виде твердой пены белого цвета.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 7.79 (d, 1 H), 7.51 (dd, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 5.89 (d, 1 H), 5.88 (d, 1 H), 5.15/5.04 (m+m, 2 H), 4.79 (dd, 1 H), 4.68/4.33 (m+m, 2 H), 4.15/3.54 (d+d, 2 H), 3.98/3.69 (d+d, 2 H), 3.94/3.91 (m+m, 2 H), 3.43/3.04 (dd+dd, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 0.99 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение ПРИМЕРА 77

С использованием Общей методики 12, исходя из этил-[4,29-диметил-25,25-диоксо-19,24-диокса-25λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [18.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{23,27}]триаконта-3(30),4,6,9(29),10,12,14,20,22,27-декаен-8-ил]ацетата (1 экв., 265 мг, 0.4710 ммоль) в качестве реагента, получали указанное в заголовке соединение (175 мг, 69% выход).

Энантиоочищенные продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 77a (E1)

HRMS рассчитано для C₂₇H₂₆N₄O₆S: 534.1573; [M+H]⁺ найдено: 535.1646 (δ = 0.0 част. на млн.)

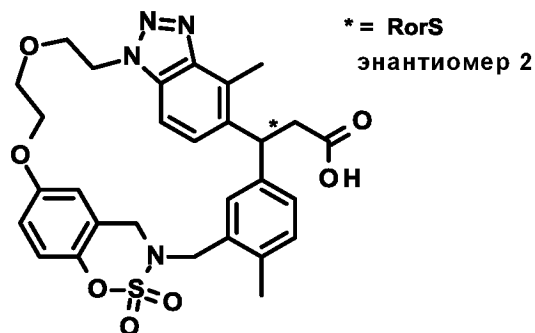
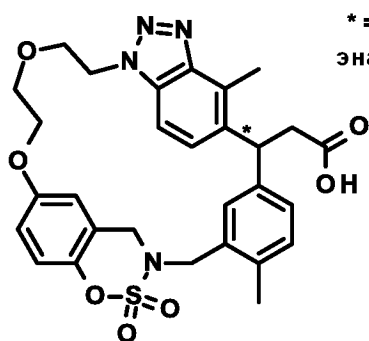
Пример 77b (E2)

HRMS рассчитано для C₂₇H₂₆N₄O₆S: 534.1573; [M+H]⁺ найдено: 535.1646 (δ = 0.0 част. на млн.)

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.21 (brs, 1 H), 7.79 (d, 1 H), 7.51 (dd, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 5.88 (d, 1 H), 5.88 (d, 1 H), 5.15/5.03 (m+m, 2 H), 4.77 (t, 1 H), 4.67/4.34 (m+m, 2 H), 4.14/3.55 (d+d, 2 H), 3.97/3.7 (d+d, 2 H), 3.31/2.94 (dd+dd, 2 H), 2.6 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H)

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 132.2, 131.2, 127.8, 127.1, 118.9, 116.4, 115.7, 109.8, 69.8, 51.6, 49.2, 48, 40.1, 40, 18.1, 13.1

ПРИМЕР 78: [4,32-Диметил-28,28-диоксо-19,22,27-триокса-28λ⁶-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]уксусная кислота



5

СТАДИЯ 1: Получение этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(1-{2-[2-(бензилокси)этоксид]этил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноата

10 С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-(1-{2-[2-(бензилокси)этоксид]этил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)-3-[3-(гидроксиметил)-4-метилфенил]пропаноата (1 экв., 2.19 г, 4.12 ммоль) и 6-(бензилокси)-3,4-дигидро-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-2,2-диона (1.2 экв., 1.44 г, 4.94 ммоль) в качестве реагентов, было получено указанное в заголовке соединение (2.604 г, 15 79% выход).

¹**Н-ЯМР** (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: (m, 5 H), (m, 5 H), 7.6 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.16 (dd, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 5.1 (s, 2 H), 4.83 (t, 1 H), 4.78 (t, 2 H), 4.43/4.39 (d+d, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 4.21/4.18 (d+d, 2 H), 3.91 (q, 2 H), 3.86 (t, 2 H), 3.49 (m, 2 H), 3.4 (m, 2 H), 20 3.17/3.11 (dd+dd, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.2 (s, 3 H), 0.98 (t, 3 H)

СТАДИЯ 2: Получение этил-3-{3-[(6-гидроксиди-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-{1-[2-(2-гидроксиэтоксид)этил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}пропаноата

25 С использованием Общей методики 8, исходя из этил-3-(3-{[6-(бензилокси)-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил]метил}-4-метилфенил)-3-(1-{2-[2-(бензилокси)этоксид]этил}-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил)пропаноат (1 экв., 2.60 мг, 3.23 ммоль) в качестве реагента, было получено указанное в заголовке соединение (2.604 г, 79% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 9.71 (s, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 4.84 (t, 1 H), 4.8 (t, 2 H), 4.54 (m, 1 H), 4.4/4.36 (d+d, 2 H), 4.22/4.17 (d+d, 2 H), 3.94 (q, 2 H), 3.88 (t, 2 H), 3.38 (m, 2 H), 3.37 (m, 2 H), 3.17 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.01 (t, 3 H)

СТАДИЯ 3: Получение этил-[4,32-диметил-28,28-диоксо-19,22,27-триокса-28λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]ацетата

С использованием Общей методики 7, исходя из этил-3-{3-[(6-гидрокси-2,2-диоксо-2*H*-1,2λ⁶,3-бензоксатиазин-3(4*H*)-ил)метил]-4-метилфенил}-3-{1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-метил-1*H*-бензотриазол-5-ил}пропаноата (1 экв., 2.10 мг, 3.36 ммоль) в качестве реагента в 120 мл/ммоль ТГФ, было получено указанное в заголовке соединение (1.65 г, 81% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: (m, 6 H), 7.73 (d, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 6.81 (d, 1 H), 6.46 (d, 1 H), 4.84 (m, 2 H), 4.81 (t, 1 H), 4.27/4.06 (d+d, 2 H), 4.15/4.07 (d+d, 2 H), 3.88 (q, 2 H), 3.08/3.03 (dd+dd, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 0.97 (t, 3 H)

СТАДИЯ 4: Получение ПРИМЕРА 78

С использованием Общей методики 12, исходя из этил [4,32-диметил-28,28-диоксо-19,22,27-триокса-28λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]ацетат (1 экв., 1.645 г, 2.72 ммоль) в качестве реагента, указанное в заголовке соединение было получено (83% выход).

Энантиочистые продукты были получены хроматографическим разделением на хиральной колонке.

Пример 78a (E1)

HRMS рассчитано для C₂₉H₃₀N₄O₇S: 578.1835; [M+H]⁺ найдено: 579.1915 (δ = 1.2 част. на млн.)

Пример 78b (E2)

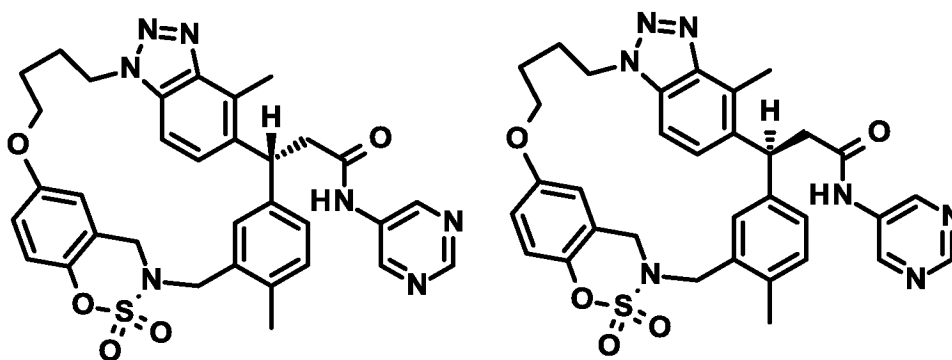
HRMS рассчитано для C₂₉H₃₀N₄O₇S: 578.1835; [M+H]⁺ найдено: 579.1917 (δ = 1.6 част. на млн.)

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 12.28 (brs, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 6.44 (d, 1 H), 4.85/4.82 (m+m, 2 H), 4.79 (t, 1 H), 4.25/4.05 (d+d, 2 H), 4.15/4.06

(d+d, 2 H), 4.03/3.98 (m+m, 2 H), 4 (m, 2 H), 3.8/3.74 (m+m, 2 H), 2.93 (d, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H)

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 131.4, 130.7, 129.4, 127.2, 118.9, 115.3, 114.7, 109, 69.8, 68.5, 68.4, 51.8, 49, 48.4, 41.8, 41.7, 18.5, 13.3

5 **ПРИМЕР 79:** 2-[(8*R*)-4,31-Диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]-*N*-(пиримидин-5-ил)ацетамид и 2-[(8*S*)-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]-*N*-(пиримидин-5-ил)ацетамид



К перемешанному раствору [(8*R*)-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусной кислоты или [(8*S*)-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусной кислоты (1 экв., 250 мг, 0.444 ммоль) в сухом DMF (3 мл) при КТ добавляли 3-оксид гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния (1.48 экв., 250 мг, 0.657 ммоль) и DIPEA (3.2 экв., 0.25 мл, 1.4 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 3 мин., затем добавляли пиримидин-5-амин (2.37 экв., 100 мг, 1.05 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. После завершения реакции смесь фильтровали, фильтрат растворяли с DMF и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием водн. 25 мм NH₄HCO₃ раствор-MeCN

в качестве элюентов с получением указанного в заголовке соединения (твердые вещества белого цвета, 48% выход).

Пример 79а (8R)

HRMS рассчитано для $C_{33}H_{33}N_7O_5S$: 639.2264; $[M+H]^+$ найдено: 640.2335 (δ = -0.3 част. на млн.)

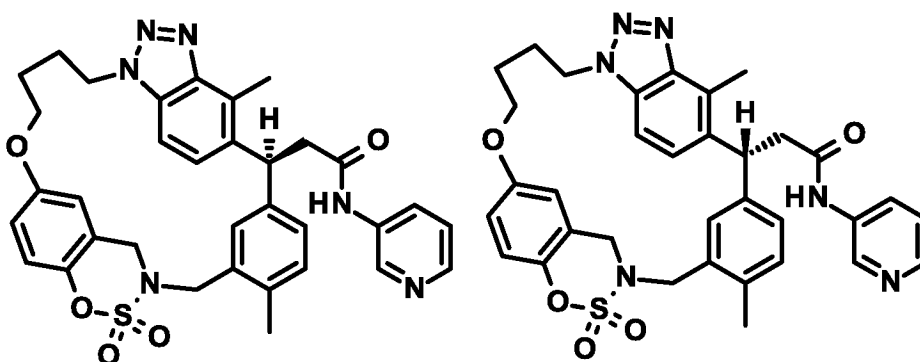
Пример 79b (8S)

HRMS рассчитано для $C_{33}H_{33}N_7O_5S$: 639.2264; $[M+H]^+$ найдено: 640.2332 (δ = -0.7 част. на млн.)

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 10.45 (s, 1 H), 8.88 (s, 2 H), 8.83 (s, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.52 (dd, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.8 (dd, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 5.82 (d, 1 H), 4.94 (t, 1 H), 4.78/4.73 (m+m, 2 H), 4.11/3.98 (d+d, 2 H), 3.99/3.87 (d+d, 2 H), 3.61/3.4 (m+m, 2 H), 3.24/3.11 (dd+dd, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.2/2.08 (m+m, 2 H), 1.82/1.62 (m+m, 2 H)

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 153.5, 147.4, 131.5, 131.3, 128.4, 127.4, 119.6, 117.5, 111.2, 108.1, 67.9, 51.9, 48.8, 48.3, 42.7, 41.7, 26.7, 25.5, 18.5, 13.5

ПРИМЕР 80: 2-[(8S)-4,31-Диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]-N-(пиридин-3-ил)ацетамид и 2-[(8R)-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]-N-(пиридин-3-ил)ацетамид



К перемешанному раствору [(8S)-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусной кислоты или [(8R)-4,31-

диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло
[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-
8-ил]уксусной кислоты (1 экв., 250 мг, 0.444 ммоль) в сухом DMF (3 мл)
добавляли при КТ 3-оксид гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-
5 1,2 λ 6,3-триазоло[4,5-b]пиридиния (1.48 экв., 250 мг, 0.657 ммоль) и DIPEA (3.2
экв., 0.25 мл, 1.4 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 3 мин, затем
добавляли пиридин-3-амин (2.39 экв., 100 мг, 1.06 ммоль) и смесь перемешивали
в течение ночи при КТ. После завершения реакции смесь фильтровали, фильтрат
растворяли с DMF и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с
10 использованием водн. 25 мм NH₄HCO₃ раствор-MeCN в качестве элюентов с
получением указанного в заголовке соединения (твердые вещества белого цвета,
44% выход).

Пример 80a (8S)

HRMS рассчитано для C₃₄H₃₄N₆O₅S: 638.2311; [M+H]⁺ найдено: 639.2382 (δ
15 = -0.3 част. на млн.)

Пример 80b (8R)

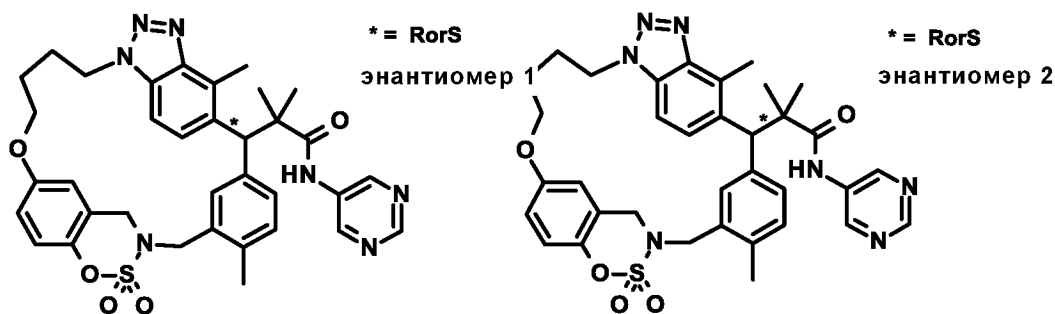
HRMS рассчитано для C₃₄H₃₄N₆O₅S: 638.2311; [M+H]⁺ найдено: 639.2381 (δ
= -0.5 част. на млн.)

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 10.22 (s, 1 H), 8.6 (s, 1 H), 8.2
20 (dd, 1 H), 7.91 (dm, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.53 (dd, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.31 (d, 1 H),
7.27 (m, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.8 (dd, 1 H), 6.53 (d, 1 H), 5.83 (d, 1 H), 4.94 (t, 1 H),
4.77/4.74 (m+m, 2 H), 4.1/3.98 (d+d, 2 H), 3.99/3.88 (d+d, 2 H), 3.62/3.41 (m+m, 2
H), 3.21/3.08 (dd+dd, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.2/2.07 (m+m, 2 H),
1.82/1.62 (m+m, 2 H)

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 144.6, 141, 131.4, 131.3, 128.4, 127.4,
25 126.4, 124.1, 119.5, 117.5, 111.2, 108, 67.8, 51.9, 48.8, 48.3, 42.8, 41.7, 26.7, 25.5,
18.5, 13.4

ПРИМЕР 81: 2-[4,31-Диметил-27,27-диоксидо-21,26-диокса-27-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]-2-метил-N-(пиримидин-5-ил)пропанамида

5



Перемешанный раствор 2-[4,31-диметил-27,27-диоксидо-21,26-диокса-27-тиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]-2-метилпропановой кислоты E1 (1 экв., 261 мг, 0.442 ммоль) или E2 (1 экв.) в тионилхлориде (310 экв., 16.3 г, 10 мл, 0.137 моль) нагревали в атмосфере N₂ при 80 °C в течение 1 дня. После завершения реакции, смесь выпаривали досуха и применяли без дальнейшей очистки. Сырой ацилхлорид растворяли в ТГФ (5 мл), затем DIPEA (44 мг, 0.442 ммоль) и добавляли пиримидин-5-амин (42 мг, 0.442 ммоль), а смесь перемешивали в течение ночи при КТ. После завершения реакции смесь очищали непосредственно посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием в качестве элюентов водн. 5 мм NH₄HCO₃ раствор-MeCN с получением указанного в заголовке соединения (твердые вещества белого цвета, 14%- 15% выходы соответственно).

20

Пример 81a (E1)

HRMS рассчитано для C₃₅H₃₇N₇O₅S: 667.2577; [M+H]⁺ найдено: 668.2657 (δ = 1.1 част. на млн.)

Пример 81b (E2)

HRMS рассчитано для C₃₅H₃₇N₇O₅S: 667.2577; [M+H]⁺ найдено: 668.2654 (δ = 0.7 част. на млн.)

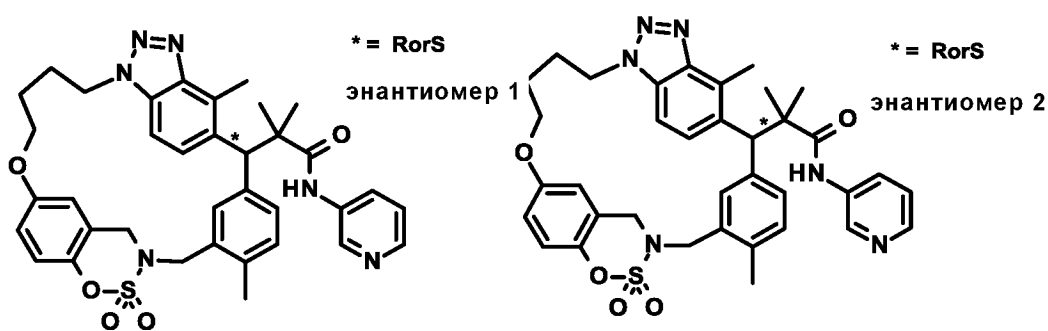
25

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 9.71 (brs., 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.76 (s, 2 H), 7.63 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.46 (brd., 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 6.81 (dd, 1 H), 6.67 (brs., 1 H), 5.75 (brs., 1 H), 5.03 (s, 1 H), 4.76/4.7 (dm+dm, 2

H), 4.43/3.75 (brd+brd, 2 H), 4.13/3.57 (brd+brd, 2 H), 3.66/3.35 (br+m, 2 H), 2.65 (brs., 3 H), 2.34 (s, 3 H), 2.18/2.06 (m+m, 2 H), 1.83/1.67 (m+m, 2 H), 1.38/1.23 (s+s, 6 H)

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн.: 176.9, 153.8, 149, 133.2, 131.2, 130.8, 128, 119.6, 117.7, 110.8, 107, 67.9, 52, 52, 48.8, 48.2, 47, 26.8, 26.2/24.1, 25.6, 18.5, 14.2

ПРИМЕР 82: 2-[4,31-Диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]-2-метил-N-(пиридин-3-ил)пропанамид



Перемешанный раствор 2-[4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]-2-метилпропановой кислоты E1 (1 экв., 261 мг, 0.442 ммоль) или E2 (1 экв.) в тионилхлориде (310 экв., 16.3 г, 10 мл, 0.137 моль) нагревали в атмосфере N₂ при 80 °C в течение 1 дня. После завершения реакции, смесь выпаривали досуха и применяли без дальнейшей очистки. Сырой ацилхлорид растворяли в ТГФ (5 мл), затем DIPEA (44 мг, 0.442 ммоль) и добавляли пиридин-3-амин (42 мг, 0.443 ммоль), а смесь перемешивали в течение ночи при КТ. После завершения реакции смесь очищали непосредственно посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием в качестве элюентов водн. 5 мм NH₄HCO₃ раствор-MeCN с получением указанного в заголовке соединения (твердое вещество белого цвета, 41%- 46% выходы соответственно).

Пример 82а (E1)

HRMS рассчитано для $C_{36}H_{38}N_6O_5S$: 666.2625; $[M+H]^+$ найдено: 667.2697 (δ = 0.0 част. на млн.)

Пример 82b (E2)

5 HRMS рассчитано для $C_{36}H_{38}N_6O_5S$: 666.2625; $[M+H]^+$ найдено: 667.2700 (δ = 0.4 част. на млн.)

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 9.48 (s, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.24 (dd, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 6.81 (dd, 1 H), 6.65 (br, 1 H), 5.74 (br, 1 H), 5.05 (s, 1 H), 4.75/4.71 (m+m, 2 H), 4.43/3.74 (d+d, 2 H), 4.13/3.57 (d+d, 2 H), 3.66/3.34 (m+m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 2.18/2.07 (m+m, 2 H), 1.83/1.67 (m+m, 2 H), 1.37 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H)

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 176.4, 156, 146.6, 144.9, 144.6, 142.8, 139.4, 136.4, 135.9, 135.6, 133.3, 131.8, 131.8, 131.2, 130.7, 128.7, 128.3, 128.1, 123.8, 119.6, 117.7, 117.1, 110.8, 107, 67.9, 52.1, 51.8, 48.8, 48.2, 46.9, 26.8, 26.3, 25.6, 24, 18.6, 14.2

ПРИМЕР 83: HepG2 – анализ репортерного гена

Фактор транскрипции Nrf2 активирует защитные гены от окислительного повреждения посредством связывания с элементами антиоксидантного ответа (ARE). Авторы изобретения использовали свойство фактора трансфекции Nrf2 для разработки анализа репортерного гена, основанного на активации репортерного гена бета-лактамазы под контролем активации ARE и Nrf2.

Клеточная линия CellSensor® ARE-bla HepG2 (Ref.K1208, Invitrogen), содержащая репортерный ген бета-лактамазы под контролем Antioxidant Response Element (ARE), была стабильно интегрирована в клетки HepG2.

Клетки CellSensor® ARE-bla HepG2 выращивали до слияния в среде DMEM GlutaMAXTM (Ref.61965-026, Thermo Fisher), 10% диализированной FBS (Ref.P30-193306, PanBiotech), 12 мМ Hepes (Ref.15630-056, Gibco), 0,1 мМ заменимых аминокислот (NEAA) добавка для клеточных культур (Ref.11140-35, Gibco), 1% пирувата Na (Ref.S8636, Sigma), 2,5 мкг/мл бластицидина (Ref.210-01, Invitrogen), 1% пенициллина/стрептомицина (15070-063, Gibco) в колбах, покрытых коллагеном I (50 мкг/мл, Ref.A10483-1, Life Technologies), 37°C, 5% CO₂.

За восемнадцать часов до эксперимента клетки собирали с помощью Tryple Xpress (Ref.126905, Gibco) в течение 10 минут при 37°C, ресуспендировали в DMEM GlutaMAXTM (Ref.61965-026, Thermo Fisher), 1% диализированной FBS (Ref.P30-193306, PanBiotech), 25 mM Hepes (Ref.15630-056, Gibco), 0,1 mM NEAA (Ref.11140-35, Gibco), 1% пирувата Na (Ref.S8636, Sigma), 2,5 мкг/мл бластицина (Ref.210-01, Invitrogen), 1% пенициллина/стрептомицина (15070-063, Gibco), затем высевали в 384 лунки микропрозрачных планшетов для клеточных культур (Ref.781091, Greiner) с плотностью 30 000 клеток/лунку в 32 мкл. Клетки хранят при 37°C, 5% CO₂ до использования.

Соединения в 100% ДМСО (0,315 мкл/лунку) ресуспендировали в 20 мкл DMEM GlutaMAXTM, 1% диализированной FBS, 25 mM Hepes, 0,1 mM NEAA, 1% пирувата Na (Ref.S8636, Sigma), 2,5 мкг/мл бластицина, 3.4% ДМСО, 1% пенициллина/стрептомицина (15070-063, Gibco)). Соединения и андрографолид (конечная концентрация 10 мкМ; Ref.365645-500MG, Aldrich)) в качестве положительного контроля распределяли по клеткам, 8 мкл/лунку, а затем инкубировали в течение 16 часов при 37°C и 5% CO₂. На следующий день после этого реагент Live Blazer (Live Blazer FRET B/G (CCF4-AM), Ref.K1089, Invitrogen), распределяли по клеткам (8 мкл/лунку) и инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре в темноте.

Затем измеряли сигнал переноса энергии флуоресцентного резонанса (FRET) с использованием мультимодального считывающего устройства (Ex 409 нМ/Em 460 нМ и 530 нМ; Envision, Perkin Elmer). Данные были нормализованы между 1% ДМСО (базовый сигнал) и 10 мкМ андрографолида (положительный сигнал) и проанализированы с использованием программного обеспечения Activity Base.

ПРИМЕР 84: U2OS - анализ транслокации

Клетки U2OS стабильно трансдуцировали с использованием ретровирусного вектора, полученного из MMLV, для сверхэкспрессии слитого белка Nrf2-донора фермента и фермента-акцептора в ядре (клеточная линия ядерной транслокации (PathHunter® U2OS Keap1-NRF2 Nuclear Translocation Cell Line, Ref.93-0821C3, DiscoverX).

Клетки PathHunter U2OS выращивали в минимальной основной среде (MEM) (Ref.30-2003, ATCC), 10% FBS (Ref.P30-193306, PanBiotech), 500 мкг/мл

генетицина, 250 мкг/мл гигромицина, 0,25 мкг/мл пурамицина (10131-027, 10687-010 и Ref.A1113802 соответственно, Life Technologies).

За ночь накануне эксперимента клетки собирали с использованием Tryple Xpress (Ref.126905, Gibco) в течение 5 минут при 37°C, ресуспендировали в Opti-MEM™ (Ref.31985-047, Gibco), 1% FBS (Ref.P30-193306, PanBiotech), а затем
5 высеивали в 384-луночные планшеты (Ref.6007680, Perkin Elmer) при плотности 7 500 клеток/лунку в 20 мкл. Клетки хранят в течение ночи при 37°C, 5% CO₂ до использования.

Соединения в 100% ДМСО (0,315 мкл/лунку) ресуспендировали в 20 мкл
10 MEM, 1% FBS, 3.4% ДМСО. Соединения и андрографолид (конечная концентрация 10 мкМ; Ref.365645-500MG, Aldrich)) в качестве положительного контроля распределяли по клеткам по 5 мкл/лунку, а затем инкубировали в течение 3 ч. при 37°C и 5% CO₂. После инкубации на клетки наносили реагенты Path hunter (12 мкл/лунку, Ref.93-0001, DiscoverX) и инкубировали в течение 60
15 мин при комнатной температуре в темноте.

Затем измеряли сигнал люминесценции с помощью мультимодального считывателя (Pherastar, BMG Labtech). Данные были нормализованы между 1% ДМСО (базовый сигнал) и 10 мкМ андрографолида (положительный сигнал) положительный сигнал Activity Base.

ПРИМЕР	КЛЕТОЧНЫЙ U2OS EC50 (нМ)
1a	10,1
1b	735
2	830
3a	79,5
3b	10,6
4	3470
5	1810
6	1330
7a	23
7b	290
8a	986
8b	516
9a	48,2
9b	845
10a	58,1
10b	369

ПРИМЕР	КЛЕТОЧНЫЙ U2OS EC50 (нМ)
11a	109
11b	13,1
12a	3160
12b	>3160
13a	232
13b	26,7
14	582
15a	57,9
15b	381
16a	871
16b	108
17a	1660
17b	89
18a	1140
18b	91,3
19a	73,6
19b	2,76
20a	1,99
20b	131
21a	10,9
21b	166
22a	17,2
22b	111
23a	3160
23b	344
24a	7,28
24b	2,45
24c	60
24d	36,4
25a	14
25b	56,8
26a	11,3
26b	88,8
27a	93,1
27b	16,2
28a	611
28b	15,3
28c	>3160

ПРИМЕР	КЛЕТОЧНЫЙ U2OS EC50 (нМ)
28d	879
29a	440
29b	68,4
30a	555
30b	2360
31a	1430
31b	27,4
31c	>3160
31d	326
32a	20
32b	150
33a	94,5
33b	894
34a	2,66
34b	31,1
35a	>3160
35b	>3160
36a	126
36b	1260
37a	1300
37b	>3160
38a	2080
38b	>3160
39a	14,2
39b	79,5
40a	9,72
40b	353
41a	716
41b	>3160
42	21,4
43	570
44	292
45a	11,8
45b	144
46a	228
46b	792
47	288
48	198

ПРИМЕР	КЛЕТОЧНЫЙ U2OS EC50 (нМ)
49	1620
50	139
51	103
52	180
53a	369
53b	899
54a	1290
54b	2270
55a	183
55b	15,8
56	214
57a	496
57b	2820
58a	90,4
58b	427
59a	311
59b	1760
60a	265
60b	>3160
61a	717
61b	>3160
62a	177
62b	>3160
63a	57,1
63b	1220
64a	24
64b	231
65	699
66a	3,44
66b	17,9
67a	554
67b	>3160
68	38,3
69	>3160
70a	306
70b	>3160
71a	42
71b	570

ПРИМЕР	КЛЕТОЧНЫЙ U2OS EC50 (нМ)
72a	>3160
72b	>3160
73a	63,4
73b	707
74a	6,11
74b	756
75	59,6
76a	7,5
76b	26,2
77a	1750
77b	>3160
78a	69
78b	873
79a	1120
79b	296
80a	596
80b	2700
81a	275
81b	>3160
82a	635
82b	>3160

ПРИМЕР 85: Поверхностный плазмонный резонанс

Анализ связывания с доменом Kelch KEAP1 проводили с помощью поверхностного плазмонного резонанса (SPR) на Biacore T200 (GE Healthcare) при 25°C с использованием чипа CM5. His-Thromb-KEAP1(A321-C624), полученный от Novalix (партия PU-P01), иммобилизовали ковалентно путем сочетания с амином, используя стандартный протокол мастера, в концентрации 20 мкг/мл в ацетате натрия, pH 5,5. Лиганд улавливали до достижения 1250 RU. В качестве эталонной проточной кюветы используется аминокислотная холостая проба. Связывание аналита с лигандом отслеживали в режиме реального времени с ассоциациями 180 секунд и диссоциацией 720 секунд.

Скорости ассоциации (k_a) и диссоциации (k_d) были рассчитаны с помощью простой модели кинетического взаимодействия 1:1 с использованием оценочного программного обеспечения Biacore T200 (GE Healthcare). Константу равновесия ($K_D=k_d/k_a$) рассчитывали исходя из этих подогнанных параметров. В

эксперименте половинное логарифмическое разведение соединения вводили поперх KEAP1 в Single Cycle Kinetics (SCK) с 5 возрастающими концентрациями 0,316, 1, 3,16, 10 и 31.6 нМ на цикл. Анализ связывания Вiасоге проводили со скоростью потока 50 мкл/мин с использованием рабочего буфера, состоящего из 10 мМ 10 мМ HEPES (рН 7,4), 150 мМ NaCl, 3 мМ EDTA, 1 мМ TCEP, 0,05% P20, 5% ДМСО. Двойное вычитание использовали путем вычитания как эталонной проточной кюветы, так и предыдущего пустого цикла (с работающим буфером). Поправку на растворитель применяли для корректировки объемного эффекта ДМСО.

ПРИМЕР	Keap1 (A321-C624) (ч) прямой/SPR (KD) [M]
1a	1,8100E-10
1b	3,9700E-09
2	3,5200E-08
3a	7,6400E-09
3b	1,0500E-09
4	2,5500E-07
5	1,3100E-07
6	3,3700E-08
7a	1,0700E-09
7b	4,8600E-09
8a	6,2200E-08
8b	1,2400E-08
9a	2,1200E-09
9b	9,9900E-09
10a	3,5400E-09
10b	1,5100E-08
11a	2,4200E-09
11b	7,7800E-10
12a	3,0700E-06
12b	2,9200E-06
13a	1,6200E-08
13b	4,1500E-09
14	1,4200E-08
15a	1,9200E-09
15b	4,4100E-09
16a	4,0300E-09
16b	1,7300E-09

ПРИМЕР	Кеар1 (А321-С624) (ч) прямой/SPR (KD) [М]
17a	2,5700E-08
17b	5,5500E-09
18a	3,6700E-09
18b	1,0100E-09
19a	1,3400E-09
19b	6,4600E-10
20a	5,4900E-10
20b	2,3000E-09
21a	2,5500E-09
21b	2,0800E-08
22a	6,3100E-10
22b	2,1100E-09
23a	5,0500E-08
23b	8,8000E-09
24a	1,1000E-09
24b	1,2300E-09
24c	5,0000E-09
24d	4,3200E-09
25a	5,6200E-10
25b	1,1600E-09
26a	3,4000E-09
26b	1,2200E-08
27a	1,4200E-08
27b	3,5600E-09
28a	2,3400E-08
28b	3,2500E-09
32a	6,4500E-10
32b	2,0200E-09
33a	4,5500E-09
33b	9,2900E-09
34a	4,9000E-10
34b	1,8500E-09
35a	3,3600E-05
35b	7,4500E-06
36a	9,0200E-09
36b	3,2500E-08
37a	7,5100E-08
37b	5,2900E-07

ПРИМЕР	Кеар1 (А321-С624) (ч) прямой/SPR (KD) [М]
38b	6,0400E-07
39a	1,3700E-10
39b	6,8500E-10
40a	5,5100E-09
40b	2,2300E-08
42	1,5700E-09
43	2,9200E-09
44	1,4600E-10
45a	5,9400E-10
45b	2,3500E-09
50	5,9700E-09
51	2,0300E-09
52	8,8600E-09
53a	4,7700E-08
53b	1,7600E-07
54a	9,0500E-08
54b	3,9100E-07
55a	2,0000E-09
55b	2,5000E-09
56	1,2600E-08
57a	5,8900E-08
57b	4,9800E-07
58a	4,6600E-09
58b	1,2500E-08
59a	5,0700E-09
62a	3,0000E-09
63a	4,3900E-09
64a	1,9500E-10
66a	6,7800E-10
66b	8,3300E-10
68	8,9600E-09
71a	1,9300E-08
72a	2,3600E-08
72b	7,3000E-07
73a	6,2300E-09
73b	1,7600E-08

ПРИМЕР 86: Исследование взаимодействия с мишенью

Взаимодействие с мишенью оценивали на сытых мышах db/db (в возрасте 8 недель, Janvier Labs). Соединения вводили перорально в дозах 30 и/или 100 мг/кг (10 мл/кг в НЕС 1%) или лекарственную основу. После анестезии у мышей брали образцы крови и печени через 4, 6 и 24 часа после введения. Концентрацию соединения определяли как в плазме, так и в печени в каждый момент времени. Активацию NRF2 соединениями измеряли по увеличению экспрессии гена в печени обработанных мышей по сравнению с контрольными мышами.

ПРИМЕР 87: Исследование перорального теста на толерантность к глюкозе (OGTT)

Эффективность соединений в отношении толерантности к глюкозе оценивали на мышах ob/ob (10 недель, Janvier Labs). Соединения вводили в дозе 30 и/или 100 мг/кг (10 мл/кг в НЕС 1%) в течение 10 дней. Сразу после последнего введения мышей не кормили в течение 4 часов. Затем проводили пероральный тест на толерантность к глюкозе с измерением уровней глюкозы в крови и инсулина в плазме до и в различные моменты времени после введения глюкозы (1,5 г/кг, 10 мл/кг в воде). Затем мышам давали пищу *ad libitum*. На следующий день после OGTT мышей умерщвляли и изымали печень. Затем взаимодействие с мишенью подтверждали путем измерения увеличения экспрессии гена Nqo1 в печени мышей, получавших соединение, по сравнению с контрольными мышами.

ПРИМЕР 88: Исследование эффективности при НАСГ с использованием модели MCD

Эффективность соединений при НАСГ оценивали с использованием мышинной модели НАСГ, вызванного диетой с дефицитом метионина и холина (MCD). Лечение соединением и индукцию НАСГ диетой начинали одновременно. Мышей переводили на диету MCD и сразу же начинали лечение соединениями в течение 14 дней. Мышей взвешивали и перорально вводили соединения (10 мл/кг в НЕС 1%). После 14 дней лечения и диеты мышей, голодавших в течение 4 часов, подвергали эвтаназии. Были получены образцы крови для определения печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)). Печень изымали для анализа НАСГ и измерения взаимодействия с мишенью. Содержание триглицеридов в печени определяли количественно. НАСГ определяли путем измерения стеатоза,

воспаления и количественного определения шкалы активности НАЖБП (NAS). Затем взаимодействие с мишенью подтверждали путем измерения увеличения экспрессии гена *Nqo1* в печени мышей, получавших соединение, по сравнению с контрольными мышами.

5 **ПРИМЕР 89: Исследование эффективности при АДПП**

Чтобы оценить эффективность активаторов *Nrf2*, авторы изобретения использовали мышей с условной и индуцируемой недостаточностью гена *Pkd1*, как описано первоначально (Lantinga-van Leeuwen и соавт, Hum Molec Genet. 2007, 16(24), 3188-96). При инъекции тамоксифена 10-дневным мышам (p10) ген *Pkd1* специфически делетируется в почечном эпителии. Это приводит к быстрому прогрессированию кистозного образования в дистальном сегменте нефрона. Затем мыши получают или тестируемую молекулу (от 3 до 30 мг/кг/день), или лекарственную основу (гидроксиэтилцеллюлозу 1%) в течение 2-3 недель через желудочный зонд. В конце лечения всех мышей умерщвляют и собирают плазму и почки. Образцы плазмы используют для контроля воздействия лекарственного средства в конце исследования. Эффективность определяется путем количественной оценки воздействия лечения на размер почек, массу почек, отношение массы почек к массе тела, кистозный индекс (определяемый с помощью гистологического анализа) и объем мочевины как показатель функции почек, как описано ранее (Lu и соавт., Sci. Transl. Med. 12, eaba3613 (2020) 29 July 2020 «Activation of NRF2 ameliorates oxidative stress and cystogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease»). Взаимодействие с мишенью *Nrf2* можно отслеживать или путем измерения активации целевого гена *Nrf2*, такого как *Nqo1*, или путем прямого количественного определения активных форм кислорода (АФК) в почках с использованием стандартных наборов для анализа.

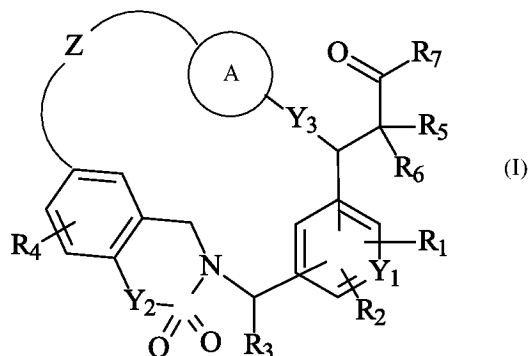
ПРИМЕР 90: Фармацевтическая композиция

Состав для получения 1000 таблеток. Каждая из которых содержит 10 мг:

30	Соединение одного из примеров 1 – 82	10 г
	Гидроксипропилцеллюлоза.....	2 г
	Пшеничный крахмал.....	10 г
	Лактоза	100 г
	Стеарат магния	3 г
	Тальк	3 г

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):

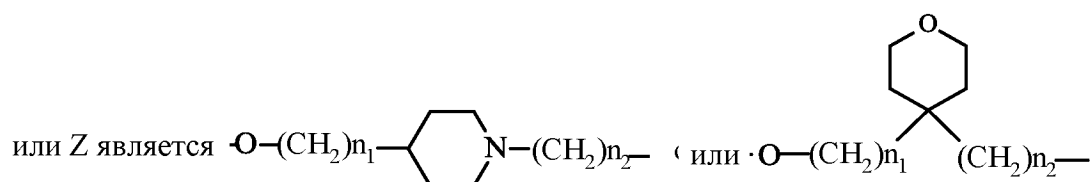


5

в которой

Z представляет собой $-O-(CH_2)_{n_1}-$, $-O-(CH_2)_{n_1}-O-(CH_2)_{n_2}-$, $-O-(CH_2)_{n_1}-S-(CH_2)_{n_2}-$, $O-(CH_2)_{n_1}-S(O)-(CH_2)_{n_2}-$, $O-(CH_2)_{n_1}-S(O_2)-(CH_2)_{n_2}-$, $-O-(CH_2)_{n_1}-NR-(CH_2)_{n_2}-$, $-O-(CH_2)_{n_1}-CHR'-(CH_2)_{n_2}-$, $-NR-(CH_2)_{n_1}-$, $-NR-(CO)-(CH_2)_{n_1}-$, $-O-(CH_2)_{n_1}-Ar-(CH_2)_{n_2}-$, $-O-(CH_2)_{n_1}-Ar-O-(CH_2)_{n_2}-$, $-O-(CH_2)_{n_1}-Ar-S-(CH_2)_{n_2}-$, $-O-(CH_2)_{n_1}-Ar-S(O)-(CH_2)_{n_2}-$, $-O-(CH_2)_{n_1}-Ar-S(O_2)-(CH_2)_{n_2}-$, $-O-(CH_2)_{n_1}-Ar-CHR'-(CH_2)_{n_2}-$, $-O-(CH_2)_{n_1}-Ar-CH=CH-$, $O-Ar-NR-(CH_2)_{n_1}-$, $-(CH_2)_{n_1}-NR-(CO)-(CH_2)_{n_2}-$

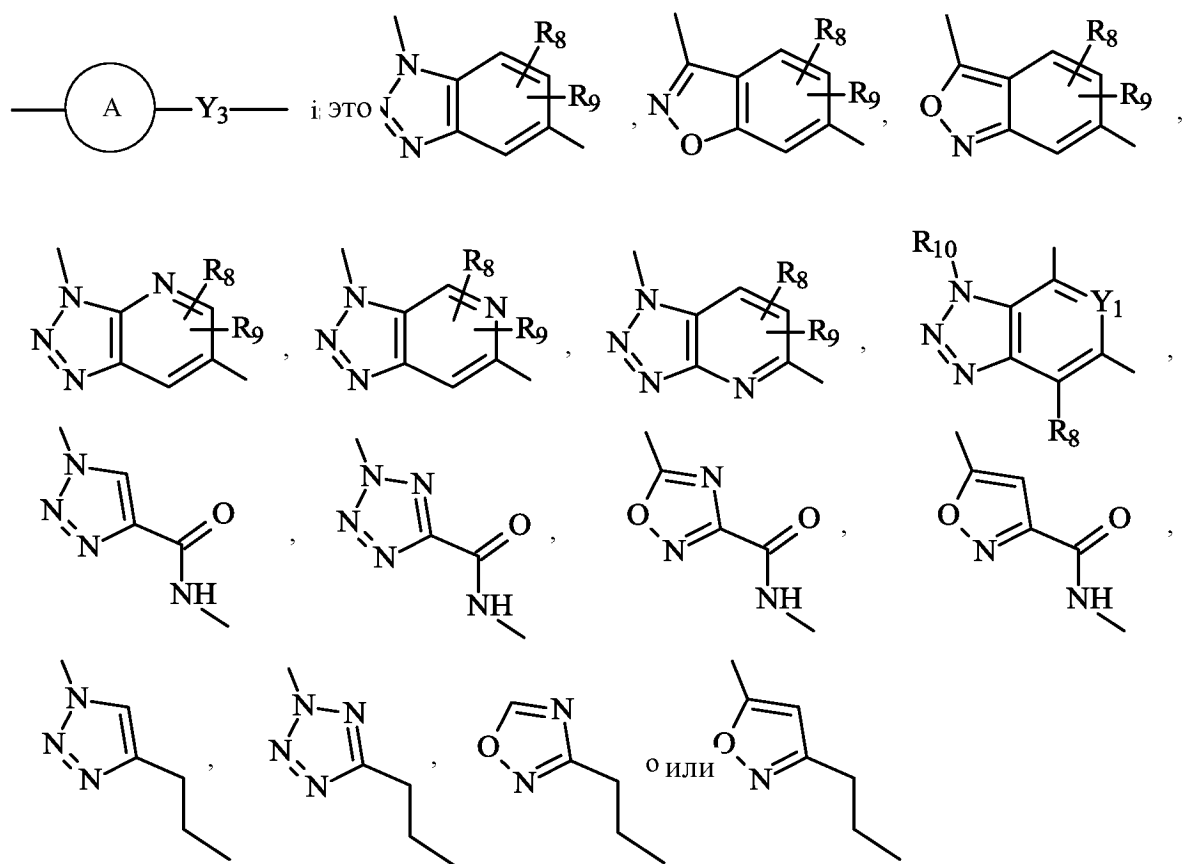
10



Y_1 представляет собой C или N,

15

Y_2 представляет собой O или NR' ,



Ar представляет собой optionally замещенную арильную или гетероарильную группу,

5 R представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную C_1 - C_3 алкильную группу или optionally замещенную арильную группу,

R' представляет собой атом водорода или группу, выбранную из гидроксила, optionally замещенного арила и линейного или разветвленного C_1 - C_3 алкила, optionally замещенного посредством алкокси или одним -
10 тремя атомами галогена,

n_1, n_2 означает целое число от 1 до 6,

$R_1, R_2, R_4, R_8, R_9, R_{10}$, одинаковые или разные, каждый из которых представляет собой атом водорода или группу, выбранную из галогена, циано, линейного или разветвленного C_1 - C_3 алкила, optionally замещенного одним
15 - тремя атомами галогена, линейного или разветвленного C_1 - C_3 алкокси или optionally замещенного арила,

R_3 представляет собой водород или линейный или разветвленный C_1 - C_3 алкильную группу optionally замещенного одним - тремя атомами галогена,

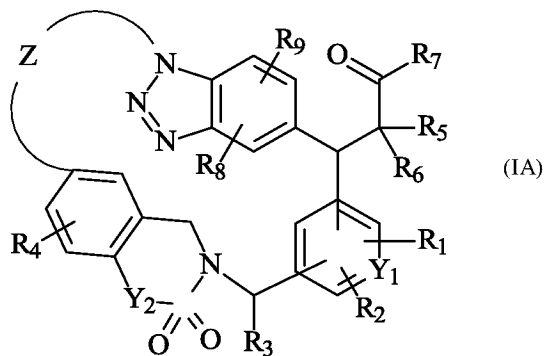
или R_2 и R_3 вместе образуют кольцо с атомами, несущими их,

R_5 , R_6 , одинаковые или разные, каждый из которых представляет собой атом водорода, дейтерия или галогена, линейную или разветвленную C_1 - C_3 алкильную группу,

- 5 R_7 представляет собой группу, выбранную из гидроксила и NHR'_7 ,
 где R'_7 представляет собой линейную или разветвленную C_1 - C_6 алкильную группу или необязательно замещенную арильную или гетероарильную группу,
 его оптические изомеры и его аддитивные соли с фармацевтически приемлемым основанием.

10

2. Соединение по п. 1 формулы (IA):

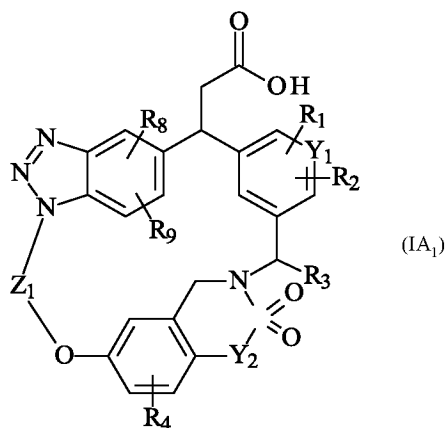


в которой Z , Y_1 , Y_2 , R_1 - R_9 имеют значения, определенные в п. 1,

его оптические изомеры и его аддитивные соли с фармацевтически приемлемым основанием.

15

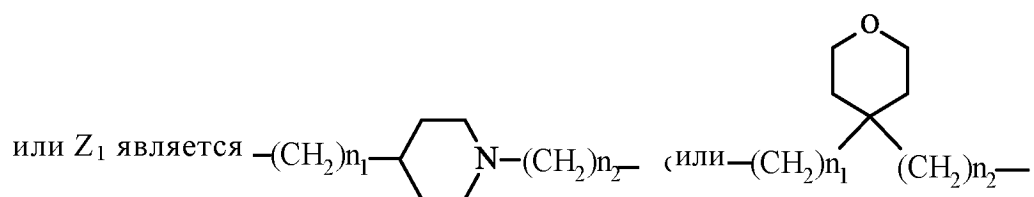
3. Соединение по п. 2 формулы (IA₁):



в которой R_1 - R_4 , R_8 - R_9 , Y_1 , Y_2 имеют значения, определенные в п. 1, и Z_1

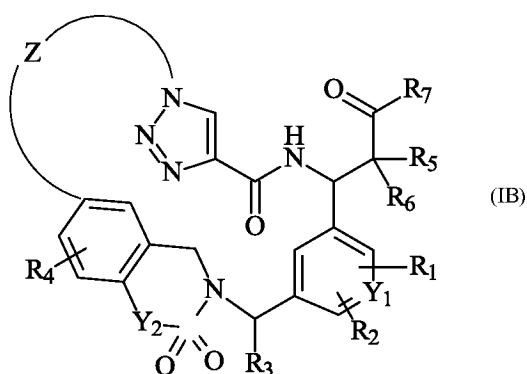
20 представляет собой группу, выбранную из

$-(CH_2)_{n_1}, -(CH_2)_{n_1}-O-(CH_2)_{n_2}, -(CH_2)_{n_1}-S-(CH_2)_{n_2}, -(CH_2)_{n_1}-NR-(CH_2)_{n_2}, -(CH_2)_{n_1}-CHR'-(CH_2)_{n_2}, -(CH_2)_{n_1}-Ar_1-(CH_2)_{n_2}, -(CH_2)_{n_1}-Ar_1-O-(CH_2)_{n_2}, -(CH_2)_{n_1}-Ar_1-S-(CH_2)_{n_2}, -(CH_2)_{n_1}-Ar_1-CHR'-(CH_2)_{n_2}, -Ar_1-NR-(CH_2)_{n_1},$



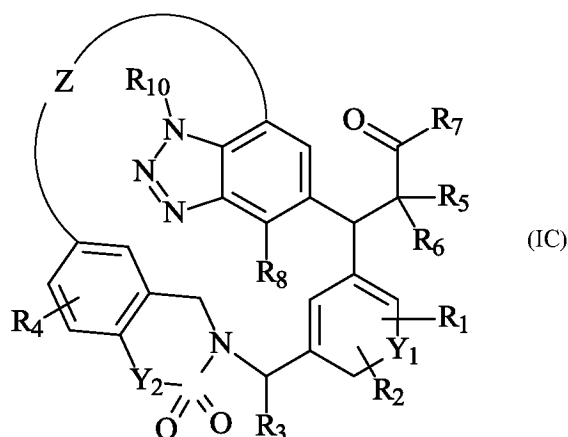
его оптические изомеры и его аддитивные соли с фармацевтически приемлемым основанием.

4. Соединение по п. 1 формулы (IB):



в которой $Z, Y_1, Y_2, R_1 - R_7$ имеют значения, определенные в п. 1, его оптические изомеры и его аддитивные соли с фармацевтически приемлемым основанием.

5. Соединение по п. 1 формулы (IC):



в которой $Z, Y_1, Y_2, R_1 - R_8$ и R_{10} имеют значения, определенные в п. 1,

его оптические изомеры и его аддитивные соли с фармацевтически приемлемым основанием.

6. Соединение формулы (I) по одному из пп. 1, 2, 4 или 5, где Z
5 представляет собой $-O-(CH_2)_{n_1}-$, $-O-(CH_2)_{n_1}-O-(CH_2)_{n_2}$ или $-O-(CH_2)_{n_1}-S-(CH_2)_{n_2}$.

7. Соединение формулы (I) по одному из пп. 1 - 6, где Y_1 представляет собой C.

10 8. Соединение формулы (I) по одному из пп. 1 - 7, где Y_2 представляет собой O или NCH_3 .

9. Соединение формулы (I) по п. 1, которое выбирают из:

15 [4,32-диметил-28,28-диоксо-22,27-диокса-28 λ^6 -тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]уксусная кислота, её оптические изомеры и её аддитивные соли с фармацевтически приемлемым основанием,

[2,4,31-триметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота, её оптические
20 изомеры и её аддитивные соли с фармацевтически приемлемым основанием,

[4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота, её оптические
25 изомеры и её аддитивные соли с фармацевтически приемлемым основанием,

[4-хлор-31-метил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота, её оптические
изомеры и её аддитивные соли с фармацевтически приемлемым основанием,

30 [4-метокси-31-метил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота, её оптические изомеры и её аддитивные соли с фармацевтически приемлемым основанием,

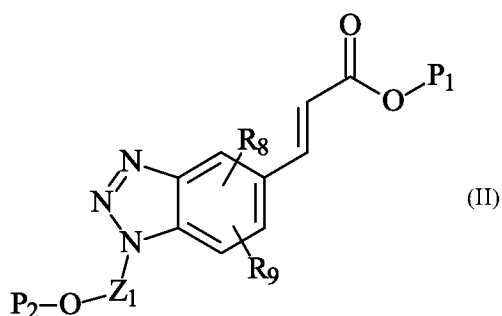
- [4,33-диметил-29,29-диоксо-23,28-диокса-29 λ^6 -тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [22.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{27,31}]]тетратриаконта-3(34),4,6,9(33),10,12,14,24,26,31-декаен-8-ил]уксусная кислота, её оптические изомеры и её аддитивные соли с фармацевтически приемлемым основанием,
- 5 [2,4,32-триметил-28,28-диоксо-19,22,27-триокса-28 λ^6 -тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]уксусная кислота, её оптические изомеры и её аддитивные соли с фармацевтически приемлемым основанием,
- 10 [2,4,33-триметил-29,29-диоксо-23,28-диокса-29 λ^6 -тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[22.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{27,31}]]тетратриаконта-3(34),4,6,9(33),10,12,14,24,26,31-декаен-8-ил]уксусная кислота, её оптические изомеры и её аддитивные соли с фармацевтически приемлемым основанием,
- 15 [23-хлор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота, её оптические изомеры и её аддитивные соли с фармацевтически приемлемым основанием,
- 20 [23-метокси-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло[20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота, её оптические изомеры и её аддитивные соли с фармацевтически приемлемым основанием,
- 25 [23-фтор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота, её оптические изомеры и её аддитивные соли с фармацевтически приемлемым основанием,
- 30 [4,26,31-триметил-27,27-диоксо-21-окса-27 λ^6 -тия-1,14,15,16,26-пентаазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]]дотриаконта-3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота, её оптические изомеры и её аддитивные соли с фармацевтически приемлемым основанием,
- [4,32-диметил-28,28-диоксо-22,27-диокса-19,28 λ^6 -дитиа-1,14,15,16-тетраазагексацикло [21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]]тритриаконта-3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]уксусная кислота, её оптические изомеры и её аддитивные соли с фармацевтически приемлемым основанием,
- [30-хлор-4,31-диметил-27,27-диоксо-21,26-диокса-27 λ^6 -тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [20.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{25,29}]]дотриаконта-

3(32),4,6,9(31),10,12,14,22,24,29-декаен-8-ил]уксусная кислота, её оптические изомеры и её аддитивные соли с фармацевтически приемлемым основанием,

[4,32-диметил-28,28-диоксо-19,22,27-триокса-28λ⁶-тия-1,14,15,16-тетраазагексацикло [21.5.3.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{26,30}]тритриаконта-

5 3(33),4,6,9(32),10,12,14,23,25,30-декаен-8-ил]уксусная кислота, её оптические изомеры и её аддитивные соли с фармацевтически приемлемым основанием.

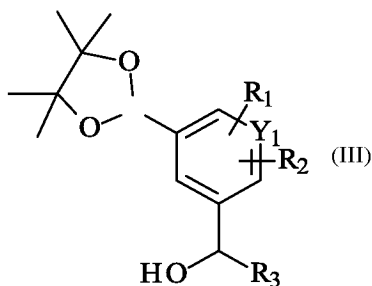
10. Способ получения соединения формулы (IA₁) по п. 3, исходя из соединения формулы (II):



10

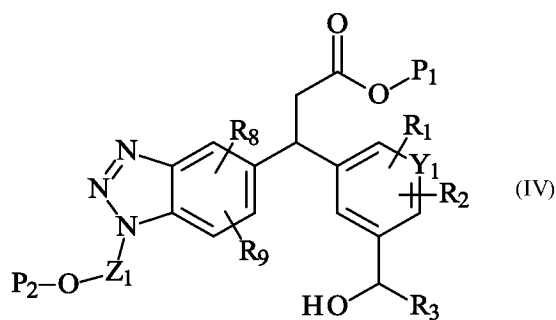
в которой P₁ является защитной группой кислотной функции, а P₂ является защитной группой спиртовой функции,

которое вступает в реакцию с соединением формулы (III):



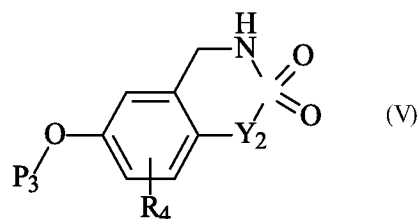
15

в которой R₁-R₃ и Y₁ имеют значения, определенные в п. 1, чтобы получить соединение формулы (IV):

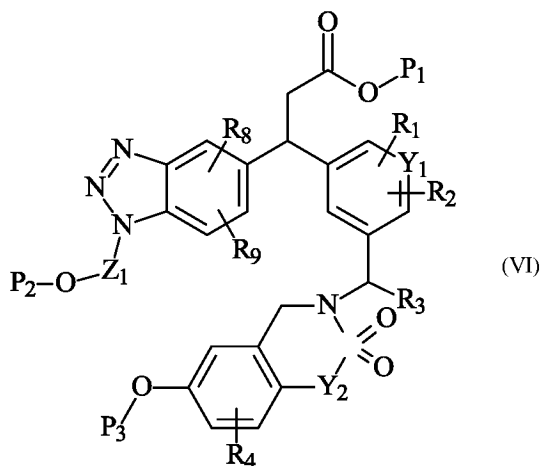


в которой R_1 - R_3 , R_8 - R_9 , Y_1 , Z_1 и P_1 - P_2 имеют приведенные выше определения,

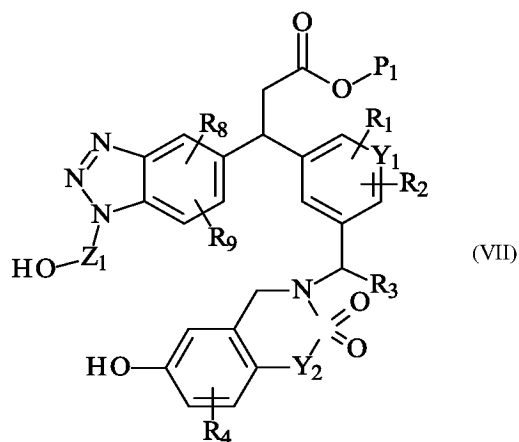
которое вступает в реакцию с соединением формулы (V):



5 в которой R_4 и Y_2 имеют значения, определенные в п. 1, а R_3 является защитной группой спиртовой функции, чтобы получить соединение формулы (VI):

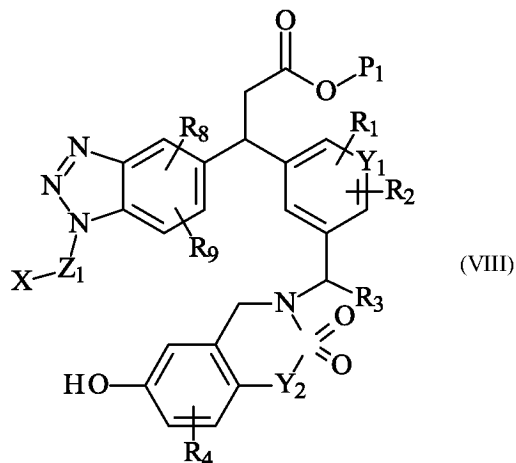


10 в которой R₁-R₄, R₈-R₉, Y₁, Y₂, Z₁ и P₁-P₃ имеют приведенные выше определения,
с которого снимают защиту, чтобы получить соединение формулы (VII):



в которой R_1 - R_4 , R_8 - R_9 , Y_1 , Y_2 , Z_1 и P_1 имеют приведенные выше определения,

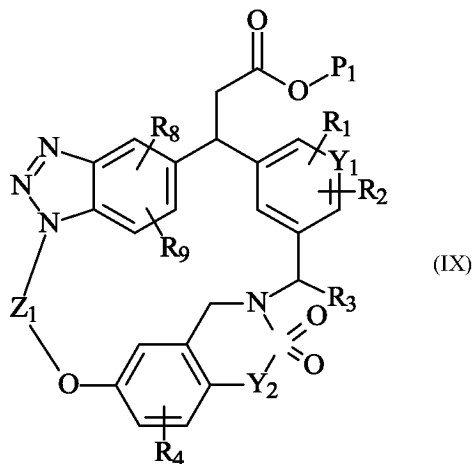
которое является галогенированным, чтобы получить соединение формулы (VIII):



5

в которой R_1 - R_4 , R_8 - R_9 , Y_1 , Y_2 , Z_1 и P_1 имеют приведенные выше определения, и X представляет собой атом галогена,

который вступает в реакцию с основанием, чтобы получить соединение формулы (IX):



10

с которого снимают защиту реакцией основания, чтобы получить соединение формулы (IA₁), их стереоизомеры разделяют, при желании, с использованием методов хирального разделения.

15 **11.** Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по одному из пп. 1 - 9, в сочетании с одним или несколькими инертными,

нетоксичными, фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами или носителями.

5 **12.** Фармацевтическая композиция по п. 11, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит один или несколько дополнительных активных веществ.

10 **13.** Соединение по одному из пп. 1 - 9 для применения в качестве активатора Nrf2.

15 **14.** Соединение по одному из пп. 1 - 9 для применения в лечении заболеваний, связанных с повышенным окислительным стрессом и воспалением, нарушением окислительно-восстановительного потенциала, нарушением детоксикации или нарушением регуляции метаболизма.

20 **15.** Соединение по одному из пп. 1 - 9 для применения в лечении диабета II типа, неалкогольного стеатогепатита, аутосомно-доминантного поликистоза почек, острого повреждения почек, синдрома Альпорта или синдрома Альстрёма.